



ISSN 1305-6433

e-ISSN 1305-6441

İstanbul Üniversitesi
İstanbul
Tıp Fakültesi
Dergisi



Journal of the Istanbul
Faculty of Medicine

Cilt/Volume 78 •

Sayı/Number 4 •

Yıl/Year 2015

ISSN 1305-6441 (Elektronik Dergi)
ISSN 1305-6433 (Basılı Dergi)

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ
Journal of Istanbul Faculty of Medicine



Cilt/Volume: 78

Sayı/Number: 4

Yıl/Year: 2015

3 AYDA BİR, YILDA DÖRT KEZ YAYINLANIR
(PUBLISHED QUARTERLY)
(MART/MARCH, HAZİRAN/JUNE, EYLÜL/SEPTEMBER, ARALIK/DECEMBER)

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ
Journal of Istanbul Faculty of Medicine

Kuruluş - 1916

Sahibi ve Sorumlu Müdür
Prof.Dr. Mehmet Bilgin SAYDAM

Editör
Prof.Dr. Lale ÖÇAL
İstanbul Üniversitesi, Türkiye

EDİTÖRLER KURULU

Prof.Dr. Atilla ARINCI	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Zübeyir BAYRAKTAROĞLU	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Seldağ BEKPINAR	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Nilgün BOZBUĞA	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Rainer BRÖMER	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Tülin ÇAĞATAY	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Feza EKİZ	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Haluk ERAKSOY	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Hakan ERTİN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Nilüfer GÖZÜM	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Hülya GÜL	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Birsen KARAMAN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Çiğdem KEKİK ÇINAR	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Betigül ÖNGEN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Beyza ÖZÇINAR	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Altay SENCER	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Yasemin ŞANLI	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. M.Öner ŞANLI	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Tufan TÜKEK	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Berrin UMMAN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Aytül UYAR	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Pinar YAMANTÜRK ÇELİK	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE

Adres:

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı
Yayın Kurulu, Çapa 34093 İSTANBUL
Tel: 0212 414 21 61
Tel: 0212 414 20 00/31926
e-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr
www.journals.istanbul.edu.tr/iuitfd
http://dergipark.ulakbim.gov.tr/iuitfd

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ YAZARLARA BİLGİ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, İstanbul Tıp Fakültesinin resmi bilimsel yayın organıdır ve yılda dört kez yayımlanır. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Dergi hekimlik alanındaki orijinal deneysel ve klinik araştırmaları, olgu bildiri ve değerlendirmelerini, özel ve aktüel konularda literatür toplamalarını (derlemeleri), yayın tanıtımlarını ve haberlerini, yazarlara ve editöre mektupları kapsar. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlar da yayımlanabilir.

Bir çalışmanın yayımlanması için Fakülte Kurulunun seçmiş olduğu Yayın Kurulu tarafından gerek yazı düzeni, gerek kapsam bakımından uygun görülmesi ve daha önce başka bir dergide yayımlanmamış olması gereklidir. Yayın Kurulu, makaleleri değerlendirmek üzere seçtiği ikisi İstanbul Tıp Fakültesi dışından, biri İstanbul Tıp Fakültesinden üç danışmanın (hakem) görüşü alındıktan sonra yayımlanıp yayımlanmayacağına karar verilir.

1. Yazıların bölümleri:

Başlık sayfası:

Bu sayfada aşağıdaki bilgiler bulunmalıdır:

- 1) Yazının kategorisi (Orijinal deneysel araştırma, orijinal klinik araştırma, derleme, olgu sunusu, kısa rapor, yayın tanıtımı, editöre mektup, yazara mektup)
- 2) Yazının ilişkili olduğu tıp disiplini (Örneğin: kardiyoloji, nöroloji, plastik cerrahi vb.-kardiyolojide elektrofizyoloji, hareket bozuklukları hastalıkları, el cerrahisi gibi daha spesifik tanımlamalar da yapılabilir)
- 3) Yazının Türkçe olarak tam başlığı,
- 4) Türkçe “kısaltılmış başlığı”,
- 5) Yazının İngilizce olarak tam başlığı,
- 6) İngilizce “kısaltılmış başlık”
Yazarların adı ve soyadı (Tüm yazarların gönderilen makalede akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Başlık sayfası dışındaki makale bölümlerinde yazarların kimlik bilgilerinin verilmesinden kaçınılmalıdır).
- 7) Yazarların çalışmanın yapıldığı tarihlerdeki çalıştığı kurumlar ve iletişim bilgileri.
- 8) Destekleyen kurum veya kuruluşlara teşekkür. (“Teşekkür” yazının yayımlanmasına karar verilmesi halinde “Tartışma ve sonuç” bölümünden sonra yer almak üzere metne ilave edilecektir).
- 9) Yazı daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuşsa toplantının resmi adı, tarihi ve yeri (“İstanbul Tıp Fakültesi Kurultayı”nda sunulan araştırmalar değerlendirilmek üzere öncelikle İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi’ne gönderilmelidir).
- 10) İletişim kurulması istenen yazarın adı, soyadı, posta iletişim adresi (posta kodu dahil, telefon, fax, ve özellikle e-mail adresi belirtilmeli, iletişim kurulacak yazar olarak belirlenen isim aşağıdaki özelliklerin tamamına sahip olmalıdır:

Makaledeki çalışmayı planlamalı veya yapmalı,
Makaleyi yazmalı veya revize etmeli,
Son halini kabul etmelidir)

Türkçe özet

Türkçe özetler şu düzene göre hazırlanmalıdır:

Amaç

Gereç ve Yöntem

Bulgular

Sonuç

Anahtar kelimeler

Anahtar kelimeler en az üç, en fazla 6 adet ve Index Medicus’a uygun olmalıdır. Medical Subjects Headings (MeSH terimleri) listesine uygun sözcükler kullanmaya özen gösterilmelidir. Her kelimenin arasında “;” konulmalıdır.

Derlemelerde amacı ve en önemli noktaları belirten kısa bir Türkçe ve İngilizce özet yer almalıdır.

Türkçe özet en çok 250 kelime olmalıdır.

İngilizce özet

İngilizce özetler şu düzene göre hazırlanmalıdır:

Objective

Materials and Methods

Results

Conclusion

Key words

Bu ara başlıklar kullanılarak devamında gerekli açıklamalar yazılmalıdır.

Anahtar Kelimeler Index Medicus’a uygun olmalıdır. Medical Subjects Headings (MeSH terimleri) listesine uygun İngilizce sözcükler kullanmaya özen gösterilmelidir. Her kelimenin arasında “;” konulmalıdır.

Olgu sunumlarında ve kısa raporlarda İngilizce özet yer almalıdır. Olgu bildirilerindeki İngilizce özet olgunun sunulma nedenini açıklayıcı özellikte olmalıdır.

Kısa raporlarda ise metot, girişim veya ön çalışma raporunun önemini ve ana hatlarını içeren özellikte olmalıdır.

Derlemelerde amacı ve en önemli noktaları belirten kısa bir İngilizce özet yer almalıdır. İngilizce özet en çok 250 kelime olmalıdır.

Yazarlara bilgi

Metin

a)Dergimiz Türkçe ve İngilizce makalelerden oluşur. Yazılar Türkçe veya İngilizce olarak hazırlanmalıdır. Teknik terimler Türkçe, Latince, İngilizce veya Türk Tıp Terminolojisine yerleşmiş terimlerle yazılmalı, dilimize yerleşmiş terimler imla kurallarımıza göre hazırlanmalı ve Türk Dil Kurumunun yayımladığı “Yeni İmla Kılavuzu” ve Türkçe Sözlük esas alınmalıdır.

b)Yazılar “Word for Windows” programında, “Times New Roman” fontu ve 12 punto ile yazılmalı, tablolar aynı programın tablo formatı ile hazırlanmalı. Tablo, şekil ve resimlerin yayın içinde geçtiği yer belirtilmeli. Tablo resim ve şekillere ait açıklama yazısı metnin sonunda ayrıca eklenmelidir.

c)Yayının metni **giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma ve sonuç, kaynaklar** şeklinde devam eder. Gereç ve yöntem bölümünde olgular, ölçümler, sonuç değerlendirme yöntemleri, istatistiksel analiz gibi alt başlıklar bulunması önerilir.

Derlemeler kendi içinde uygun alt bölümlere ayrılabilir. Metin uzunluğu genel olarak 20 sayfayı geçmemelidir.

Kısa raporlar, (orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği, orijinal çalışmaların ön sonuçları) 1000 kelimeyi geçmemek koşulu ile tarih sırası gözetmeksizin yayımlanır.

d)Metin içinde sadece standart kısaltmalar kullanılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar ilk kullanıldığı zaman parantez içinde gösterilmelidir.

e)Yazılarda “International System of Units” (SI) birimleri kullanılmaldır (<http://physics.nist.gov/cuu/Units/>).

f)**Tablo, şekil ve resimler** metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalı, numara ve tanıtıcı başlık tablonun üstünde, şekil ve resimlerde altta belirtilmelidir.

Tablo şekil ve resimlerin toplam sayısı araştırma yazıları için 5, olgu sunumları ve kısa raporlar için 2, Editöre mektup için 1’den fazla olmamalıdır.

g) Olgu resimlerinde şahsın tanınmaması için gözlerinin bir bant ile kapatılması gerekmektedir.

h)Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir.

ı)Net baskı elde edilebilmesi için, şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .jpg dosyası olarak (300dpi çözünürlükte), dergi sistemine yüklenmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede net olmalıdır.

Kaynaklar konu ile doğrudan ilişkili olmalıdır ve mümkün olduğunca son yıllarla sınırlı olmalıdır. Metinde geçen kaynaklar parantez içinde gösterilmelidir. Kaynaklar yayın içinde geçiş sırasına göre numaralandırılır ve geçtiği yerde, cümle sonunda parantez içinde gösterilir Örn: (1). Dergi adları Index Medicus’a uygun olarak kısaltılmalıdır. Kaynaklarda yazarların hepsi yazılmalı, yazar sayısı altıdan fazla ise sonrası “ve ark.” veya “at al.” şeklinde kısaltılmalıdır. Kullanılan kaynak sayısı genel olarak araştırmalar ve derlemeler için en fazla 50, olgu sunumu ve kısa raporlar için 10, editöre mektuplar için 5 olmalıdır.

Yazarlar kaynakların doğruluğu açısından tüm sorumluluğu taşırlar.

Makaleler için örnek:

Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. N Engl J Med yıl;cilt(sayı):(sayfa no) Sayfa numarsında tekrarlayan rakamlar yazılmaz. Örnek : 621-28.

Kitaplar için örnek:

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Armitage P, Berry G. Statistical Methods in Medical Research, Blackwell Scientific Publications. Oxford, UK, 2nd ed., 1987;p.3-10.

Kitap bölümü için:

Björnotorp P. The role of adipose tissue in human obesity. In: Greenwood MRC (ed). Obesity. Churchill Livingstone. New York, USA, 2nd ed., 1983;p.124-38.

Elektronik yayınlardan makale örneği:

Milan AM, Sugars RV, Embery G, Waddington RJ. Modulation of collagen fibrillogenesis by dentinal proteoglycans. Calcif Tissue Int, DOI: 10.1007/s00223-004-0033-0, November 4, 2004.

- Yukarıda sıralanan koşulları yerine getirilmemiş çalışma kabul edilmez ve eksiklerin tamamlanması için yazarına iade edilir.
- Yazarlara ayrı baskı gönderilmez. Açık Dergi Sistemini kullanmakta olan dergi sisteminden yayının PDF çıktısını temin edebilirsiniz.

Yayımlanmak üzere gönderilen makaleler için kontrol listesi:

1. Yazarların tamamının imzaladığı **Yayın Hakkı Devir Formu**
- 2.Editöre yazılmış mektup
3. Başlık sayfası
- 4.Yayının tam metni (Bu bölümde yazarların isim ve iletişim bilgilerinin olmaması gereklidir.)
- 5.Şekil, resim, tablolar, metin içinde geçen sıralarına göre numaralandırılmış ve açıklama yazıları yazılmış olarak sisteme ayrıca yüklenmelidir.
- 6.Makalede “Etik Kurul Onayı” alınması gerekli ise onay belgesi, örneği.

2. Yayın takibi:

Dergimize, <http://www.journals.istanbul.edu.tr/iuitfd> ya da <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/iuitfd> adreslerinden ulaşarak, kayıt olmanız gerekiyor. Kayıt olduktan sonra göndereceğimiz sistem şifre ve kullanıcı adıyla, adınızı takip ederek yayınlarımızı gönderebilirsiniz. Dergimize ulaşan yayınlar yukarıda belirttiğimiz kurallara uygunsa yayın kurulu tarafından yayının konusuyla ilgili 3 hakeme değerlendirme için gönderilerek yayımlanma süreci başlatılmış olur.

Yazarlara bilgi

Dergimiz tarafından yazara iletilen düzeltmeler, en geç 3 gün içerisinde Dergimize ulaştırılmalıdır.

3.Etik Kurallar:

Dergide çıkan yazıların tüm hakkı dergiye aittir. Yazılar için yazarlara telif hakkı ödenmez. Yayımlanan görüş ve düşünceler yazarlarına aittir ve İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığını bağlamaz. Makaleye ek olarak yukarıdaki şartları kaşif taramalarına dayalı yazılarda Anabilim Dalı (Bilim Dalı) Başkanlığı, Başhekimlik veya Servis Şefliği tarafından arşivde çalışılmasına izin verdiğine dair bir belgenin çalışmaya eklenmesi zorunludur. Prospektif klinik çalışmalar için resmi gazetenin 29.01.1993 tarih ve 21480 sayılı nüshasında yayımlanan yönetmeliğe uygun bir şekilde Etik Kurulu onayı alınmalıdır.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisinde iThenticate (Akademik intihal engelleme programı) kullanılmaktadır.

4. Yazışma adresi:

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Istanbul Faculty of Medicine)
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı,
Yayın Komisyonu Bürosu,
Çapa, 34390, İSTANBUL
itfdergisi@istanbul.edu.tr
<http://www.journals.istanbul.edu.tr/iuitfd>
<http://dergipark.ulakbim.gov.tr/iuitfd>
İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi'nin yazım kuralları International Committee of Medical Journal Editors-Nisan 2010 (www.icmje.org) temel alınarak hazırlanmıştır.

- Dergide yer alan makalelerin etik sorumluluğu yazarlarına aittir.

Sorularınız için iletişim bilgilerimizden bize ulaşınız.
Teşekkür ederiz.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The Journal of Istanbul Faculty of Medicine is the official publication of Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine. Published quarterly, the Journal welcomes the submission of original experimental and clinical research articles, review articles, case reports, brief reports on a recently established method or technique or preliminary results of original studies related to all disciplines of medicine from all countries. Submitted manuscripts may be written either in Turkish or in English. All papers are subject to a reviewing process by three reviewers. The final decision regarding the publication of the paper is made by the editor based on the reports of the reviewers. For original experimental and clinical investigations using human or animal subjects, a local Ethics Committee approval is required.

Preparation of the Manuscript

The Journal features manuscripts written either in Turkish or in English. All elements of the manuscript should be printed double-spaced on one side of standard paper no larger than 21x29.7 cm with 2.5cm margins at top, bottom, and sides. Times New Roman font (with 12 points) is the preferred style. One original plus three copies including tables and figures should be sent to the Editor. Manuscripts should in general not exceed 20 typewritten pages.

A submitted manuscript should include the following parts:

Cover letter addressed to the Editor should include the title of the manuscript to be submitted for consideration for publication in the *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, along with statements that the material is original and not previously published, nor is it being considered elsewhere for publication, and it is not available on the Internet, until a decision is made as to its acceptability by the Journal. The cover letter should be signed by all the authors.

Title page should include:

- Manuscript type (Original experimental research, original clinical research, review article, case report, brief report, letter to the editor, letter to the authors)
- Manuscript category regarding the discipline of medicine with which the content of the manuscript is associated (e.g., cardiology, neurology etc.)
- The full title of the manuscript
- The names of the author(s) (without titles or qualifications)(Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content).
- Affiliations of all the authors
- Acknowledgement
- The name and the full address of the corresponding author (including phone, fax, and e-mail addresses)

Avoid any words or phrases in the blinded title-only page, abstract, main text, references, tables, and figures that could reveal the author's identity.(Only the title page could contain this type of information).

Blinded title-only page should be available that includes only the title to be used for reviewer copies. A running title should also be included on this page. Papers of the manuscript should be numbered on the lower right corner starting on this page.

Abstract

Abstracts should summarize the contents of the article in 250 words or less. The abstract should be structured in the following format: Objective, Materials and methods, Results, Conclusion. When writing the abstract, subtitles mentioned should be included (i.e. Objective: The aim of this study is) At least four and at most six key words should be provided following the abstract for indexing with the use of MeSH terms.

There is no need for an abstract for case reports or brief reports. On the other hand, review articles should include an abstract focusing on the importance and practical points of the review article.

Main Text

The text of the original articles should be divided into sections with the headings: Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion and Conclusion. In the "Materials and Methods" section, subheadings such as *Subjects, Testing procedures, Outcome measurements* and *Statistical analyses* are encouraged.

Other types of articles such as case reports, review articles, or brief reports may include appropriate subheadings.

Units of Measurement should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI).

Only standard abbreviations should be used. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text.

References

Identify references in the text by numbers in parentheses. References should be numbered in alphabetical order. The titles of the journals should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus. Include all authors in the references if there are six or less authors; if there are more than six authors, write "et al." after the sixth author. Authors bear complete responsibility for the accuracy of the references. Examples of references:

Articles in Journals:

Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* 1995; 332: 621- 628.

Complete books:

Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*, Blackwell Scientific Publications. Oxford, UK, 2nd ed., 1987; pp 3 -10.

Chapter of a book:

Björntorp P. The role of adipose tissue in human obesity. In: Greenwood MRC (ed). *Obesity*. Churchill Livingstone. New York, USA, 2nd ed., 1983; pp 124-138.

Online publications:

Milan AM, Sugars RV, Embery G, Waddington RJ. Modulation of collagen fibrillogenesis by dental proteoglycans. *Calcif Tissue Int*, DOI:10.1007/s00223-004-0033-0, November 4, 2004.

Tables, figures, and pictures should each be typed on a separate sheet. They should be numbered consecutively in the order of appearance in the text. Figures should be professionally drawn. Photographs should be printed on a glossy paper.

Information for authors

Galley proofs and proof-reading

Galley proofs will be sent to the corresponding author for proof reading. The galley proofs should be returned to the Editor within three days.

Check list for the submission of the manuscripts:

Cover letter addressing the Editor

Title page

Blinded title-only page (Page numbers starting on this page)

One original and three copies of the manuscript including tables

Electronic file of the manuscript (in a 3.5 inch discette or in CD) and figures.

Copyright transfer agreement (signed by all authors)

Manuscripts may be rejected without review on the basis of lack of conformity to stated standards of preparation of manuscripts.

Reprints

Reprints are not sent to the authors

Authors should keep copies of the manuscript submitted. No materials will be returned to authors.

Mailing address:

Prof. Dr. Lale ÖÇAL (Editor)

mlocal@istanbul.edu.tr

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Istanbul Faculty of Medicine) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı, Çapa, 34390, İstanbul, TURKEY

Electronic submission

You will find the necessary information in the "online submission" section

(<http://www.journals.istanbul.edu.tr/tr/index.php/tip>).

The policy of the Journal of Istanbul Faculty of Medicine is based on International Committee of Medical Journal Editors: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals-April 2010 (www.icmje.org)

ARAŞTIRMALAR / RESEARCH ARTICLES

- Obstetric outcomes of adolescent pregnancies in the eastern mediterranean region of turkey**
Doğu akdeniz bölgesi'ndeki adölesan gebelikler ve obstetrik sonuçları
Buket KESER, Gülcin Sahin ERSOY, Hakkı AYTAÇ, Tugba Altun ENSARİ, Ferhat ÇETİN, İlkan KAYAR.. 97-101
- Pankreatik adenokanserde sirkülasyondaki proinflamatuvar sitokin düzeylerinin klinik önemi**
Clinical significance of circulating proinflammatory cytokine levels in patients with pancreatic adenocarcinoma
Senem KARABULUT, Mehmet KARABULUT, Çiğdem Usul AFŞAR, Halil ALIŞ, Murat Emin GÜVELİ, Mustafa Gökhan ÜNSAL, Fatma AYDOĞAN, Elif BİLGİN, Faruk TAŞ..... 102-109
- D vitamini düzeyinin total tiroidektomi sonrası hipokalsemi riski üzerine etkisi**
The effect of vitamin-d insufficiency on hypocalcemia after total thyroidectomy
İsmail Cem SORMAZ, Serhat MERİÇ, Ahmet Yalın İŞCAN, İlker ÖZGÜR, Nurdan GÜL, Fatih TUNCA, Yasemin Giles ŞENYÜREK..... 110-115
- Fetal akciğer matürasyonunun değerlendirilmesinde lameller cisimcik sayımı ile TDxFML testlerinin birbirlerine üstünlüklerinin incelenmesi**
Investigation of the superiority of TDxFML and lamellar body counts in the evaluation of fetal lung maturation
Bülent KARS, Önder SAKİN, Esra Esim BÜYÜKBAYRAK, Yasemin Karageyim KARŞIDAĞ, Orhan ÜNAL, Mehmet Cem TURAN..... 116-124

DERLEME/REVIEW

- Miyeloproliferatif neoplazilerde moleküler olayların önemi**
The impact of molecular events on myeloproliferative neoplasms
İpek Yönel HİNDİLERDEN, Fehmi HİNDİLERDEN, Deniz SARGIN 125-136

OLGU SUNUMLARI/CASE REPORTS

- Megasistis ve artmış nukal translusensi ile prezente olan trizomi 18: Olgu sunumu**
Trisomy 18 presenting with megacystis and increased nuchal translucency: A case report
Önder SAKİN, Bülent KARS, Cenk DEMİR, Ömer Talip TURHAN, Doğan VATANSEVER..... 137-139

OBSTETRIC OUTCOMES OF ADOLESCENT PREGNANCIES IN THE EASTERN MEDITERRANEAN REGION OF TURKEY

DOĞU AKDENİZ BÖLGESİ'NDEKİ ADÖLESAN GEBELİKLER VE OBSTETRİK SONUÇLARI

Buket KESER*, Gulcin Sahin ERSOY, Hakkı AYTAÇ***, Tugba Altun ENSARI****, Ferhat ÇETİN*, İlkan KAYAR***

ABSTRACT

Objective: To compare the obstetric and neonatal outcomes of pregnant women in the adolescent age group with the outcomes of those in reproductive age group in our region.

Materials and Methods: The outcomes of 539 adolescent pregnancies between the ages of 10-19 years and 644 adult pregnancies between the ages of 20-35 years who gave birth in Osmaniye State Hospital Obstetrics and Gynecology Clinic between January 2013 and January 2015 were analyzed retrospectively.

Results: The mean age of the adolescent group was determined as 17.60 ± 1.21 , and the mean age of the adult group was detected as 26.77 ± 3.94 . Compared to reproductive age group, in adolescent age group gestational diabetes mellitus (4.5%, 9.2%, respectively) and preterm birth (32.5%, 19.9%) incidence was detected to be significantly high ($p < 0.05$). 1-minute and 5-minute APGAR scores were observed significantly low in adolescent age group.

Conclusion: It is observed that adverse maternal and perinatal results are increased in pregnant women in adolescent age group compared to reproductive age group.

Key words: adolescent pregnancy; obstetric outcome; preterm birth

ÖZET

Amaç: Bölgemizdeki adölesan yaş grubundaki gebelerin obstetrik ve neonatal sonuçlarını reproduktif yaş grubu gebelerin sonuçları ile karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: Osmaniye Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2013 - Ocak 2015 tarihleri arasında doğum yapan 10-19 yaş arası 539 adölesan gebe ve 20-35 yaş arası 644 erişkin gebenin sonuçları retrospektif olarak incelendi. Hastaların reproduktif öyküleri ve obstetrik sonuçları kaydedildi. Verilerin analizinde SPSS versiyon 17 programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Adölesan yaş grubundaki gebelerin yaş ortalaması 17.60 ± 1.21 , reproduktif yaşta gebelerin yaş ortalaması 26.77 ± 3.94 olarak saptandı. Adölesan yaş grubunda reproduktif yaş grubuna göre gestasyonel diyabet (%4.5, %9.2 sırasıyla) ve erken doğum (32.5%, 19.9%) görülme sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0.05$). 1. ve 5. dakika APGAR skorları adölesan yaş grubunda anlamlı olarak düşük izlendi. Preeklampsi, ölü doğum ve anemi oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: Adölesan yaş grubundaki gebelerde reproduktif yaş dönemindeki gebelere göre olumsuz maternal ve perinatal sonuçların arttığı izlenmiştir.

Anahtar kelimeler: adölesan gebelik; obstetrik sonuçlar; preterm doğum

Date received/Dergiye geldiği tarih: 14.07.2015 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 13.11.2015

* Department of Obstetrics and Gynecology, Osmaniye State Hospital, Osmaniye,

** Department of Obstetrics and Gynecology, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Education and Research Hospital, Istanbul,

*** Department of Obstetrics and Gynecology, Tepecik Education and Research Hospital, Izmir,

**** Department of Obstetrics and Gynecology, Etlik Zubeyde Hanim Women's Health Education and Research Hospital, Ankara, TURKEY

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: gulcinsahinmd@gmail.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 78 • Sayı / Number: 4 • Yıl/Year: 2015

INTRODUCTION

According to World Health Organization, adolescence is defined as the transition period from childhood to adulthood and covers the age range of 10-19 years (1). There are 16 million adolescent pregnancies resulting with birth annually and these constitute 11% of all births. 95% of the adolescent pregnancies result in miscarriage and these occur in low and medium income countries (2). However, adolescent pregnancies are still an important issue for developed countries. Especially in USA, although the adolescent pregnancy and birth rate are in tendency to decrease, it still has the highest values among the developed countries (3). In our country, adolescent pregnancy incidence is 4.6% (4).

The adolescent stage is characterized with increased metabolic activity, somatic development and psychological differentiation; and in the absence of these ideal conditions required by these changes, the individual's health may be negatively affected. It is known that the adolescents do not have sufficient knowledge of contraception methods, conception and its results compared to the older pregnant women (5). In pregnancies in this period, there may be an increase in labor complications and postnatal complications both due to lack of care and due to insufficient preparations for labor and parenthood before and during pregnancy. Problems like anemia, abortus and preterm birth associated with malnutrition are also more common in adolescent pregnancies (6). Besides, because of incomplete bone development in adolescents, an increase in cesarean section ratios associated with cephalopelvic disproportion was reported (7).

In our study, we aimed to evaluate the obstetric and neonatal outcomes of adolescent pregnancies in our city, and to compare these findings with adult group pregnancies in terms of maternal and neonatal health.

MATERIAL AND METHOD

Our research which evaluates the obstetric results of adolescent pregnancies between 10-19 years old was conducted in Osmaniye State Hospital Gynecology Clinic. The study protocol was approved by the Ethical Committee of Cukurova University School of Medicine. The results of patients between 10-35 years old who gave birth between January 2013 and January 2015 were scanned retrospectively. Study exclusion criteria were pregnancies after the age of 35 years, multiple pregnancy, chronic systemic diseases, smoking and alcohol consumption. 1183 patients were incorporated to the study in total. Patients were separated in two groups as the adolescent pregnancy group between the ages of 10-19 years and adult pregnancy group (control group) between the ages of 20-35 years. Obstetric histories, modes of delivery, delivery weeks, pregnancy complications (gestational diabetes mellitus, preeclampsia), parturition hemoglobin values, neonatal results of the patients were recorded. The deliveries before the 34th gestational week were evaluated as preterm birth.

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version17 program (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for the analysis of the data obtained. In statistical

analysis, the distribution properties of data were detected with Kolmogorov-Smirnov test, and the analysis of data with normal distribution was performed with Independent sample T test and the analysis of the data without normal distribution was performed with Mann Whitney U test. For the analysis of categorical data Chi-Square test was used; when Chi-Square conditions were not fulfilled Fisher Exact test was used. Numeric variables were reported in mean \pm standard deviation (SD) and categorical variables were reported in percentage. Significance was evaluated at $p < 0.05$ level.

RESULTS

There were 539 cases in the adolescent group between the ages of 10-19 years old who were included to the study and the average age was determined as 17.60 ± 1.21 (minimum 13; maximum 19). In the adult control group between the ages of 20-35 years there were 644 cases and the average age was determined as 26.77 ± 3.94 (minimum 20; maximum 35).

No difference was observed between adolescent pregnancies and adult pregnancies in terms of preeclampsia ($p=0.52$), the incidence of gestational diabetes mellitus was found more in adults group compared to adolescent pregnancy (9.2%, 4.5%, respectively, $p < 0.001$) (Table 1). Premature delivery ratio in adolescent group was detected as 32.5% in adolescent group and as 19.9% in adult group ($p < 0.001$). Stillbirth ratios in adolescent and adult pregnancies were respectively 1.1% and 0.5%, and no statistically significant difference was observed. Although the neonatal APGAR score mean values at 1-minute and 5-minute were within normal limits in both groups, adolescent group APGAR scores were found to be significantly lower in adult group.

DISCUSSION

Adolescent pregnancies which are defined as between the ages of 12 and 19 years constitute an important problem in the whole world. There is a higher probability that the adolescent mothers are exposed to negative pregnancy outcomes and mortality related to maternity compared to adult mothers (4). The incidence of adolescent pregnancies in the world varies between 3.2% and 42% (6, 8). In the literature, the adolescent pregnancy ratios were reported to be 0.9-21% in European countries, 10.6% in USA, 0.4-4.2% in Asia and 8-50% in Africa (8, 9). In Turkey, the adolescent pregnancy ratio was detected as 0.9% in 1990 whereas this ratio was 4.6% in 2013 (4). In our study, 1183 pregnant women, of which 539 women were at the adolescent age, who applied to Osmaniye State Hospital Obstetrics and Gynecology Clinic were analyzed. Adolescent pregnancies constitute 8% of all the pregnant women who gave birth in Osmaniye State Hospital Obstetrics and Gynecology Clinic and this ratio was found to be high compared to the overall adolescent pregnancy ratio in Turkey (10). Considering that our study region is close to Syria, we think that the migration rate increased towards our country due to the war environment in Syria contributed to this situation.

Table 1. Reproductive history and obstetric outcomes of women in groups

	Adolescent mothers n (%)	Adult mothers n (%)	p value
Gravida			
1	402 (74.6)	119 (18.5)	<0.001
2	120 (22.3)	211 (32.8)	
3<	17 (3.1)	314 (48.7)	
Preeclampsia	12 (2.2)	11 (1.7)	0.52
GDM			
no	406 (75.3)	522 (81.1)	<0.001
yes	24 (4.5)	59 (9.2)	
Unfollowed	109 (20.2)	63 (9.8)	
Hemoglobin*	11.11 ± 1.43	11.19 ± 3.85	0.476
Mode of delivery			
Vaginal delivery	384 (71.2)	334 (51.9)	<0.001
C-section	155 (28.8)	310 (48.1)	
Preterm birth	175 (32.5)	128 (19.9)	<0.001
Birth weight (gram)*	3086 ± 510.6	3195 ± 496.8	<0.001
Birth height (cm)*	49.53 ± 2.3	49.72 ± 2.08	0.021
Birth head circumference (cm)*	35.19 ± 3.31	35.51 ± 1.62	<0.001
APGAR 1-minute	8.70 ± 1.19	8.85 ± 0.83	0.002
APGAR 5-minute	9.75 ± 1.15	9.86 ± 0.83	0.008
Stillbirth	6 (1.1)	3 (0.5)	0.314

*Data are presented as mean ± SD, GDM: Gestational diabetes mellitus

An important problem in adolescent pregnancies is the increase in preterm birth rate. Biological immaturity of the pregnant women, immature skeleton system and socio-demographical factors (low education level, low socioeconomic level, etc.) may be shown among the reasons for this (11). In the literature, there are many studies indicating that adolescent pregnancies are associated to the increased preterm deliveries (12-14). In a study conducted in Utah with more than 130.000 primipara pregnant women with singleton gestation at the ages of 13-24 years old were analyzed (15). When compared to 20-24 years old group, the risk of delivering an infant who had low birth weight and premature infant was found higher in pregnancies at the age of 17 years or younger who had education level in compliance with their age. When the results of a study conducted by Satin et al. on 16500 pirimipara pregnant women, the preterm delivery ratio in women who gave birth between the ages of 11-16 years old was found significantly increased compared to older pregnant women (12). On the other hand, in the study of Taner et al. with 402 adolescent pregnant women, the preterm

birth ratio was found as 10.9% and no significant difference was found. However, they detected the ratio of delivering an infant who had low birth weight as 76.5% and they found this difference from the adult group at a statistically significant level (16). In our study, preterm birth ratio in adolescent pregnancies was observed as significantly increased compared to pregnancies at older ages. Parallel to this, the head circumference measurement and birth weights were detected significantly lower than the control group. Preeclampsia and gestational diabetes were of the perinatal problems monitored in adolescent pregnancies (13). In a study which was conducted by Bozkaya et al., the preeclampsia incidence in adolescent pregnancies (9.9%) was determined considerably more than adult pregnancies (4%) (17). It was asserted that the higher preeclampsia incidence in adolescent pregnancies may be explained with immature immune system and few amount of antibodies which block the chorionic villuses (18). But in our study, the preeclampsia ratio in adolescent pregnancies was not found to be significantly different than adult pregnancies. Likewise, also in the

study conducted by Taner et al. no significant difference was observed between adolescent pregnancies and adult pregnancies in terms of preeclampsia incidence (16). Another important problem that we encounter in adolescent pregnancies around the world is anemia (13, 19). In more than 50% of the pregnant women in developing countries there is iron deficiency anemia. Due to the simultaneous growth of both the adolescent's herself and the baby's, the iron reserves of the body are consumed rapidly. Therefore, the anemia that we frequently encounter in adult pregnancies becomes even more explicit in adolescent pregnancies (20). In the study conducted by Melekoğlu et al., anemia incidence in adolescent pregnancies was found higher than the adult pregnancies (21). However, in the study of Akin et al. the anemia prevalence in adolescent pregnancies in the age group of 15-19 years old was higher than pregnancies in all other age groups, but the difference between them was not found statistically significant (22). Similarly, according to a study conducted in Erzurum region, no statistically significant difference was found between the age of the mother and the anemia in adolescent pregnancies (23). Also in our data, no significant difference was observed between two groups in terms of hemoglobin levels.

Due to the incomplete development of the bone pelvis in adolescents, it was asserted that the ratio of cesarean section associated with cephalopelvic disproportion was increased (7). However, in recent studies it was detected that cesarean section ratios were lower in adolescent pregnancies compared to adult pregnancies (24). Likewise, in studies of Taner et al. and Melekoğlu et al., the cesarean section ratios in adolescent pregnancies were detected lower compared to adult pregnancies (16, 21). According to Turkey Population and Health Research 2003 data, cesarean section ratios in adolescent pregnancies and in pregnancies at older ages were detected as 11.5% and 22.5%, respectively (25). In our study, the cesarean section ratio was monitored as significantly lower in adolescent pregnancies than the control group. We associate our cesarean section ratios in adult pregnancies higher than adolescent pregnancies with the approach of adult pregnant women with cesarean section history whose multiparity ratio is statistically higher to give birth through cesarean section again in their recurring pregnancies.

When other perinatal results were evaluated, 1-minute and 5-minute APGAR scores in adolescent pregnancies were monitored lower than adult pregnancies, but detected within the normal limits in both groups. In a study conducted by Ayyıldız et al. in 2014, a significant difference was found between adolescent pregnancies and the pregnancies at an older age in terms of mean 1-minute and 5-minute APGAR scores of the infants (26). In the study of Taner et al., it was reported that there were no significant differences between the mean 1-minute and 5-minute APGAR scores of the infants of adolescent mothers and non-adolescent mothers (16). In the literature, stillbirth ratio was determined to be higher in adolescent pregnancy like increased neonatal complications, birth asphyxia, preterm birth (27). In a two-centered study conducted by Arkan et al., stillbirth

ratio in adolescent pregnancies was found higher compared to the pregnant women between 20-35 years old who were chosen as the control group (14). Also in a study in the Netherlands, the stillbirth risk in pregnant women between 15-19 years old was indicated to be higher than the women older than 20 years (28). In our study, although no significant differences were detected between adolescent pregnancies and adult pregnancies, stillbirth ratio in adolescent pregnancies was higher. Similarly, in the study of Keskinöglü et al. although the stillbirth ratio in adolescent pregnancies was 13.7% no statistically significant difference was detected between two groups (6).

In our study, the gestational diabetes mellitus incidence in adolescent pregnancies was monitored significantly lower compared to adult pregnancies in the control group. This may be explained with the increase of predisposition to diabetes associated with the increase of insulin resistance at older ages (13). Nonetheless, as the adolescent pregnancy group did not attend to polyclinic follow-up regularly, approximately 20% of the pregnant women were detected not have their glucose loading tests performed. Because the majority of adolescent pregnancies have families with low socio-economic and education level, they may not be aware of the importance of the routine gestational follow-up or the pregnant women are not brought to the control visits by their relatives; thus this may be the cause of significantly high nonattendance ratio to the follow-ups. When the socio-economic levels of adolescent pregnant women were analyzed in a study of Keskinöglü et al., it was determined that 99.7% of the adolescents were from unemployed families and that 59.8% did not have a health insurance (6). It is understood from the data of Turkey Population and Health Research conducted in 2013 that adolescent pregnancy ratio in families with the highest socio-economic level is 1%, whereas it reaches 7.7% among individuals living in areas with lower socio-economic level (4). When it is analyzed in terms of education level, while 17% of the women who were not educated or who did not complete their primary education start bearing children in adolescent period; this ratio decreases to 8% among women who at least finished their primary education (4).

There are few limitations of the present study. As the risky pregnancies are mostly referred to a tertiary health center, our study does not involve homogeneous patient and control groups. However, the absence of the socio-demographical properties like education level and socio-economic status of the pregnant women who enrolled into our study is the other limitation of our study. Thus, further multicenter studies are required to clarify the effects of different education and socio-economic levels on adolescent pregnancy.

CONCLUSION

Adolescent pregnancies are an important health problem around the world. As per the results of Turkey Population and Health Research 2013, although the adolescent pregnancy ratio decreased to 4.6% from 6% in 2008, it still constitutes an important problem in Turkey both socially and medically. Adolescent

pregnancies have more risk than pregnancies at older ages in terms of maternal and fetal adverse outcomes. Though we could not analyze the socio-demographic properties in our study, it was indicated in the studies covering society surveys and socio-demographical data that adolescent pregnancies are more common in regions with low socio-economic and education levels. Therefore, it is primarily necessary to prevent adolescent pregnancies through attempts to increase the education and welfare level of the society. Then, what should be considered in the second place is trying to reduce the perinatal complications with may occur in the existing adolescent pregnancies through the most ideal antenatal follow-up possible.

REFERENCES

1. Adolescent Pregnancy. Issues in Adolescent Health and Development. Department of Child and Adolescent Health and Development, WHO (2005), Geneva.
2. World Health Organization (WHO). WHO Guidelines on Preventing Early Pregnancy and Poor Reproductive Outcome Among Adolescents in Developing Countries. Geneva: WHO; 2011.
3. WHO 2009 Publication World Health Statistics.
4. Turkey Population and Health Investigation 2013. Hacettepe University Institute of Population Studies Ankara, Turkey.
5. Hillis SD, Anda RF, Dube SR, Felitti VJ, Marchbanks PA, Marks JS. . The association between adverse childhood experiences and adolescent pregnancy, long-term psychosocial consequences, and fetal death. *Pediatrics* 2004;113:320- 327.
6. Keskinoglu P, Bilgic N, Picakciefe M. Perinatal outcomes and risk factors of Turkish adolescent mothers. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20(1):19-24.
7. Chandra PC, Schiavello HJ, Ravi B, Weinstein AG, Hook FB. Pregnancy outcomes in urban teenagers. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;79(2):117-22.
8. Perry RL, Mannino B, Hediger ML, Scholl TO. Pregnancy in early adolescence: are there obstetric risks? *J Maternal Fetal Med* 1996;5:333-9.
9. Guest P. Progress and prospects in reproductive health in the Asian and Pacific Region. *Asia Pac Popul J* 2006;21:87-111.
10. Oner S, Yapıcı G: Glance at adolescent pregnancies. *Turkish Journal of Public Health*, 2010; 8(1):30-9.
11. Bulut S, Gurkan A, Sevil U. Adolescent Pregnancies. *Aile ve Toplum Dergisi* 2008;13:37-44. [in Turkish]
12. Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML. Maternal youth and pregnancy outcomes: middle school versus high school age groups compared with women beyond the teen years. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(1):184-7.
13. Jolly MC, Sebire N, Haris J, Robinson S, Regan L. Obstetric risks of pregnancy in women less than 18 years old. *Obstet Gynecol* 2000;96(6):962-6.
14. Arkan DC, Kaplanoglu M, Kran H, Ozer A, Coşkun H, Turgut E. Adolescent pregnancies and obstetric outcomes in southeast Turkey: data from two regional centers. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2010;37(2):144-7.
15. Fraser AM, Brockert JE, Ward RH: Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes. *N Engl J Med*, 1995;332:1113-7.
16. Taner CE, Kırmızı D, Iris A, Basogul O. Results of adolescent pregnancies. *The Medical Journal of Goztepe Training and Research Hospital* 2012;27(1):6-10.
17. Bozkaya H, Mocan H, Usluca H, et al. A retrospective analysis of adolescent pregnancies. *Gynecol Obstet Invest* 1996;42:146-50.
18. Canbaz S, Sunter AT, Cetinoglu CE, Peksen Y. Obstetric outcomes of adolescent pregnancies in Turkey. *Adv Ther* 2005;22(6):636-41.
19. Agudelo AC, Belizan JM, Lammers C. Maternal perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: Cross-sectional study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:342-9.
20. Mersal FA, Esmat OM, Khalil GM. Effect of prenatal counselling on compliance and outcomes of teenage pregnancy. *East Mediterr Health J* 2013;19:10-7.
21. Melekoglu R, Evruke C, Kafadar T, Mısırlıoğlu S, Buyukkurt S, Ozgunen T. Perinatal outcomes of adolescent pregnancy. *J Turk Soc Obstet Gynecol*. 2013;10(4):213-9.
22. Akın N, Buyukbozkırlı D, Bilgel N. Prevalence of anemia in pregnant women living in the region of the 1st mother and child health and family planning center of Bursa. *Turkish Journal of Family Practice* 2000;4:11-5.
23. Ingeç M, Borekci B, Yılmaz M. Impact of Maternal Age on Perinatal Outcomes in Adolescent Pregnancies. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2005;6:290-5.
24. Zeteroglu S, Sahin I, Gol K. Cesarean delivery rates in adolescent pregnancy. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2005;10(2):119-22.
25. Kutuk S. Pregnancy in adolescents, risks and problems. *Turkish Journal of Family Practice* 2012;16:31-4.
26. Ayyıldız T, Topan A, Ozturk O, Kulakcı H. Evaluation of adolescent pregnancies in terms of obstetric outcomes for the mother and the newborn. *DEUHFED* 2015;8(2):61-6.
27. Malabarey T, Balayla J, Klam S, Shrim A, Abenhaim H. Pregnancies in young adolescent mothers: a population-based study on 37 million births *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012;25:98-102.
28. McIntyre P. Health Problems Associated With Adolescent Pregnancy. *Pregnant Adolescents Delivering on Global Promises of Hope*. Geneva, WHO Library Cataloguing-in- Publication Data, 2006;10-5.

PANKREATİK ADENOKANSERDE SİRKÜLASYONDAKİ PROİNFLAMATUAR SİTOKİN DÜZEYLERİNİN KLİNİK ÖNEMİ

CLINICAL SIGNIFICANCE OF CIRCULATING PROINFLAMMATORY CYTOKINE

LEVELS IN PATIENTS WITH PANCREATIC ADENOCARCINOMA

Senem KARABULUT*, Mehmet KARABULUT**, Çiğdem Usul AFŞAR*, Halil ALIŞ**, Murat Emin GÜVELİ*, Mustafa Gökhan ÜNSAL**, Fatma AYDOĞAN*, Elif BİLGİN*, Faruk TAŞ*

ÖZET

Amaç: Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve interlökin 1 beta (IL-1 β) pankreatik adenokanser (PA) oluşumunda anahtar rol oynamaktadır. Bu çalışmada PA'lı hastalarda bu moleküllerin serum düzeylerinin klinik önemini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza patolojik olarak konfirme edilen PA tanılı 33 hasta ile yaş-cinsiyet olarak eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol alındı. Serum proinflatuar sitokin düzeyleri, ELISA yöntemiyle değerlendirildi.

Bulgular: Ortanca tanı yaşı 59 (aralık, 32-84) olarak saptandı. Cerrahi girişim uygulanan %27 hastanın; %15'ine pankreatikoduodenektomi operasyonu ve %12'sine palyatif cerrahi uygulandı. Serum proinflatuar sitokin düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (her iki belirteç için; $p < 0,001$). Ayrıca, sarılığı, büyük tümörü, metastatik hastalığı veya karaciğer metastazı olan hastalarda IL-1 β düzeyi yüksek olarak tespit edildi (sırasıyla, $p=0,008$, $p=0,002$, $p=0,008$ ve $p=0,03$). Ancak, PA'lı hastalarda serum proinflatuar sitokin düzeyleri ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuçlar: Serum proinflatuar sitokin düzeylerinin PA'lı hastalarda tanısız değeri bulunmaktadır ancak prognostik önemi saptanamamıştır.

Anahtar kelimeler: Pankreatik adenokarsinom; TNF- α ; IL-1 β ; tanı

ABSTRACT

Objective: Tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin 1 β (IL-1 β) play key roles in pathogenesis of patients with pancreatic adenocarcinoma (PA). The objective of this study was to determine the clinical significance of serum levels of these molecules in PA patients.

Materials and Methods: A total of 33 patients with a pathologically confirmed diagnosis of PA and age- and sex-matched 30 healthy controls were enrolled in this study. Serum proinflammatory cytokine concentrations were determined by the ELISA method.

Results: The median age at diagnosis was 59 years, range 32 to 84 years. Of the patients who had undergone surgical intervention (27%), 15% had had pancreaticoduodenectomy and palliative surgery was performed in the remaining 12%. The baseline serum proinflammatory cytokine levels were significantly higher in patients with PA than in the healthy control group (both for TNF- α and IL-1 β ; $p < 0.001$). Additionally, serum IL-1 β levels of the patients with jaundice, large tumor size, metastasis or liver metastasis were detected to be significantly higher compared with others ($p=0.008$, $p=0.002$, $p=0.008$, and $p=0.03$, respectively). However, serum proinflammatory cytokine levels had no prognostic role for outcome in PA patients.

Conclusions: Serum levels of proinflammatory cytokines were diagnostic markers in PA patients but not prognostic.

Key words: Pancreatic adenocarcinoma; TNF- α ; IL-1 β ; diagnosis

Date received/Dergiye geldiği tarih: 22.10.2015 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 27.11.2015

* İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,

** Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE
(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: drsenemkarabulut@gmail.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 78 • Sayı / Number: 4 • Yıl/Year: 2015

GİRİŞ

Pankreatik adenokanser (PA), fetal seyreden gastrointestinal malignitelerdendir ve insidansı batı toplumlarında artma eğilimindedir. PA ile ilişkili risk faktörleri; erkek cinsiyet, ileri yaş, obezite, kronik pankreatit, ailesel pankreas kanseri öyküsü ve genetik eğilimdir (1). Geniş araştırmalara rağmen bu hastalığın etyopatogenezi ve hastalığın progresyonu ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır.

İmmün sistem hormonları olarak da tanımlanabilecek olan sitokinler, uyaran etkisi ile immün ve nonimmün hücrelerden sentezlenir ve hedef hücre davranışını etkiler. Glikoprotein yapısındaki bu mediatörler arasında immün hücreler arası stimülatör veya inhibitör uyarılar taşıyanlar interlökinler, lökosit kemotaksisini tetikleyenler kemokinler önemli iki grubu oluşturur. Sitokinlerin başlıca etkileri arasında endotel hücresi aktivasyonu ile adezyon molekülü ekspresyonu, lökosit endotel yapışması ve etkileşimi, lökositlerin endoteli geçip enflamasyon bölgesine kemotaksisi, lökosit aktivasyonu, prokoagulan aktivite, sitokin sentezini yeniden aktive etme, endojen mediatör salınımı, ateş, akut faz reaksiyonu, spesifik olmayan konakçı reaksiyonu ile ilişkili koloni stimulan faktör artışı, natürel killer hücre aktivasyonu, T hücre çoğalması, B hücre aktivasyonu, sitotoksik T hücre artışı sayılabilir. Bu arada diğer proinflatuar mediatörler endotelden tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve interlökin 1beta (IL-1 β) etkisi ile salınırlar; vazodilatatör veya vazokonstriktör etki yaparlar. Ayrıca, antiinflatuar sitokinlerin, doğal sitokin inhibitörleri olan IL-1ra ve solubl TNF reseptörlerinin üretimini tetiklerler. Böylece aşırı sitokin yanıtı dengelenir. Anlaşılacağı üzere immün yanıt yararlıdır; ama aşırı olduğunda ölüme yol açabilir (2).

TNF- α , başta makrofaj olmak üzere konakçı immün sistem hücreleri ve tümör hücresi tarafından infeksiyona ve tümör invazyonuna cevap olarak üretilir. Protümör ve antitümör aktivitesi vardır. Ayrıca, kanserle ilişkili kaşeksiden sorumlu proinflatuar bir sitokindir (3). Bir çok çalışmada serum TNF- α düzeylerinin solid tümörlerde bir belirteç olarak kullanılabilceği bildirilmiş ve PA'da yapılmış çalışmalarda benzer şekilde etkin bir belirteç olabileceği ortaya konmuştur (4, 10).

IL-1 β 17 kilo Dalton büyüklüğünde, kronik inflamasyonla ilişkili bir proinflatuar sitokindir (11). IL-1 β nın; Fas, natürel killer-kappaB ve nitrik oksit oluşumunu tetikleyerek, PA'da adezyon, invazyon ve kemorezistansda etkili olduğu bildirilmiştir (12). Böbrek hücreli karsinomlarda serum IL-1 β düzeylerinin yüksek olduğu ve prognostik öneme sahip olduğu, gastroözofageal kanserlerde kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (13,14). Benzer şekilde kolorektal kanserlerde kötü prognoz, CEA ve CA 19-9 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (15). PA'da yapılmış çalışmalar da serum IL-1 β düzeylerinin etkin bir belirteç olarak kullanılabilceğini desteklemiştir (16,17).

Çalışmamızda PA'da kullanılacak diagnostik, prediktif ve prognostik bir belirteç olarak spesifik olmayan immunité ve proinflatuar yanıtta sorumlu moleküller arasında önemli fonksiyonları olan TNF- α

ve IL-1 β serum düzeylerinin klinik önemini araştırmayı planladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Şubat 2010 ile Temmuz 2013 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'ne başvuran, histolojik olarak PA tanısı almış ve inflamasyon bulguları olmayan 33 hasta ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol alındı. Çalışma öncesi İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nden Etik Kurulu onayı alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu, kilo kaybı, sarılık, tümör büyüklüğü, tümör lokalizasyonu, metastaz varlığı ve kemoterapi cevabına ait bilgiler hasta dosyalarından kayıt edildi. Tümör lokalizasyonu, cerrahi, endoskopik veya radyolojik olarak belirlendi. Patolojik değerlendirme, cerrahi rezeksiyon ve/veya ince iğne aspirasyon biyopsi materyalinden yapıldı. Metastatik PA'lı hastalarda görüntüleme yöntemi olarak; bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve/veya pozitif emisyon tomografi (PET/CT) kullanıldı. Hastalık evrelemesi, the International Union Against Cancer TNM sınıflandırmasına göre yapıldı.

Metastatik hastalığı olan 23 PA'lı hastanın %87'sine (n=20) kemoterapi, tek ajan ya da kombinasyon şeklinde uygulandı. Tek ajan veya kombinasyon kemoterapisi uygulama kararı, hastanın performans durumuna ve/veya hastalık yaygınlığına göre verildi. Hastaların 5'ine gemsitabin-platin, 1'ine gemsitabin-kapesitabin, 1'ine kapesitabin-oksalipatin kombinasyonu ve 13'üne ise tek ajan gemsitabin tedavisi verildi. Tedavi cevap değerlendirmesi, 2-3 sıklus kemoterapi sonrası RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterleri versiyon 1.1'e göre radyolojik olarak yapıldı. Parsiyel yanıt (PY); hedef lezyonların çaplarının toplamında en az %30'luk azalma, progresif hastalık (PH); hedef lezyonların çaplarının toplamında %20 ve daha fazla artış olması veya yeni lezyon ortaya çıkması, stabil hastalık (SH) ise; ne kısmi yanıt kadar azalan ne de progresif hastalık kadar artma gösteren hastaları tanımlamak için kullanıldı. PY veya SH cevabı alınan hastalar, tedaviye cevaplı olarak kabul edildi. Metastatik PA'lı hastaların takipleri klinik, laboratuvar, BT veya MRG bulguları ile yapıldı. Çalışmalarda klinik değeri olabileceği bildirilen laboratuvar parametreleri, çalışmamızda değerlendirildi. Serum karsinoembryonik antijen (CEA) ve karbonhidrate antijen (CA) 19-9 düzeyleri micro particle enzyme immuno assay (Abbott Diagnostics, Chicago, IL) ile belirlendi. Serum LDH aktivitesi, 37°C'de kinetik metod kullanılarak Targa-3000 otoanalizer (Pointe Scientific Inc., Lincoln Park, MI, U.S.A.) cihazı ile değerlendirildi. Tüm laboratuvar parametreleri kurumumuzdaki normal sınırlara göre belirlendi.

Hasta ve sağlıklı kontrollerden tedavi öncesi; sabah 08.00-10.00 saatleri arasında, antekubital bölgeden 10 ml, 1/9 sitrat kan oranında kan örneği ve 5 ml antikoagülansız kan örnekleri alındı. 10 dakika santrifüj edilerek, plazma veya serum örnekleri ayrıldı. Her

örnekten 0,5ml'lik plazma ve serum örnekleri eppendorf tüplere konularak gerekli test sayısı tamamlanincaya kadar -80°C'de saklandı.

Hastaların serum TNF- α düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Assaypro, MO, USA) ve IL-1 β düzeyleri ELISA (İnvitrogen, USA) yöntemiyle belirlendi. Standartlar, hasta ve kontrol grubuna ait örnekler duplike olarak çalışıldı. Tüm antikor kaplı kuyucuklara serum örnekleri standartlar ve biotin konjugat otomatik pipet yardımıyla uygulandı. Mikrokuyucuklar oda sıcaklığında, 1 saat boyunca inkübasyona bırakıldı. Yıkama solüsyonu ile yıkama yapıp, iyice kurutulduktan sonra Streptavidin-HRP işaretleyicisi eklendi ve antikor-antijen-antikor kompleksinin oluşması için oda sıcaklığında, 30 dakika süresince inkübasyona bırakıldı. Bağlanmayan antikor yıkama işlemi ile uzaklaştırıldıktan sonra kromojen eklenerek, 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Oluşan renk reaksiyonu durdurma solüsyonu ilavesiyle durduruldu. 450 nm'de ELISA okuyucuda (ChroMate 4300 Microplate Reader; Palm City, FL, USA) örneklerin absorbansları ve konsantrasyonları ayrı ayrı okundu. Absorbansları okunan ve değerleri bilinen standartlar yardımıyla çizilen standart eğriden hesaplanan konsantrasyon değerleri otomatik olarak okunan konsantrasyonlarla karşılaştırıldı. TNF- α düzeylerinin birimi ng/ml ve IL-1 β düzeylerinin birimi pg/ml'dir

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için, ortanca ve aralık olarak verildi. Değişkenler, gruplar arasında Mann-Whitney U testi, Student-T testi ve X^2 testi kullanılarak karşılaştırıldı. Genel sağkalım (GS) süresi, tedavi başlangıç tarihinden son kontrol tarihi veya ölüm tarihine kadar geçen süre olarak belirlendi. Sağkalım analizi ve sağkalım ile histopatolojik bulguların karşılaştırılması için, Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Sağkalım farkları log-rank testi ile analiz edildi. P değeri $\leq 0,05$ olduğu durumlar, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Bu çalışmada yer alan hastaların klinikopatolojik ve laboratuvar özellikleri, Tablo-1'de özetlendi. Hastaların ortanca yaşının 59 (aralık, 32-84) olduğu saptandı. Hastaların %61'i erkek, %70'inin performans durumu iyi (0-1) ve %68'inde tümör, pankreas başında lokalizedi. Cerrahi uygulanan 9 (%27) hastanın; 5 (%15)'ine pankreatikoduodenektomi operasyonu, 4 (%12)'üne ise palyatif cerrahi uygulandı. Metastaz bölgesi dağılımının sırasıyla, karaciğer, n=19 (%83); periton, n=5 (%22); batin içi lenfadenopati, n=4 (%17); kemik n=2 (%9), akciğer n=2 (%9), sürrenal n=1 (%4) ve cilt/ciltaltı n=1 (%4) olduğu belirlendi. Metastatik evredeki (n=23, %70) hastaların büyük bir kısmına (n=20, %87) kemoterapi verildi. Tedavi cevap değerlendirmesi, 2-3 sıklus kemoterapi sonrası RECIST kriterleri versiyon 1.1'e göre radyolojik olarak yapıldı. PY veya SH cevabı alınan hastalar, tedaviye cevapl

olarak kabul edildi ve hastaların %45'i kemoterapiye cevaplıydı.

Tablo-1: Hasta ve hastalık özellikleri

Değişkenler	n
Hasta sayısı	33
Yaş, yıl	
Ortanca (aralık)	59 (32-84)
Cinsiyet	
Erkek/kadın	20/13
Performans durumu	
0/1/2/3	4/19/5/5
Kilo kaybı	
Var/yok	26/4
Sarılık	
Var/yok	9/22
Tümör boyutu	
Küçük (<40 mm)/büyük (≥ 40 mm)	14/14
Lokalizasyon	
Baş/korpus-kuyruk	21/10
Kemoterapiye cevap	
Var (PY veya SH)/yok (PH)	9/11
Metastaz	
Var/yok	23/10
Beyaz kan hücresi (WBC)	
Normal (<10.000/mm ³)/yüksek (>10.000/mm ³)	19/11
Hemoglobin (Hb)	
Düşük (<12 g/dl)/normal (>12g/dl)	9/22
Platelet sayısı (PLT)	
Düşük (<150.000/mm ³)/normal (>150.000/mm ³)	5/26
Laktat dehidrogenaz (LDH)	
Normal (<450 IU/ml)/yüksek (>450 IU/ml)	21/8
Albumin	
Düşük (<4 gr/dl)/normal (>4 gr/dl)	10/17
Karsinoembryonik antijen(CEA)	
Normal (<5 ng/ml)/yüksek (>5 ng/ml)	19/10
Karbonhidrate antijen (CA 19-9)	
Normal (<38 U/ml)/yüksek (>38 U/ml)	7/22

PY: parsiyel yanıt, SH: stabil hastalık, PH: progresif hastalık

PA'lı hastaların incelenen bütün serum proinflatuar sitokinlerinin düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu (her iki proinflatuar sitokin için; $p < 0,001$) (Tablo-2). Serum IL-1 β düzeyleriyle sarılık, büyük tümör, metastatik hastalık ve karaciğer metastazı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi; bu grup hastalarda serum markır düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla, $p=0,04$, $p=0,02$, $p=0,01$ ve $p=0,05$) (Tablo-3). Ortanca 26 (aralık, 1-184) haftalık takip süresinin sonunda, tüm hastalar hastalık nedeniyle yaşamını yitirdi. Ortanca GS 42 (%95 Güven Aralığı (GA): 26-58) hafta, 1 yıllık GS oranı ise %24 (%95 GA: 10-39) olarak hesaplandı. İleri yaş,

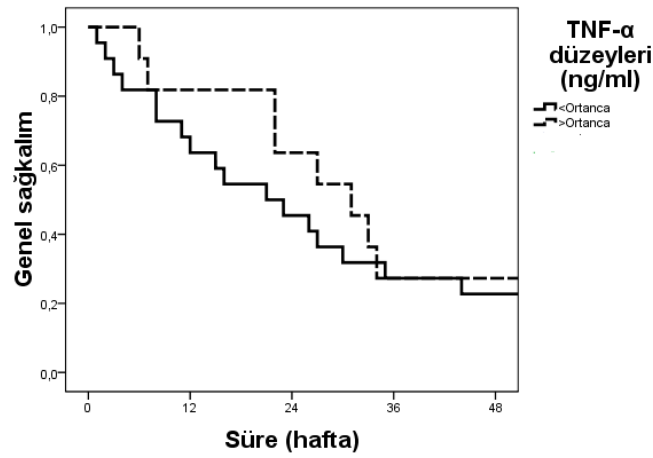
Pankreas adenokarsinomu ve proinflamatuvar sitokinler

performans durumu düşüklüğü, metastatik hastalık ve kemoterapi cevapsızlığının GS süresi üzerine olumsuz etkili faktörler olduğu belirlendi (sırasıyla, $p=0,008$, $p=0,002$, $p=0,008$ ve $p=0,03$) (Tablo-4). Serum TNF- α

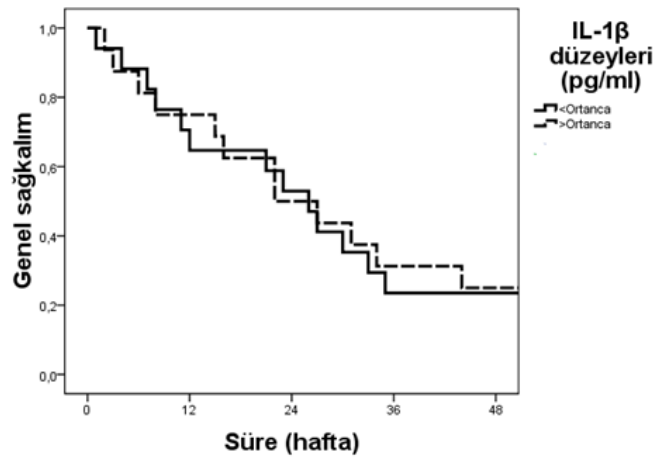
ve IL-1 β düzeylerinin, GS üzerine etkisi olmadığı saptandı (sırasıyla, $p=0,34$ ve $p=0,86$) (Şekil-1,2).

Tablo-2: Serum proinflamatuvar sitokin düzeyleri

Belirteç	Hasta grubu (n=33)		Kontrol grubu (n=30)		P
	Ortanca	Aralık	Ortanca	Aralık	
TNF- α (ng/ml)	0.05	0.03-0.09	0.03	0.00-0.06	<0.001
IL-1 β (pg/ml)	1.86	1.76-2.95	0.20	0.01-17.67	<0.001



Şekil-1: Serum TNF- α düzeylerinin genel sağkalım üzerine etkisi ($p=0,34$)



Şekil-2. Serum IL-1 β düzeylerinin genel sağkalım üzerine etkisi ($p=0,86$)

Tablo-3: Serum sitokin düzeylerinin klinikopatolojik değişkenlere göre değerlendirilmesi

Değişkenler	Markır düzeyleri	
	TNF- α Ortanca (aralık) (ng/ml)	IL-1 β Ortanca (aralık) (pg/ml)
Yaş, yıl (p)	0.63	0.71
Genç (<60)	0.05 (0.04-0.09)	1.86 (1.77-2.95)
Yaşlı (>60)	0.05 (0.03-0.08)	2.00 (1.76-2.40)
Cinsiyet (p)	0.73	0.52
Erkek	0.05 (0.03-0.09)	2.05 (1.76-2.95)
Kadın	0.05 (0.03-0.06)	1.86 (1.76-2.50)
Performans durumu (p)	0.11	0.87
İyi (0-1)	0.04 (0.03-0.09)	1.86 (1.77-2.50)
Kötü (2-3)	0.05 (0.04-0.08)	1.86 (1.76-2.95)
Kilo kaybı (p)	0.43	0.58
Var	0.05 (0.03-0.08)	1.85 (1.76-2.95)
Yok	0.06 (0.04-0.09)	2.10 (1.77-2.50)
Sarılık (p)	0.95	0.04
Var	0.05 (0.03-0.09)	2.30 (1.78-2.95)
Yok	0.05 (0.03-0.08)	1.85 (1.76-2.50)
Lokalizasyon (p)	0.60	0.72
Baş	0.05 (0.03-0.09)	2.00 (1.76-2.95)
Gövde-kuyruk	0.05 (0.04-0.08)	1.86 (1.76-2.50)
Tümör büyüklüğü	0.57	0.02
Küçük	0.05 (0.04-0.07)	2.19 (1.77-2.95)
Büyük	0.05 (0.03-0.08)	2.85 (1.76-2.40)
Metastaz (p)	0.45	0.01
Var	0.05 (0.03-0.08)	2.35 (1.79-2.50)
Yok	0.05 (0.04-0.09)	1.85 (1.76-2.95)
Karaciğer metastazı (p)	0.67	0.05
Var	0.05 (0.03-0.08)	2.19 (1.85-2.95)
Yok	0.05 (0.04-0.07)	1.85 (1.76-2.40)
Hb (p)	0.77	0.86
Düşük	0.05 (0.04-0.08)	1.93 (1.76-2.95)
Normal	0.05 (0.03-0.07)	1.86 (1.76-2.50)
WBC (p)	0.56	0.33
Yüksek	0.05 (0.04-0.08)	1.85 (1.76-2.50)
Normal	0.05 (0.03-0.07)	1.93 (1.78-2.95)
PLT (p)	0.62	0.28
Düşük	0.05 (0.03-0.05)	1.80 (1.78-2.10)
Normal	0.05 (0.03-0.08)	1.86 (1.76-2.95)
Albumin (p)	0.26	0.13
Düşük	0.05 (0.04-0.07)	2.25 (1.76-2.95)
Normal	0.04 (0.03-0.08)	1.85 (1.76-2.40)
LDH (p)	0.94	0.28
Yüksek	0.05 (0.03-0.08)	1.82 (1.76-2.40)
Normal	0.05 (0.03-0.07)	2.00 (1.76-2.95)
CEA (p)	0.23	0.77
Yüksek	0.04 (0.03-0.06)	1.93 (1.78-2.45)
Normal	0.05 (0.03-0.08)	1.86 (1.76-2.95)
CA 19-9 (p)	0.78	0.64
Yüksek	0.05 (0.03-0.08)	1.86 (1.76-2.95)
Normal	0.05 (0.04-0.07)	2.00 (1.78-2.40)
Kemoterapiye cevap (p)	0.60	0.88
Var	0.04 (0.04-0.07)	1.85 (1.77-2.95)
Yok	0.05 (0.03-0.07)	1.86 (1.78-2.40)

Tablo-4: Serum sitokin düzeylerinin genel sağkalım üzerine etkileri

Değişkenler	Ortanca Sağkalım (±SD) (hafta)	1-yıllık Sağkalım (%) (±SD)	P
Yaş, yıl			
Genç (<60)	58.3 (13.1)	38.9 (11.5)	0.008
Yaşlı (>60)	21.8 (6.6)	NR	
Cinsiyet			
Erkek	49.9 (12.6)	30.0 (10.2)	0.21
Kadın	29.0 (7.5)	NR	
Performansdurumu			
İyi (0-1)	53.6 (10.9)	34.8 (9.9)	0.002
Kötü (2-3)	15.6 (3.6)	NR	
Kilo kaybı			
Var	36.7 (6.6)	23.1 (8.3)	0.34
Yok	74.5 (41.5)	NR	
Sarılık			
Var	41.6 (18.8)	22.2 (13.9)	0.46
Yok	41.9 (7.8)	27.3 (9.5)	
Lokalizasyon			
Baş	48.3 (11.8)	28.6 (9.9)	0.54
Gövde-kuyruk	34.4 (10.4)	NR	
Tümörbüyükülüğü			
Küçük	42.1 (9.4)	21.4 (11.0)	0.37
Büyük	36.4 (8.9)	NR	
Metastaz			
Var	26.5 (5.9)	NR	0.008
Yok	76.7 (20.3)	50.0 (15.8)	
Karaciğer metastazı			
Var	30.0 (6.8)	NR	0.02
Yok	9.5 (4.6)	NR	
Hb			
Düşük	41.1 (11.5)	NR	0.66
Normal	32.1 (7.0)	NR	
WBC			
Yüksek	38.2 (12.2)	NR	0.67
Normal	34.5 (7.2)	22.7 (8.9)	
PLT			
Düşük	27.5 (9.0)	NR	0.59
Normal	37.2 (7.1)	23.1 (8.3)	
Albumin			
Düşük	30.9 (8.8)	NR	0.79
Normal	32.8 (8.7)	NR	
LDH			
Yüksek	24.5 (12.2)	NR	0.06
Normal	38.3 (6.8)	23.8 (9.3)	
CEA			
Yüksek	30.1 (9.4)	NR	0.66
Normal	36.8 (7.7)	26.3 (10.1)	
CA 19-9			
Yüksek	32.5 (6.0)	NR	0.63
Normal	40.8 (16.0)	NR	
Kemoterapiye cevap			
Var	48.1 (11.4)	NR	0.03
Yok	23.1 (8.9)	NR	
TNF- α			
<Ortanca	35.1 (7.7)	22.7 (8.9)	0.34
>Ortanca	48.9 (15.7)	NR	
IL-1 β			
<Ortanca	37.4 (8.8)	NR	0.86
>Ortanca	42.2 (12.1)	NR	

TARTIŞMA

Kronik inflamasyon PA'nın etyopatogenezinde sorumlu tutulmuştur (18). Bu nedenle proinflamatuvar sitokinlerden olan TNF- α ve IL-1 β 'in serum düzeylerinin klinik önemini araştırmayı amaçladık.

Birçok çalışmada TNF- α 'nın tek nükleotid polimorfizimli yüksek ekspirasyon alleleriyle (-238A, -308A, -1031C) kansere eğilim arasında ilişki gösterilmiştir (19); ancak PA'da yapılan çalışmalarda polimorfizmle hastalık riski arasında ilişki tespit edilmemiştir (20,21). Amerika'da prospektif ve geniş hasta katılımıyla yapılan bir çalışmada TNF- α 'nın içinde bulunduğu inflamatuvar sitokinler değerlendirilmiş; PA gelişiminde sirkülasyondaki TNF- α düzeylerinin risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (22). Bir çalışmada PA'da gemesitabin kemoterapisine TNF- α inhibitörü olan etanercept eklenmiş; güvenli toksisite profili oluşturmuş; fakat sağkalım ve klinik yarar oranları gibi onkolojik sonuçlar açısından etkinlik gösterilememiştir (23). Bir diğer çalışmada lokal ileri PA'da TNF- α 'nın intratümoral enjeksiyonunun T₁₋₃ tümörlü hastalarda güvenli tolerabilite ve sınırlı bir sağkalım avantajı sağladığı bildirilmiştir (24). Anlaşıldığı gibi TNF- α 'nın PA'da risk faktörü olması ve TNF- α inhibitörlerinin klinik açıdan kullanımına ilişkin literatür bilgileri net değildir.

PA'da serum TNF- α düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalara bakılacak olursa bir çalışmada serum tumour necrosis factor receptor 1 (TNF-R1) düzeylerinin pankreasın hem intraduktal müsinöz tümörlerinde hem de adenokanserlerinde kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve serum TNF-R1 düzeyleri ile metastaz varlığı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (p=0,03) (7). Bir diğer çalışmada da serum TNF- α düzeylerinin PA'yı sağlıklı kontrollerden, pankreasın diğer tümörlerinden ve benign hastalıklarından ayırt etmekte etkin bir belirteç olduğu desteklenmiştir (8). Avrupa'da bulunan 23 onkoloji merkezi ve geniş hasta katılımı ile yapılmış (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [EPIC]) bir kohort çalışmasında serum C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6), solubl TNF-R1 ve solubl TNF-R2 düzeyleri değerlendirilmiştir. Serum sTNF-R1 ve 2 düzeyleri dışında diğer sitokin düzeyleri ile PA riski arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Yüksek sTNF-R1 düzeyleri olan hastalarda PA riskinin yüksek olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca, yüksek serum sTNF-R2 düzeylerinin obez ve diabetli alt gruplarda PA riskini artırdığı bildirilmiştir (9). Küçük hasta grubunun değerlendirildiği bir çalışmada ise, 36 PA hastasında TNF- α ve diğer proinflamatuvar sitokinlerle beraber değerlendirilmiş; serum TNF- α düzeylerinin diagnostik değeri olduğu, CEA ve CA19-9 ile arasında korelasyon olduğu, yüksek düzeylerin kötü sağkalımla ilişkili olduğu bildirilmiştir (10). Literatürde inflamasyon bulguları olmayan PA'da serum TNF- α düzeylerinin bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir ve bizim çalışmamız da bu sonucu desteklemektedir.

Bir çalışmada anti anjiogenetik tedavi alan kanser hastalarında IL-1 β inhibitörlerinin tedaviye eklenmesinin hastalığın tedavisinde etkin olabileceği ortaya konmuştur (16). Japonya'da PA'lı 60 hasta

katılımı ile yapılan serum IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, yüksek IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin gemesitabin bazlı kemoterapiye direnç, progresyonsuz ve genel sağkalım sürelerinde kısalmayla ilişkili olduğu bildirilmiştir (17). Biz çalışmamızda inflamasyon bulguları olmayan PA hastalarında serum IL-1 β düzeylerinin diagnostik değerinin olduğunu (p<0,001), yüksek düzeylerin sarılık, büyük tümör, metastatik hastalık ve karaciğer metastazı varlığı arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterdik (sırasıyla, p=0,008, p=0,002, p=0,008 ve p=0,03); ancak IL-1 β 'ın prognostik değeri saptanmadı. Bu sonuç diğer çalışmalardakine oranla çalışmamızdaki hasta sayımızın az olması ile ilgili olabilir.

Sonuç olarak, biz çalışmamızda inflamasyon bulguları olmayan PA'lı hastalarda serum proinflamatuvar sitokinlerden olan TNF- α ve IL-1 β düzeylerinin diagnostik değeri olduğunu; ancak sağkalımı öngörmekte etkin olmadığını gösterdik. Araştırma sonuçlarımız daha geniş hasta katılımıyla yapılan çalışmalarla desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013;144:1252–61.
2. Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N, et al. *Essentials of Clinical Immunology*. Oxford, Blackwell Science Ltd, UK, 4th ed., 1999;p.1-31.
3. Karayiannakis AJ, Syrigos KN, Polychronidis A, Pitiakoudis M, Bounovas A, Simopoulos K. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha and nutritional status in pancreatic cancer patients. *Anticancer Res*. 2001;21(2):1355-8.
4. Erturk K, Tastekin D, Serilmez M, Bilgin E, Bozbey HU, Vatanserver S. Clinical significance of serum interleukin-29, interleukin-32, and tumor necrosis factor alpha levels in patients with gastric cancer. *Tumour Biol*. 2015 doi:10.1007/s13277-015-3829-9.
5. Roselli M, Guadagni F, Martini F, Spila A, Mariotti S, D'Alessandro R, et al. Association between serum carcinoembryonic antigen and endothelial cell adhesion molecules in colorectal cancer. *Oncology*. 2003;65:132–8.
6. Wang YY, Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Hsu PI. Increased serum concentrations of tumor necrosis factor-alpha are associated with disease progression and malnutrition in hepatocellular carcinoma. *J Chin Med Assoc*. 2003;66:593–8.
7. Pezzilli R, Corsi MM, Barassi A, Morselli-Labate AM, Dogliotti G, Casadei R, et al. The role of inflammation in patients with intraductal mucinous neoplasm of the pancreas and in those with pancreatic adenocarcinoma. *Anticancer Res*. 2010;30(9):3801-5.
8. Błogowski W, Deskur A, Budkowska M, Salata D, Madej-Michniewicz A, Dąbkowski K, et al. Selected cytokines in patients with pancreatic cancer: a preliminary report. *PLoS One*. 2014;9(5):e97613.

9. Grote VA, Kaaks R, Nieters A, Tjønneland A, Halkjær J, Overvad K, et al. Inflammation marker and risk of pancreatic cancer: a nested case-control study within the EPIC cohort. *Br J Cancer*. 2012;106(11):1866-74.
10. Dima SO, Tanase C, Albulescu R, Herlea V, Chivu-Economescu M, Purnichescu-Purtan R, et al. An exploratory study of inflammatory cytokines as prognostic biomarkers in patients with ductal pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*. 2012;41(7):1001-7.
11. Chen G, Hohmeier HE, Newgard CB. Expression of the Transcription Factor STAT-1a in Insulinoma Cells Protects against Cytotoxic Effects of Multiple Cytokines. *J Biol Chem* 2001;276:766-72.
12. Verma G, Bhatia H, Datta M. Gene expression profiling and pathway analysis identify the integrin signaling pathway to be altered by IL-1 β in human pancreatic cancer cells: role of JNK. *Cancer Lett*. 2012;320(1):86-95.
13. Yoshida N, Ikemoto S, Narita K, Sugimura K, Wada S, Yasumoto R, et al. Interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and interleukin-1beta in patients with renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2002;86:1396-400.
14. Deans DA, Wigmore SJ, Gilmour H, Paterson-Brown S, Ross JA, Fearon KC. Elevated tumour interleukin-1beta is associated with systemic inflammation: a marker of reduced survival in gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2006;95:1568-75.
15. Abdul M, Hoosein N. Relationship of the interleukin-1 system with neuroendocrine and exocrine markers in human colon cancer cell lines. *Cytokine* 2002;18:86-91.
16. Dinarello CA. Why not treat human cancer with interleukin-1 blockade? *Cancer Metastasis Rev* 2010;29:317-29.
17. Mitsunaga S, Ikeda M, Shimizu S, Ohno I, Furuse J, Inagaki M, et al. Serum levels of IL-6 and IL-1 β can predict the efficacy of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(10):2063-9
18. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA*. 2001;286(8):921-9.
19. Anderson GM, Nakada MT, DeWitte M. Tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis and treatment of cancer. *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4:314-20.
20. Duell EJ, Casella DP, Burk RD, Kelsey KT, Holly EA. Inflammation, genetic polymorphisms in proinflammatory genes TNFA, RANTES, and CCR5, and risk of pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2006;15:726-31.
21. Wu GY, Lu Q, Hasenberg T, Niedergethmann M, Post S, Sturm JW, Keese M. Association between EGF, TGF- β 1, TNF- α gene polymorphisms and cancer of the pancreatic head. *Anticancer Res*. 2010;30:5257-61.
22. Bao Y, Giovannucci EL, Kraft P, Qian ZR, Wu C, Ogino S, et al. Inflammatory plasma markers and pancreatic cancer risk: a prospective study of five U.S. cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(5):855-61.
23. Wu C, Fernandez SA, Criswell T, Chidiac TA, Guttridge D, Villalona-Calero M, et al. Disrupting cytokine signaling in pancreatic cancer: a phase I/II study of etanercept in combination with gemcitabine in patients with advanced disease. *Pancreas*. 2013;42(5):813-8.
24. Ahmed WB, Ng J, Wazer DE, Saif MW. New tools and novel approaches in treating locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *JOP*. 2012;13(4):354-7.

D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN TOTAL TİROİDEKTOMİ SONRASI HIPOKALSEMİ RİSKİ ÜZERİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF VITAMIN-D INSUFFICIENCY ON HYPOCALCEMIA AFTER TOTAL THYROIDECTOMY

İsmail Cem SORMAZ*, Serhat MERİÇ*, Ahmet Yalın İŞCAN*, İlker ÖZGÜR**,
Nurdan GÜL***, Fatih TUNCA*, Yasemin Giles ŞENYÜREK*

ÖZET

Amaç: Hipokalsemi tiroidektomi ameliyatları sonrası en sık karşılaşılan komplikasyondur. Bu çalışmada amacımız total tiroidektomi sonrası gelişen hipokalsemi ve serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Materyal-Metod: Total tiroidektomi uygulanan 89 ardışık hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalar preoperatif D vitamini düzeyleri ≤ 20 ng/ml [Grup 1; n=63] ve >20 ng/ml [Grup 2; n=26] olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Gruplar yaş, preoperatif ve postoperatif düzeltilmiş kalsiyum ve PTH düzeylerine göre karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 47.8 ± 14.1 , kadın/erkek oranı 70/19 (3.68/1) olarak saptandı. Ameliyat öncesi ve sonrası ortalama PTH değerleri sırasıyla 54.8 ± 22.6 pg/ml ve 30 ± 19 pg/ml olarak bulundu. Ameliyat sonrası PTH ve kalsiyum değerleri ameliyat öncesi PTH ve kalsiyum değerlerine göre anlamlı olarak düşük tespit edildi.

Gruplar karşılaştırıldığında hastaların yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. D vitamini düzeyi grup 1'de ortalama 11.1 ± 4 ng/ml, grup 2'de ortalama 30.6 ± 10.4 ng/ml olarak saptandı. Parathormon değerleri açısından ameliyat öncesi iki grup arasında anlamlı fark olmasına rağmen her iki grupta da normal sınırlar içerisindeydi. Ameliyat sonrası ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. İki grup arasında ameliyat sonrası kalsiyum değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Retrospektif planlanan çalışmamızda ameliyat öncesi D vitamini eksikliğinin total tiroidektomi sonrası oluşan hipokalsemi üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: hipokalsemi; total tiroidektomi; D vitamini eksikliği

ABSTRACT

Objective: Hypocalcemia is the most frequent complication after thyroidectomy. We aimed to compare the impact of serum vitamin D level in postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy.

Material-Method: The records of 89 consecutive patients who underwent total thyroidectomy were retrospectively analyzed. Patients were divided into 2 groups according to preoperative vitamin D levels. In group 1 (n = 63) preoperative 25-OH vitamin D level is ≤ 20 ng/ml, in group 2 (n=26) preoperative 25-OH vitamin D level is >20 ng/ml. Groups were compared according to their age, preoperative and postoperative corrected calcium and PTH levels.

Results: The mean age was 47.8 ± 14.1 and female/male ratio was 70/19 (3.68 / 1) in the whole group of patients. The mean preoperative PTH values was 54.8 ± 22.6 pg/mL and the mean postoperative PTH value was 30 ± 19 pg/ml. Postoperatively PTH and calcium levels were significantly lower than preoperative PTH and calcium levels.

The demographic data showed no significant difference between two groups. The mean vitamin D level in group 1 and 2 were found 11.1 ± 4 ng / ml and 30.6 ± 10.4 ng / mL; respectively. Although the preoperative serum PTH levels showed statistically significant difference between the two, all were found in normal ranges. Postoperative 1st day PTH levels were similar in two groups. Postoperative corrected calcium values showed no significant difference between group 1 and 2.

Conclusion: Though vitamin D deficiency is a common entity in patients undergoing total thyroidectomy, this present study failed to show any relation between preoperative vitamin D levels and postoperative hypocalcemia.

Key words: hypocalcemia; total thyroidectomy; vitamin D deficiency

Date received/Dergiye geldiği tarih: 10.11.2015– Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 23.11.2015

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

** Acıbadem International Hospital, Genel Cerrahi Birimi,

*** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: icsormaz@gmail.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 78 • Sayı / Number: 4 • Yıl/Year: 2015

GİRİŞ

Bilateral total veya totale yakın tiroidektomi (BTT) selim multinodüler guatr ve tiroid bezinin malign hastalıklarında günümüzde standart olarak uygulanan cerrahi biçimdir (1, 2). Postoperatif geçici hipokalsemi cerrahi girişim sonrası en sık görülen komplikasyondur. Bu komplikasyon literatürde %20-30 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (3). Ameliyat sonrası gelişen hipokalsemi ile yatış süresi uzamakta ve kalsiyum replasmanı ihtiyacı olmaktadır (4).

Tiroid cerrahisi sonrası gelişen hipokalsemi etyolojisi değişkendir. Ameliyat sırasındaki doku travması, insidental paratiroidektomi, cerrahinin genişliği, cerrahi deneyim, plonjan guatr, santral ve/veya lateral boyun diseksiyonu hipokalsemi nedenleri arasında sayılabilir (5).

Parathormonun (PTH) ana görevi ekstraselüler sıvıda kalsiyum seviyesini normal sınırlarda tutmaktır. Ameliyat sonrası erken dönemde paratiroid bezi hasarının veya yokluğunun tespit edilmesinde en iyi laboratuvar göstergesidir. PTH seviyesinin düşüşü klinikte ameliyat sonrası hipokalsemi bulgularıyla kendini göstermektedir (6). Türkiye’de toplumun %30’unda D vitamini eksikliği olduğu bildirilmektedir (7).

Klinik çalışmamızın amacı; ameliyat öncesi serum D vitamini düzeyinin total tiroidektomi sonrası gelişen hipokalsemiye etkisini araştırmaktır.

GEREÇ-YÖNTEM

İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı A servisinde, Ocak 2014 ve Eylül 2014 tarihleri arasında bilateral total tiroidektomi yapılan 89 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.

Total tiroidektomi endikasyonu konmuş, bası belirtisi ve/veya estetik kusur oluşturan multinodüler guatr hastaları, ameliyat öncesi dönemde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile malignite tanısı konmuş ve boyun diseksiyonu planlanmamış tiroid papiller kanser hastaları ve retrosternal guatr hastaları çalışmaya dahil edildi. Geçirilmiş tiroid ve boyun cerrahisi, eşlik eden paratiroid hastalığı, santral ve/veya lateral boyun diseksiyonu yapılan hastalar, metabolik kemik hastalığı bulguları olan ve kalsiyum, D vitamini replasmanı, anabolik ilaçlar, tiyazid grubu diüretikler gibi kemik metabolizmasını etkileyen ilaçları kullanan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hasta seçim ve dışlama belirlendikten sonra patoloji raporları değerlendirilerek insidental paratiroidektomi tespit edilen hastalar da çalışma kapsamına alınmadı.

Tüm ameliyatlarda deneyimli endokrin cerrahlar tarafından gerçekleştirildi. Paratiroidlerin diseksiyonu aşamasında bipolar damar kapama cihazları, ultrasonik disektör gibi yardımcı aletler kullanılmadı. Tiroidektomi sonrasında paratiroid bezler tekrar değerlendirildi ve beslenmelerinin bozulmadığı teyit edildi.

Serum kalsiyum, PTH ve albumin düzeyleri ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası birinci gün, serum 25-OH D vitamini düzeyi ise ameliyat öncesi dönemde ölçüldü. Serum kalsiyum düzeyleri tüm hastalar için serum albumin düzeylerine göre düzeltilerek hesaplandı.

Düzeltilmiş Ca= Ölçülen total Ca+[0.8 x (4.0 – albumin düzeyi)]

Hastalar öncelikle preoperatif D vitamini düzeylerine göre 2 gruba ayrıldı. Grup 1 (n=63); preoperatif 25-OH D vit. seviyesi ≤ 20 ng/ml olanlar, grup 2 (n=26) ise preoperatif 25-OH D vit. seviyesi 20 ng/ml’nin üzerinde olan hastalar olarak oluşturuldu. Serum kalsiyum düzeyi 8.5 mg/dl’nin altında olan değerler hipokalsemi olarak değerlendirildi. Hipokalseminin klinik belirtisi olmayıp yalnızca laboratuvar bulgusu olanlar asemptomatik, klinik bulgusu (Chvostek ve/veyaTrousseau bulguları, kas spazmı) olan hastalar ise semptomatik hipokalsemi grubuna alındı. Asemptomatik hipokalsemi gelişen hastalara oral kalsiyum tedavisi uygulandı. Semptomatik hipokalsemi gelişen hastalarda oral kalsiyum ve D vitamini tedavisine intravenöz kalsiyum infüzyonu da eklendi. Tüm hastalar serum kalsiyum ve PTH düzeyleri normal seviyeye gelene kadar aralıklı takiplerle izlendi.

Geçici hipoparatiroidi ameliyat sonrası 6 aylık süre içinde hipokalsemik semptomlarla birlikte serum kalsiyum düzeyinin 8.5 mg/dl’nin altında olması olarak tanımlandı. Ameliyattan itibaren 6. aydan sonra kalsiyum replasmanı yapılmadığı takdirde serum kalsiyum düzeyinin 8.5 mg/dl’ nin altına düşmesi kalıcı hipoparatiroidi olarak değerlendirildi.

Laboratuvar sonuçlarının normal sınırları, serum kalsiyum için 8.5–10.5 mg/dl, serum PTH için 15–65 pg/ml, serum albumin için 3.5–5 g/dl ve serum 25-OH vit. D için 6–46 ng/ml olarak belirlendi. Albumin seviyesine göre düzeltilmiş olan kalsiyum seviyeleri analizlerde kullanıldı. İstatistiksel analizler Windows SPSS 16.0 programında değerlendirildi. Sonuçlar ortalama ve standart sapma değerleri ile verildi. Grupların karşılaştırmaları t testi, ki kare testi ve logistic regresyon analizi ile yapıldı. $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Preoperatif bulgular

Tüm hasta grubunda ortalama yaş 47.8 ± 14.1 olup, kadın/erkek oranı 70 / 19 (3.68/1) olarak saptandı. Tüm hasta grubunda ameliyat öncesi ortalama serum Ca ve PTH değerleri normal sınırlarda olup, sırasıyla, 9.3 ± 0.4 mg/dl ve 54.8 ± 22.6 pg/ml olarak bulundu.

Gruplar karşılaştırıldığında ortalama yaş ve kadın/erkek oranı, grup 1 ve grup 2 de, sırasıyla 46.7 ± 14.6 ve 50.3 ± 12.6 ; 51/12 ve 19/7 olarak saptandı. Demografik veriler açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.15$; $p=0.4$). Ortalama D vitamini düzeyi grup 1 de 11.1 ± 4 ng/ml, grup 2 de ise 30.6 ± 10.4 ng/ml olup, grup 1 de grup 2 ye göre D vitamini düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0.001$). Her iki grupta serum albumin düzeyi arasında anlamlı fark bulunmadı (4.26 ± 0.3 g/dl vs 4.6 ± 0.34 g/dl; $p=0.3$). Grup 1 ve Grup 2 de ameliyat öncesi serum Ca düzeyleri yaklaşık aynı değerlerde saptandı (9.2 ± 0.4 mg/dl vs 9.3 ± 0.4 mg/dl; $p=0.7$). Grup 1 ve grup 2 ameliyat öncesi PTH değerleri bakımından kıyaslandığında, grup 1 de ortalama serum PTH düzeyi (58.4 ± 24.6 pg/ml), grup 2’ye (45.9 ± 13.1 pg/ml) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.01$) (Tablo 1).

Tablo 1. Ameliyat öncesi D vitamini düzeylerine göre hasta grupları

	Grup 1 25-OH D <20 n= 63	Grup 2 25-OH D ≥20 n= 26	
Kadın/Erkek	51/12	19/7	p=0.4
Yaş	46.7±14.6	50.3±12.6	p=0.15
D vitamini	11.1±4	30.6±10.4	p=0.001
Ca (preop)	9.2±0.4 mg/dl	9.3±0.4 mg/dl	p=0.7
Ca (postop)	8.5±0.6 mg/dl	8.7±0.7 mg/dl	p=0.25
PTH (preop)	58.4±24.6 pg/ml	45.9±13.1 pg/ml	p=0.01
PTH (postop)	31.9±20.5 pg/ml	25.8±14.4 pg/ml	p=0.7
Albumin	4.26±0.3 g/dl	4.6±0.34 g/dl	p=0.3

Postoperatif bulgular

Ameliyat sonrası dönemde 39 hastada serum kalsiyum değeri 8.5 mg/dl altında olup, postoperatif hipokalsemi oranı %43 saptandı. Asemptomatik hipokalsemi oranı % 35 (30/86), semptomatik hipokalsemi oranı ise % 10 (9/86) bulundu. Tüm hasta grubunda tiroidektomi sonrası serum Ca ve PTH düzeyleri ortalama 8.6±0.6 mg/dl ve 30±19 pg/ml olup, bu değerlerin ameliyat öncesi değerlere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi (p< 0.0001).

Grup 1 ve grup 2 karşılaştırıldığında, ameliyat sonrası ortalama serum kalsiyum değerleri grup 1 de 8.5±0.6 mg/dl, grup 2 de ise 8.7±0.7 mg/dl olup, her iki grup arasında ameliyat sonrası kalsiyum düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.25) (Tablo 1).

Ameliyat sonrası ortalama PTH düzeyleri grup 1 de 31.9±20.5 pg/ml, grup 2 de ise 25.8±14.4 pg/ml olarak bulundu. Ameliyat öncesi PTH değerleri grup 1 de grup 2 ye göre daha yüksek olmasına rağmen, ameliyat sonrası PTH değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.7) (Tablo 1).

Çalışmanın ikinci aşamasında ameliyat sonrası kalsiyum değerlerine göre iki grup oluşturularak diğer parametreler tekrar değerlendirildi. Ameliyat sonrası kalsiyum değeri 8.5 mg/dl'nin altında olan 39 hasta hipokalsemik grup (39/89, %43) , kalsiyum değeri 8.5 mg/dl'nin üzerinde olan hastalar ise normokalsemik grup olarak değerlendirildi (50/89, %57) (Tablo 2).

Tablo 2. Ameliyat sonrası hipokalsemi varlığına göre hasta verileri

n=89	Hipokalsemik Grup Ca ≤ 8.5 mg/dl n=39	Normokalsemik Grup Ca > 8.5 mg/dl n= 50	
Kadın/Erkek	31/8	38/12	p=0.79
Yaş	46.6±13.8	48.8±14.1	p=0.46
D vit	15.31±7.5 ng/ml	18.41±13.2 ng/ml	p=0.195
Ca (preop)	9.2±0.34 mg/dl	9.3±0.48 mg/dl	p=0.251
Ca (postop)	58.3±25.6 pg/ml	51.52±19.2 pg/ml	p=0.161
PTH (preop)	58.3±25.6 pg/ml	51.5±19.2 pg/ml	p=0.16
PTH (postop)	21.9±16.8 pg/ml	36.2±18.3 pg/ml	p=0.0001
Albumin	4.3±0.33 g/dl	4.25±0.35 g/dl	p=0.54

Hipokalsemik ve normokalsemik gruplar karşılaştırıldığında ameliyat öncesi D vitamini düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (15.31±7.5 ng/ml vs 18.41±13.2 ng/ml, p=0.195) (Tablo 2).

Her iki gruptaki hastaların ameliyat öncesi kalsiyum düzeylerinin ve PTH düzeylerinin normal sınırlar içinde olduğu ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı saptandı [(Ca: 9.2±0.34 mg/dl vs 9.3±0.48 mg/dl; p=0.251) (PTH: 58.3±25.6 pg/ml vs 51.52±19.2 pg/ml; p=0.161)]. Ancak ameliyat sonrası PTH değerleri karşılaştırıldığında beklendiği üzere, hipokalsemik grupta normokalsemik gruba oranla PTH değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı (21.95±18.86 pg/ml vs 36.2±18.3 pg/ml,

p=0.0001). Her iki grup arasında serum albümin değerleri açısından da anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (4.3±0.33 g/dl vs 4.25±0.35 g/dl, p=0.54) (Tablo 2).

Ameliyat sonrası diğer komplikasyonlar açısından hastalar değerlendirildiğinde 1 (1.1%) hastada geçici tek taraflı vokal kord paralizisi gelişmiş olup, bu hastada 3 ay içinde vokal kord fonksiyonları normale dönmüştür. Kalıcı vokal kord paralizisi veya kalıcı hipoparatiroidi ise hiçbir hastada izlenmemiştir.

TARTIŞMA

Endokrin cerrahide tiroid bezinin hastalıklarında en sık uygulanan ameliyat total tiroidektomidir (1, 13). Tiroid cerrahisinde en sık karşılaşılan morbidite geçici hipoparatiroidi ve geçici vokal kord paralizisidir.

Hipoparatiroidi oranları literatürde %1.6 ile %40 arasında bildirilmektedir. Hipoparatiroidi gelişimi pek çok faktöre bağlı olup, ameliyat sırasında paratiroid bezlerin iyatrojenik travması, insidental paratiroidektomi, genişletilmiş tiroid cerrahisi, cerrahin deneyimi, hipertiroidi, retrosternal guatr, malignite, ikincil tiroid girişimleri ve lenf diseksiyonu yapılması bu faktörlerin arasında yer almaktadır (14). Tiroidektomi sonrası sıklıkla karşılaşılan hipokalseminin, cerrahi dışında yaş ve D vitamini eksikliği gibi faktörlere de bağlı olabileceği literatürde belirtilmekle beraber D vitamini eksikliğinin hipokalsemi açısından bağımsız bir risk faktörü olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (15, 20).

Serum D vitamini düzeyi ve tiroidektomi sonrası PTH düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen prospektif bir çalışmada D vitamini eksikliği olan hastalarda total tiroidektomi sonrası PTH düzeyi ölçülmüştür ve bu çalışmanın sonucunda tiroidektomi sonrası PTH düzeyinin hipokalseminin şiddeti ve süresini öngörmede yetersiz bir veri olduğu belirtilmiştir (21). Bizim çalışmamızda da ameliyat öncesi her iki grubun PTH değerleri karşılaştırıldığında, D vitamini düzeyi düşük olan grupta, D vitamini düzeyi normal olan gruba göre PTH değerleri anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı. Ancak, ameliyat sonrası PTH değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında fark bulunmadı. Bizim sonuçlarımıza göre de literatürdeki çalışmaya benzer olarak D vitamin düzeyi ile ameliyat sonrası serum PTH ve kalsiyum düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (17, 22).

Salinger ve ark.'nın yaptığı prospektif analizde total veya tamamlayıcı tiroidektomi yapılan 111 hastada ameliyat öncesi D vitamini ve ameliyat sonrası PTH değerleri karşılaştırılmıştır. Ameliyat sonrası hipokalsemi açısından risk faktörlerini araştıran bu çalışmada erken yaş ve tiroidektomi sonrası PTH düşüklüğü risk faktörleri olarak belirlenmiş, D vitamini düzeyi ile hipokalsemi arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (19).

Literatürdeki D vitamini düzeyi ile hipokalsemi arasındaki ilişkiyi inceleyen çok çeşitli çalışmalar mevcuttur (15,16,17,22). Totale yakın tiroidektomi yapılmış 152 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada, D vitamini eksikliği iki grup altında karşılaştırılmıştır. D vitamini 20 ng/ml ve 30 ng/ml altında alınan iki grupta ameliyat sonrası kalsiyum seviyeleri ve geçici hipoparatiroidi bulguları değerlendirilmiş ve bizim çalışmamıza benzer olarak D vitamini eksikliğinin ameliyat sonrası kalsiyum ve hipoparatiroidiye etki etmediği izlenmiştir (17). Fakat bu çalışmadaki hasta popülasyonundaki D vitamini düzeylerinin bizim hastalarımıza kıyasla daha yüksek olarak bulunduğunu vurgulamak gerekir.

Tomas P Griffin ve ark., retrospektif olarak planlandıkları çalışmada ameliyat öncesi D vitamini düzeyi ve ameliyat sonrası PTH düzeylerini incelemiş ve bizim serimizle benzer sonuçlar elde etmiştir (22). Bu çalışmada serum D vitamini düzeyi ile tiroidektomi sonrası hipokalsemi riski arasında ilişki olmadığı, ancak D vitamini eksikliği olmayan hastalarda kalsiyum replasman tedavisine daha iyi cevap alındığı

gözlenmiştir. Bu sonuç, D vitamininin sindirim sistemi üzerindeki kalsiyum emilimini artırıcı etkisi ile açıklanmıştır (22).

Literatürde tiroidektomi sonrası hipokalsemi açısından risk faktörleri birçok çalışmada incelenmiştir (15,16,17,22). Bizim çalışmamızda olduğu gibi ameliyat öncesi D vitamini düzeyi ve ameliyat sonrası hipokalsemi oranı arasında ilişki saptanmayan çalışmalar çoğunluktadır (17, 22). Ancak D vitamini düzeyinin hipokalsemi riskini arttırdığını savunan bazı çalışmalar da vardır. Erbil ve ark.'nın, toksik olmayan multinodüler guatr hastalarında yaptıkları prospektif çalışmada ileri yaş ve düşük serum D vitamini düzeyinin total tiroidektomi sonrası gelişen hipokalsemi riskini arttırdığı bildirilmiştir (15). Yaşı ileri veya serum D vitamini düzeyleri düşük olan hastalarda tiroidektomi öncesi kalsiyum ve D vitamini desteğinin hastanede kalış süresi ve hipokalsemi riskini azaltacağı belirtilmiştir (15).

Kirkby-Bott J ve ark., yaptıkları prospektif çalışmada total tiroidektomi sonrası izlenen hipokalseminin ameliyat öncesi vitamin D eksikliği ile öngörülebileceğini savunmuştur (16). Prospektif planlanan bu çalışmada hastalar vitamin D düzeyleri 10 ng/ml' nin altında, 10-20 ng/ml arası ve 20ng/ml'nin üzerinde olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Vitamin D düzeyi 10 ng/ml'nin altında olan hastalar ile 20 ng/ml'nin üstünde olan hastalar kıyaslandığında, D vitamini düzeyi düşük olan hastalarda hipokalsemi oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (16).

Tomas P Griffin ve ark. ise yaptıkları farklı bir çalışmada gruplar arasında vitamin D düzeyi aralıklarını arttırmıştır. D vitamini düzeyi 10 ng/ml'nin altı ve 50 ng/ml'nin üstündeki hastaları ameliyat sonrası hipokalsemi riski açısından karşılaştırmış ancak D vitamini düzeyi ile ameliyat sonrası hipokalsemi riski arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (22).

Tiroid cerrahisinde paratiroid bezlerinin arteriyel beslenmesi ameliyat sonrası geçici ve kalıcı hipoparatiroidizmde en önemli etkenler arasındadır. Ameliyat sonrası görülen hipokalseminin çeşitli nedenleri mevcuttur. Paratiroid bezlerin iyatrojenik eksizyonu ve yaralanması, geride bırakılan fonksiyon gören bez sayısı, cerrahinin genişliği, cerrahin deneyimi, retrosternal guatr, santral ve lateral boyun diseksiyonu ve tiroid maligniteleri bu nedenlerin arasındadır (23, 24). Bizim 89 hastalık retrospektif çalışmamızda ameliyat sonrası 39 hastada geçici hipoparatiroidi izlendi. Semptomatik hipokalsemide I.V. kalsiyum infüzyonu ve oral preparatlar, asemptomatik hipoparatiroidide ise sadece oral kalsiyum ve D vitamini preparatları kullanıldı.

Tiroidektomi sonrası gelişen hipokalseminin tedavisi semptomların şiddetine göre değişmektedir. Serum kalsiyum düzeyi önemlidir fakat her hastada aynı seviyedeki düşüklük benzer semptomlara yol açmayabilir. Parmak uçlarında ve dudaklardaki hafif uyuşma ve karıncalanmada genellikle oral kalsiyum preparatları palyatif olmaktadır. 3 gr/günün üzerindeki oral kalsiyum tedavileri intestinal emilim sınırlaması nedeniyle fayda sağlamamaktadır. Yüksek dozlarda oral kalsiyum ihtiyacı olan hastalarda emilimin artırılması

amacıyla D vitamini preparatları tedaviye eklenmelidir. D vitamininin oral preparatlarının geç etkisi nedeniyle semptomatik hipokalsemilerde, yaklaşık iki-üç günlük ara dönemde I.V. kalsiyum takviyeleri gerekmektedir (25).

Kalıcı hipoparatiroidi total tiroidektomi sonrası %0.8 ile %3 arasında görülen nadir bir komplikasyondur (26). Tedavisinde oral preparatlar genellikle yetersiz kalmaktadır. Subkutan uygulanan rekombinan PTH preparatlarının (tereparatide) etkinliği birçok çalışmada başarılı bulunmuştur (27).

SONUÇ

D vitamini eksikliği toplumumuzda oldukça sık rastlanan bir durumdur. Ameliyat öncesi saptanan D vitamini eksikliğinin ameliyat sonrası kalsiyum düzeyleri üzerine olan etkisini araştırdığımız bu çalışmada, ameliyat öncesi düşük olarak saptanan D vitamini düzeylerinin ameliyat sonrası erken dönem hipokalsemi üzerine etkisi olmadığını gözledik. Çalışmada ameliyat sonrası hipokalsemisi olan hastaların ameliyat öncesi PTH ve D vitamini düzeylerinin, hipokalsemi gelişmeyen hastalar ile benzer olduğu ancak hipokalsemisi olan hasta grubunda ameliyat sonrası PTH düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü, bu nedenle ameliyat sonrası oluşan hipokalseminin primer olarak paratiroid bezlerin cerrahi travmasına bağlı geliştiği düşünülmüştür. Literatürde farklı sonuçlar olmasına rağmen yapılan benzer çalışmaların çoğunda ameliyat öncesi D vitamini eksikliğinin ameliyat sonrası gelişen hipokalsemi üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu konuda daha kesin sonuçlar verebilmek için geniş kapsamlı, çok merkezli prospektif randomize çalışmalar gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Giles Y., Boztepe H., Terzioğlu T., Tezelman S. The advantage of total thyroidectomy to avoid reoperation for incidental thyroid cancer in multinodular goiter. Arch Surg. 2004;139(2):179-82.
2. Conzo G., Pasquali D., Bellastella G., Esposito K., Carella C., De Bellis A., et al. Total thyroidectomy, without prophylactic central lymph node dissection, in the treatment of differentiated thyroid cancer. Clinical retrospective study on 221 cases. Endocrine. 2013;44(2):419-25.
3. Christou N., Mathonnet M. Complications after total thyroidectomy. J Visc Surg. 2013;150(4):249-56.
4. Bellantone R., Lombardi CP., Bossola M., Boscherini M, De Crea C, Alesina P, et al. Total thyroidectomy for management of benign thyroid disease: review of 526 cases. World J Surg. 2002;26(12):1468-71.
5. Rosato L., Avenia N., Bernante P., De Palma M., Gulino G., Nasi PG., et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. World J Surg. 2004;28(3):271-6.
6. Jameson JL., Weetman AP., Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E., Fauci AS., Kasper DL., Hauser SL., Longo DL., Jameson JL., editors. Çeviri editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15.

- Edisyon). İstanbul, Nobel Matbaacılık; 2004;2060-75.
7. Atli T., Gullu S., Uysal AR., Erdogan G., The prevalence of vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on vitamin D levels in elderly Turkish population. Arch Gerontol Geriatr 2005;40:53-60.
8. Sadler GP., Clark OH., Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (ed). Principles of Surgery. 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2008;1395-470.
9. Ahmad, Z., "Al-Zahrawi - The Father of Surgery", ANZ Journal of Surgery 2007;77(1): A83
10. Basedow CA., Exophtalmos durch hypertrophie des Zilgewebes in der Augenhohle. Wochenschr Heilkd 1840;197-220.
11. Casper F., A History of Thyroid surgery Ann Surg. 1932;95(4):481-492.
12. Röher HD., Schulte KM., History of Thyroid and Parathyroid Surgery. Surgery of Thyroid Parathyroid Gland. Daniel Oertli, Robert Udelsman (Eds.) Springer – Verlag Berlin Heidelberg 2007.
13. Organ CH., The History of Parathyroid Surgery, 1850 – 1996: The Excelsior Surgical Society 1998 Edward D. Churchill Lecture. J Am Coll Surg, 2000;191(3):284-99.
14. Sun GH., Peress L., Pynnonen MA., Systematic review and meta-analysis of robotic vs conventional thyroidectomy approaches for thyroid disease. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;150(4):520-32.
15. Erbil Y, Barbaros U, Temel B, Turkoglu U, İşsever H, Bozboru A, et al. The impact of age, vitamin D(3) level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. Am J Surg., 2009;197(4):439-46.
16. Kirkby-Bott J., Markogiannakis H, Skandarajah A, Cowan M, Fleming B, Palazzo F. Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. World J Surg., 2011;35(2):324-30.
17. Lin Y., Ross HL., Raeburn CD., DeWitt PE., Albuja-Cruz M., Jones EL. et al Vitamin D deficiency does not increase the rate of postoperative hypocalcemia after thyroidectomy. Am J Surg., 2012;204(6):888-93.
18. Griffin T., Murphy M., Sheahan., Vitamin D and risk of postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg., 2014;140(4):346-51.
19. Salinger EM., Moore JT., Perioperative indicators of hypocalcemia in total thyroidectomy: the role of vitamin D and parathyroid hormone. Am J Surg., 2013;206(6):876-81.
20. Antakia R., Edafe O., Uttley L., Balasubramanian SP., Effectiveness of Preventative and Other Surgical Measures on Hypocalcemia Following Bilateral Thyroid Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thyroid, 2015;25(1):95-106.
21. Pradeep PV., Ramalingam K., Postoperative PTH measurement is not a reliable predictor for hypocalcemia after total thyroidectomy in vitamin D

- deficiency: prospective study of 203 cases. World J Surg., 2014;38(3):564-7.
22. Griffin TP., Murphy MS., Sheahan P., Vitamin D and risk of postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg., 2014;140(4):346-51.
 23. Palestini N., Borasi A., Cestino L., Freddi M., Odasso C., Robecchi A., Is central neck dissection a safe procedure in the treatment of papillary thyroid cancer? Our experience. Langenbecks Arch Surg., 2008;393(5):693-8.
 24. Christou N., Mathonnet M., Complications after total thyroidectomy. J Visc Surg., 2013;150(4):249-56.
 25. Landry CS., Grubbs EG., Hernandez M., Hu MI., Hansen MO., Lee JE., et al. Predictable criteria for selective, rather than routine, calcium supplementation following thyroidectomy. Arch Surg., 2012;147(4):338-44.
 26. Hundahl SA., Cady B., Cunningham MP., Mazzaferri E., McKee RF., Rosai J., et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. Cancer, 2000;89(1):202-17.
 27. Díaz-Soto G., Mora-Porta M., Nicolau J., Perea V., Halperin I., Puig-Domingo M., Efficacy and safety of long term treatment of unresponsive hypoparathyroidism using multipulse subcutaneous infusion of teriparatide. Horm Metab Res., 2012;44(9):708-10.

**FETAL AKCİĞER MATÜRASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE
LAMELLER CİSİMCİK SAYIMI İLE TDxFLM TESTLERİNİN BİRBİRLERİNE
ÜSTÜNLÜKLERİNİN İNCELENMESİ**

**INVESTIGATION OF THE SUPERIORITY OF TDxFLM AND LAMELLAR BODY COUNTS
IN THE EVALUATION OF FETAL LUNG MATURATION**

Bülent KARS*, Önder SAKİN, Esra Esim BÜYÜKBAYRAK**, Yasemin Karageyim
KARŞIDAĞ*** Orhan ÜNAL****, Mehmet Cem TURAN****

ÖZET

Amaç: Fetal akciğer matürasyonunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan testler olan lameller cisimcik sayımı ile TDxFLM testinin birbirlerine üstünlüklerinin incelenmesi ve lameller cisimcik sayımında halen netleşmeyen eşik değerinin nedenlerini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizde 1 yıl içinde 56 hastadan alınan amnion sıvıları 2 ayrı tüp ile her iki test açısından değerlendirildi. Yenidoğan bebekler test sonuçlarını bilmeyen bir neonatolog tarafından yenidoğan solunum sıkıntısı açısından değerlendirildi ve takip edildi. Doğum sonrası 6 ila 8 saat içinde başlayan takipne, inleme, çekilmeler ve siyanoz gibi bulgular, 24 saat üzerinde süren oksijen ihtiyacı, oksijen kısmi basıncı 50mm Hg'dan daha düşük arteriyel kan gazı sonucu, klinik tablosu ile uyumlu akciğer filmi bulguları varlığı yenidoğan solunum sıkıntısı olarak kabul edildi.

Bulgular: 56 yenidoğandan 44 tanesinde solunum sıkıntısı izlenmezken, 12 tanesinde (%21.4) yenidoğan solunum sıkıntısı tablosu gerçekleşmiştir. Lamellar cisimcik sayısı santrifüj edilmeden ölçülmesi sonrasında değer >55000 / mm³ olan 30 hastanın hiçbirinde RDS gelişmemiştir. Lamellar cisimcik <40000 / mm³ olan olgularda; RDS gelişme oranı %71.4 bulunmuştur.

Lamellar cisimcik değerleri ara değere düşen olgularda; TDx FLM ile ikinci değerlendirme ve TDx FLM değeri >4 olarak tespit edildiğinde, olguların hepsini tespit etmekte, duyarlılığı ve özgüllüğü %100 seviyesine çıkarmaktadır.

Sonuç: Lameller cisimcik sayımı; hızlı, pratik, kolay ulaşılabilir ve maliyet etkinlik açısından avantajları tartışılmaz bir tanı yöntemidir. Farklı eşik değerleri olmasının geçerli nedenleri olduğu gözlenmektedir. Bu nedenle her kliniğin kendi sınırlarını belirlemesinin gerekli olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Ayrıca ara değerlerde kalınan durumlarda TDxFLM testi ile ilave değerlendirme yapılmasının duyarlılığı ve özgüllüğü arttırdığı belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Solunum sıkıntısı sendromu; lameller cisimcik sayımı; fetal akciğer matüritesi

ABSTRACT

Objective: To evaluate the superiority of the most performed tests; lamellar body counts and TDxFLM test compared to each other to estimate the maturation of fetal lungs and also to evaluate the reasons for the unclear cut-off values of lamellar body counts.

Material and Method: Amnion fluids that were taken into 2 separate tubes from 56 patients within a year were evaluated with both of the tests. Newborns were evaluated and monitored for respiratory distress syndrome of newborns by a neonatologist who was blinded to the results of the amnion fluids. Clinical findings such as grunting, tachypnea, retractions and cyanosis beginning within 6-8 hours after birth, oxygen need over 24 hours, arterial blood gas analyses

Date received/Dergiye geldiği tarih: 14.07.2015 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 13.11.2015

* Dragos Gülen Tıp Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İstanbul,

** Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul,

*** Kırklareli Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Kırklareli,

**** Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Sakarya, TÜRKİYE

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: sakin-onder@hotmail.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 78 • Sayı / Number: 4 • Yıl/Year: 2015

with partial oxygen pressure under 50 mmHg and presence of chest x-ray findings that are compatible with the situation were accepted as the respiratory distress of newborns.

Results: Respiratory distress was not seen in 44 of the 56 newborns while it was seen in 12 (21.4%) of them. In 30 patients whose lamellar body counts were $> 55000/\text{mm}^3$ without centrifuge, RDS was not seen. In the patients whose lamellar body counts were $< 40000/\text{mm}^3$ the prevalence of RDS was 71.4. In the patients whose lamellar body counts were at interim values; secondary evaluation with TDx FLM can be performed. If the TDx FLM values exceeded >41 , all cases can be detected.

Conclusion: Count of lamellar bodies is a diagnostic tool which is fast, practical, easily accessible and cost-effective; also there is no doubt on the benefits of the tool. It seems that the different cut-off values have reasonable causes. Thus, we suggest that every clinic should have its own cut-off values. In the presence of interim results, additional evaluation with TDxFLM was found to increase the sensitivity and specificity.

Key words: Respiratory distress syndrome; lamellar body count; fetal lung maturity

GİRİŞ

Yakın geçmişe kadar preterm yenidoğanlarda akciğerlerin yeterli gelişme göstermemiş olması, yenidoğanın çabuk genel durumunun bozulmasına ve sonuçta ölümüne sebep olmaktadır. Obstetrik bilgilerimizdeki gelişmeler ve yenidoğana daha preterm gebelik zamanında yapılan müdahaleler, preterm yenidoğanlarda ölüm oranını en aza indirmiştir (1).

Çeşitli gebelik komplikasyonlarında fetal akciğer olgunluğunun önceden değerlendirilmesi ve akciğer olgunluğunu tamamlamamış olgularda çeşitli farmakolojik yöntemlerle doğumun geciktirilmesi ya da durdurulması, özellikle elektif sezaryen operasyonlarının azaltılması ile iatrojenik prematüritenin önlenmesi, akciğer olgunluğunun hızlandırılması için steroidlerin kullanılması, yenidoğan dönemde respiratör cihazların kullanılması ve surfaktan tedavisi ile yenidoğan morbidite ve mortalitesinde ciddi oranlarda düşüş sağlanmıştır.

Ancak tüm bu çabaların sonucunda prematüre doğan ve yaşatılan bebeklerde gelişen komplikasyonlar ve bu bebeklerin yaşatılmasının getirdiği tıbbi ve ekonomik sorunlar gündeme gelmiştir. Prematüre bir bebeğin karşılaşılabilecek tüm bu sıkıntıların etkin bir şekilde önüne geçmek için; yapılabiliyor ise preterm eylemi tedavi etmek, akciğer olgunluğunu hızlandırmak ve girişim gereken olgularda fetal akciğer olgunluğunun varlığını doğru olarak saptayabilmek gerekmektedir (2).

Obstetrik ve neonatoloji alanlarındaki hızlı gelişmeye rağmen prematürite ve bunun neden olduğu respiratuar distres sendromu ve komplikasyonları yenidoğan ölümlerinin ve morbiditelerinin hala en önemli sebebinin oluşturmaktadır (3).

Akciğer olgunluğunu tespit edebilmek amacıyla birçok test geliştirilmiştir. Bu testler özellikle fetal akciğerlerde yapıldıktan sonra amnion sıvısına geçen surfaktanın değişik kısımlarının ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Ancak uzun yıllardır klinik pratikte kullanılmalarına rağmen hiç biri mükemmel değildir ve değişen oranlarda hata payı içermektedirler. Ayrıca bunların bazıları zaman alıcıdır, pahalıdır, özel teknoloji ve yetişmiş eleman gerektirmektedir. Bu nedenle ucuz, kolay yapılabilen, kısa zamanda sonuca ulaşılan, özel bir teknoloji ve ekip gerektirmeyen, güvenilirliği fazla olan tanı yöntemlerine ihtiyaç gün geçtikçe artmaktadır. Güvenilirliği yüksek olan ve bu nedenle "altın standart"

olarak kabul edilen çeşitli testlerle, nispeten daha yeni olan ve özel teknoloji gerektirmeyen basit bazı testlerin sonuçlarını karşılaştırmak ve rutinde kullanılıp kullanılmayacaklarını değerlendirmek pratik açıdan önem arz etmektedir (4).

TDx FLM: Floresan polarizasyon temeline dayanan hızlı bir test olup kısa bir sürede sonuç vermektedir. Hemen tüm laboratuvarlarda yapılabilmesi, basit ve laboratuvarlar arası değişkenliğinin düşük olması avantajlarıdır. Bu testte lesitinin sentetik bir derivesi olan floresan boya kullanılır (5). TDx FLM, yapılan çalışmalarda altın standart kabul edilen lesitin/sfingomyelin (L/S) oranı ile yüksek oranda korelasyon göstermiştir. Çabuk yapılabilir olması, yarım saat gibi bir sürede sonuç vermesi; bu incelemeyi ilk basamak testi haline getirmiştir (6, 7).

Amniotik sıvıdaki lamellar cisimlerin sayısı (lamellar body count – LBC) diğer önemli testtir ve hatta son yıllarda bazı kaynaklarda altın standart test olarak da önerilmektedir (4). LBC gebelik haftalarına göre önemli farklılıklar göstermektedir ve RDS'yi tespit etmede iyi bir korelasyona sahip olduğu bildirilmektedir. Yaklaşık $30000-50000/\text{mm}^3$ olan değerler pulmoner maturiteye işaret eder, ancak teknikteki farklılıklar ve değişik hematolojik ölçüm aletleri ile yapılan tayinlerin sonuçları akciğer olgunluğu için çeşitli sonuçlar verebilir. Ne bilirubin, ne de mekonyum test sonuçlarını etkilemez, ancak eritrositler lamellar cisim yoğunluğunu azaltırlar (8, 9).

Sonuçta LBC ve TDx- FLM-II halen en sık kullanılan testlerdir. Bu iki testin birbirine benzer sonuçlarda başarılı olduğu daha önceki çalışmalarda çok defa gösterilmiştir. Ancak iki önemli konu henüz netlik kazanmış değildir. Son yapılan çalışmalarda dahi lamellar cisim sayımında net bir eşik değeri oluşturulabilmiş değildir. İkinci önemli konu da hangi testin hangi durumlarda kullanılacağı algoritmasının netleşmemiş olmasıdır. Amacımız araştırmamızda bu sorulara yanıt aramaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği riskli gebelik ve doğumhane ünitesinde 1 yıllık süre içinde prospektif olarak gerçekleştirildi.

Değişik endikasyonlar ile fetal akciğer olgunluğu tayini için amniosentez ve çeşitli obstetrik nedenler ile

sezaryene alınan ve operasyon sırasında amnion sıvısı elde edilen toplam 80 hasta çalışmaya dahil edildi. 20 olguda amniosentez yapılırken, 60 olguda ise amnion sıvısı sezaryen operasyonu sırasında alındı. Amniosentez yapılan her olguya yapılacak olan işlem anlatılarak “alınmış onam” ilkesi uygulandı (Amniosentez izin belgesi)

Toplam 80 amnion sıvısı örneğinden mekonyum ve/veya kanla kontamine olan sıvılar, bütün testlerin çalışılmasına yetecek miktarda sıvı alınmayan olgular, örneğin alınmasından sonraki ilk 72 saatte doğum yapmamış olan hastaların sıvıları ve doğum sonrası kardiopulmoner anomalisi olduğu belirlenen veya sepsis gelişen bebeklere ait sıvılar çalışma dışı bırakıldı. Sonuçta gerekli tüm kriterleri sağlayan 56 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Tüm hastalardan elde edilen amnion sıvı örnekleri fetal akciğer olgunluğu yönünden hemen incelemeye alındı. Daha sonra amnion sıvısı örnekleri 2 adet tüpe ayrıldı. Bir test tüpü TDx FLM çalışılmak üzere ilgili laboratuvara gönderildi. Diğer tüp ise lamellar cisimcik sayılmak üzere hastane laboratuvarına aynı kişi tarafından götürüldü. Bir ml santrifüj edilmemiş amnion sıvısı, üretici firmanın talimatları doğrultusunda 13 mm. filtreden geçirildikten sonra TDx FLM II analizörde işleme tabi tutuldu. Alınan değer FLM II kalibrasyonları ile standart bir eğri üzerindeki değerlerle karşılaştırıldı (TDx ® / TDx-FLx, Fetal Lung Maturity II, Abbott Lab., USA, 1996). Sonuç akciğer matüritesi ile ilişkilendirildi.

Lamellar Cisim Sayımı ise; temiz bir tüp içerisinde laboratuvara götürülen en az 3 ml amnion sıvısı santrifüj edilmeden temiz kan tüpüne kondu. Laboratuvarında aynı kişi tarafından işlemden geçirilen amnion sıvısı otomatik kan sayımı yapan Coulter ® ONYX içerisine alındı (Coulter Electronic Ltd, Northwell, England). Sayım için minimum 200 µl’lik amnion sıvısı yeterli olup işlem trombosit sayımı ile aynı şekilde yapıldı. Sonuç alet tarafından dokümanite edilmiş olarak ve µl deki partikül sayısı cinsinden elde edildi.

Hastaların gebelik süreleri son adet tarihlerine ve ultrason incelemelerine göre yapıldı. Doğum sonrası tüm infantlar neonatoloji servisinde değerlendirildi. Değerlendirmeyi yapan neonatolog, uygulanan akciğer olgunluk testinin sonucundan habersizdi. Doğum sonrası 6 ila 8 saat içinde başlayan takipne, inleme, çekilmeler ve siyanoz gibi bulgular, 24 saat üzerinde süren oksijen ihtiyacı, oksijen kısmi basıncı 50mm Hg’dan daha düşük arteriyel kan gazı sonucu, klinik tablosu ile uyumlu akciğer filmi bulguları varlığı yenidoğan solunum sıkıntısı olarak kabul edildi. Kan kültürü sonucunun negatif olması, doğum sonrası 24 saatten daha az oksijen ihtiyacı olması ve akciğer filminde tipik RDS bulguları taşımaması, yenidoğanın geçici takipnesi (transient tachypnea of the newborn, RDS II) olarak tanımlandı ve bunlar RDS grubuna dahil edilmedi.

Elde edilen tüm laboratuvar sonuçları, yenidoğanda RDS gelişip gelişmemesine göre değerlendirildi ve birbirleriyle karşılaştırılarak etkinlikleri araştırıldı. Tüm hasta kayıtları ve sonuçları bilgisayarda toplanıp, SPSS 9.0 (Statistical Package for Social Science) programı kullanılarak tanımlayıcı ve analitik değerlendirmeler yapıldı. Testlerin duyarlılığı (sensitivite), özgüllüğü (spesifisite), pozitif kestirim değeri (positive predictive value, PPV), negatif kestirim değeri (negative predictive value, NPV) ve etkinlikleri (efficiency) araştırıldı. Değişkenler arası ilişki korelasyon analizi ile incelendi.

BULGULAR

Değerlendirilen 56 amnion sıvısı örneğinin 11 tanesi amniosentez ile 45 tanesi sezaryen operasyonu sırasında alındı. Hastaların gebelik süreleri 30-41 hafta arasında değişmekte olup, hastaların 33’ü (%58,9) 37. gebelik haftasından küçük olup preterm olarak değerlendirildi. Yeni doğanların 12’sinde (%21,4) RDS gelişirken, 3 yenidoğanda geçici takipne izlendi ve RDS olmayan grupta kabul edildi. RDS gelişen ve gelişmeyen yeni doğanların gebelik haftalarına ve doğum ağırlıklarına göre dağılımı tabloda görülmektedir (Tablo 1).

Tablo 1: RDS gelişen ve gelişmeyen yeni doğanların gebelik haftalarına ve doğum ağırlıklarına göre dağılımı.

	N	ORTALAMA ± STANDART SAPMA	RANGE	P
Gebelik haftası	56	35,51±2,75	30-41	
RDS var	12	31,91±0,99	30-34	
RDS yok	44	36,50±2,20	32-41	0,0001*
Doğum ağırlığı (gr.)	56	2738,21±0,917	1180-4950	
RDS var	12	1692,50±0,408	1180-2700	
RDS yok	44	3023,40±0,804	1700-4950	0,0001*

*Mann – Whitney U testi

Örnekleminizdeki 56 gebenin gebelik haftaları incelendiğinde, RDS gelişmeyen 44 yeni doğanın gebelik hafta ortalaması 36,50±2,20 olarak bulunmuş, RDS gelişen 12 yeni doğanın haftası incelendiğinde, gebelik haftası 31,91±0,99 olarak tespit edilmiştir. Gebelik haftası, RDS gelişmeyen yeni doğanlarda RDS gelişen yeni doğanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p= 0,0001).

Örnekleminizdeki 56 yenidoğanın doğum ağırlıkları incelendiğinde; RDS gelişmeyen gebelik 44 yeni doğanın doğum ağırlığı 3023,40±0,804 olarak tespit edilmiş, RDS gelişen 12 yeni doğanın doğum ağırlığı 1692,50±0,408 olarak tespit edilmiştir. Doğum ağırlığı, RDS gelişmeyen yeni doğanlarda RDS gelişen yeni doğanlara göre anlamlı derecede farklı tespit edilmiştir (p=0,0001).

Fetal akciğer matürasyonu değerlendirilmesi

Önce incelediğimiz testler arasında güvenilirliği en yüksek olarak kabul edilen ve çalışmamızda altın standart olarak aldığımız TDx FLM ile RDS arasındaki ilişkiyi araştırdık.

TDxFLM II için, üretici firma olan Abbott laboratuvarının bildirdiği eşik değerler; FLM ≤ 39 mg/ g immatür, FLM=40-54 mg/g “ara değer”, FLM≥55 mg/

g matür olarak kabul edilmektedir. Yüz atmış ve üzerindeki değerler ise çok yüksek oranda matür kabul edilip kantitatif değerlendirme yapılmamaktadır. Örneklemimizdeki RDS geliştirmeyen 44 yeni doğanla RDS geliştiren 12 yeni doğanın TDx FLM değerleri tabloda gösterilmiştir (Tablo2).

Tablo 2: RDS gelişen ve gelişmeyen yeni doğanların TDx FLM değerleri

	N	ORTALAMA ± STANDART SAPMA	RANGE	P
TDx FLM	56	56,47±22,63	6,24-159,60	
RDS var	12	31,31±3,61	6,24-56,16	
RDS yok	44	63,34±2,97	39,6-159,60	0,0001*

Bu değerlere göre çalışmamızda immatür kabul edilen, FLM ≤ 39 mg/ g için 11 ve matür kabul edilen FLM ≥55 mg/ g için 30 yeni doğan mevcuttu. FLM=40-54 mg/g ara değerleri taşıyan 15 yeni doğan bulunmaktaydı, böylelikle hastaların %26,8’inde testin pratik bir yararı yoktu.

Ara değerlere düşen 15 yeni doğanın sonuçlarının matür kabul edilmesi durumunda testin duyarlılığı %95,6, özgüllüğü %90,9, PPV %90,9 ve NPV %97,7 olarak tespit edilecek, fakat bazı RDS’li olgular atlanabilecektir. Ara değerleri immatür olarak kabul ederek eşik değeri ≥55 olarak alındığında duyarlılık (sensitivite) %100 olacaktır ve RDS’li olgular atlanmayacaktır. Bu noktada testin özgüllüğü (spesifisite) %39,3, PPV %39,3 ve NPV %100 olmaktadır. Görüldüğü üzere eşik değer ≥ 55 olarak alındığında duyarlılık yükselmekte fakat özgüllük büyük oranda düşmektedir. Bizim sonuçlarımız en yüksek duyarlılık, özgüllük, PPV (pozitif kestirim değeri) ve NPV (negatif kestirim değeri) noktalarına göre incelendiğinde, eşik değer olarak ≥41 seçilmesi

duyarlılığı %97,7’ye çıkarırken, özgüllüğün %91,7, PPV’in %91,7 ve NPV’in %97,7 olduğu görülmektedir. Bu nedenle biz daha sonraki bütün karşılaştırmalarda FLM eşik değerini ≥ 41 olarak aldık.

TDx FLM ile gebelik haftası arasında iyi derecede kuvvetli (r=0,603, p<0,0001); TDx FLM ile doğum ağırlığı arasında yüksek derecede kuvvetli (r=0,647, p<0,0001) korelasyon tespit edilmiştir.

Amnion sıvısı örneklerinden elde edilen ortalama lamellar cisim sayımı (LBC) 70857,14±48843,88/ mm³ (8000-283000/ mm³) olup, RDS gelişen olgularda bu ortalama 27750±14347,16/ mm³, RDS gelişmeyenlerde ise 82613,14±48361,63/ mm³ olarak belirlenmiştir (Tablo 3). RDS gelişmeyen grup ile RDS gelişen grubun lamellar cisim sayıları arasında anlamlı olarak fark tespit edilmiştir (p=0,0001).

Lamellar cisimciklerin santrifüj edilmeden verilmesi durumunda elde edilen değerler ve bu değerler için duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifisite), PPV, NPV ve doğruluk değerleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 4).

Tablo 3: RDS gelişen ve gelişmeyen yeni doğanların santrifüj edilmeden, 276 g.’de 5 dakika ve 400 g.’de 2 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen ortalama değerler.

	N	ORTALAMA ± STANDART SAPMA	RANGE	P
LBC	56	70857,14±48843,88	8000-283000	
RDS VAR	12	27750±14347,16	8000-55000	
RDS YOK	44	82613,64±48361,63	36000-283000	0,0001

TDx FLM testindeki gibi %100 duyarlılık (sensitivite); lamellar cisimciklerin santrifüj edilmeden değerlendirildiği olgularda eşik noktası >55000/ mm³ alındığında elde edilmektedir. Eşik noktası >55000/ mm³ alındığında duyarlılık %100, NPV %100 olmakta fakat bizim olgularımızda özgüllük %41,4 ve PPV %61,4 olmaktadır. Eşik nokta > 40000/ mm³ olarak alındığında duyarlılık %94,7 olurken, özgüllük %71,4, PPV %90,9 ve NPV %83,3 olarak tespit edilmiştir.

TDx FLM ile lamellar cisimcikler karşılaştırıldığında, santrifüj edilmeden değerlendirilen grupla TDx FLM arasında en yüksek korelasyon bulunmuştur (r = 0.617, p=0.000).

TDxFLM değeri 55’den büyük olan hiçbir hastada (n=30) RDS gelişmemesi ve bu değerde duyarlılığın ve

NPV’in %100 olması nedeniyle bu testi “altın standart” olarak kabul ettik. Ancak bunun altındaki değerlerde olan 26 hastanın 12’sinde RDS gelişirken (%46) diğer 14 hastada RDS görülmedi (%56). Bu yüksek yalancı pozitiflik oranı özgüllüğün bu değerde %39,3 ve PPV’in %39,3 olmasına neden olmaktadır (Tablo5). Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçların roc eğrisi ile incelenmesi durumunda, en yüksek duyarlılık %97,7, özgüllük %91,7, PPV %91,7 ve NPV %97,7, TDx FLM eşik noktası >41 olarak alındığında elde edilmektedir. Değerlendirme bu şekilde yapılırsa, 44 matür sonuç içerisinde 1 hastada RDS tanısı atlanmıştır.

Son yıllarda basit olması, hemen her hastane laboratuvarında yapılabilmesi, çabuk sonuç vermesi nedeniyle lamellar cisimcik sayımı testini araştırdık.

Tablo 4: Lamellar cisimcik santrifüj edilmeden tespit edilen değerleri

LBC	Duyarlılık (sensitivite) (%)	Özgüllük (spesifisite) (%)	(+) Kestirim Değeri PPV (%)	(-) Kestirim değeri NPV (%)	Doğruluk (%)	Görel risk Rölatif risk
>20,000	86,3	100	100	41,7	87,5	1,88
>30,000	88	100	100	50	89,29	2
>35,000	93,6	100	100	75	94,64	4
>40,000	95,2	71,4	90,9	83,3	89,28	5,44
>45,000	94,7	55,6	81,8	83,3	82,14	4,89
>50,000	97	47,8	72,7	91,7	76,79	8,76
>55,000	100	41,4	61,4	100	69,64	--
>60,000	100	35,3	50	100	60,71	--
>65,000	100	32,4	43,3	100	55,36	--
>70,000	100	31,6	40,9	100	53,57	--
>90,000	100	30,8	38,6	100	51,79	--
>95,000	100	28,6	31,8	100	46,43	--
>105,000	100	27,9	29,5	100	44,64	--
>110,000	100	27,3	27,3	100	42,86	--
>115,000	100	25,5	20,5	100	37,5	--
>125,000	100	24,5	15,9	100	33,93	--
>135,000	100	23,5	11,4	100	30,36	--

Tablo 5: TDx FLM değerleri

TDx FLM	Duyarlılık (Sensitivite) (%)	Özgüllük (Spesifisite) (%)	(+) kestirim değeri (PPV) (%)	(-)kestirim değeri (NPV) (%)	Doğruluk (%)	Görel risk (Rölatif risk)
>33	89,8	100	100	100	91,07	2,39
>35	91,7	100	100	100	92,86	3
>36	93,6	100	100	100	94,64	4
>39	95,7	100	100	100	96,43	5,88
>40	95,6	90,9	90,9	97,7	94,64	5,85
>41	97,7	91,7	91,7	97,7	96,64	11,7
>42	97,7	84,6	84,6	95,5	94,64	11,5
>44	97,6	78,6	78,6	93,2	92,86	11,23
>45	97,6	73,3	73,3	90,9	91,07	10,95
>48	97,4	61,1	61,1	84,1	85,71	10,13
>49	97,3	57,9	57,9	81,8	83,93	9,85
>50	97,1	52,4	52,4	77,3	80,36	9,31
>51	97,1	50	50	75	78,57	9,04
>52	96,9	47,8	47,8	72,1	76,79	8,69
>53	96,9	45,8	45,8	70,5	75	8,49
>54	96,7	42,3	42,3	65,9	71,43	7,94
>55	100	39,3	39,3	100	67,86	7,39
>56	100	36,4	36,4	100	62,5	--
>57	100	34,3	34,3	100	58,93	--
>58	100	33,3	33,3	100	57,14	--

Lamellar cisimcik sayısı santrifüj edilmeden ölçülmesi sonrasında değer >55000/ mm³ olan 30 hastanın hiçbirinde RDS gelişmedi. Bu değerde duyarlılık ve NPV'in %100 olduğu görülmüştür. Fakat bu değer altındaki 26 hastanın 12'sinde RDS gelişirken (%46), diğer 14 hastada RDS görülmedi (%56). Bu yüksek

yalancı pozitiflik oranı özgüllüğün bu değerinde %41.4 ve PPV'in %61.4 olmasına neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçların roc eğrisi ile incelenmesi durumunda, en yüksek duyarlılık %95.2, özgüllük %71.4, PPV %90.9 ve NPV %83.3, eşik noktası ≥ 40000 alındığında elde edilmektedir.

Değerlendirme bu şekilde yapılırsa, 41 matür sonuç içerisinde 2 hastada RDS tanısı atlanmıştır.

Altın standart olarak kabul ettiğimiz TDxFLM ile lamellar cisim sayısı karşılaştırıldığında en iyi korelasyon lamellar cisimciklerin santrifüj edilmeden verilen grupta elde edildiği görülmüştür ($r = 0.617$, $p=0,000$).

1. DURUM:

Lamellar cisimcik sayısı santrifüj edilmeden ölçülmesi sonrasında değeri $> 55000/ \text{mm}^3$ olan 30 hastanın hiçbirinde RDS gelişmedi. Bu hastaların TDx FLM değeri >55 alındığında 22'sinde (%73.3), TDx FLM değeri >41 alındığında 28'inde (%93.3) sonuç matür olup lamellar cisimcik sayımı ile uyumluydu.

2. DURUM:

Lamellar cisimcik immatür, $<55000/ \text{mm}^3$ olan 26 hastanın 12'sinde RDS gelişirken, 14 hastada RDS gelişmedi.

A: Lamellar cisimcik immatür ve diğer testler immatür.

- TDx FLM <55 : Bu sonuçları olan 19 olgunun 10'unda (%52.6) RDS gelişirken, 9'unda (%47.4) RDS gelişmedi.
- TDx FLM <41 : Bu sonuçları olan 11 olgunun 10'unda (%90.9) RDS gelişirken, 1'inde (%9.1) RDS gelişmedi.

B: Lamellar cisimcik immatür ve diğer testler matür

- TDx FLM ≥ 55 : Bu sonuçları olan 10 olgunun hiçbirinde RDS gelişmedi,
- TDx FLM ≥ 41 : Bu sonuçları olan 14 olgunun hiçbirinde RDS görülmedi.

3. DURUM:

Lamellar cisimcik immatür, $<40000/ \text{mm}^3$ olan 14 hastanın 10'unda RDS gelişirken, 4 hastada RDS gelişmedi.

A: Lamellar cisimcik immatür ve diğer testler immatür.

- TDx FLM <55 : Bu sonuçları olan 12 olgunun 10'unda (%83.3) RDS gelişirken, 2'sinde (%16.6) RDS gelişmedi.
- TDx FLM <41 : Bu sonuçları olan 10 olgunun 10'unda (%100) RDS gelişmiştir.

B: Lamellar cisimcik immatür ve diğer testler matür.

- TDxFLM ≥ 55 : Bu sonuçları olan 2 olgunun hiçbirinde RDS gelişmedi.
- TDxFLM ≥ 41 : Bu sonuçları olan 4 olgunun hiçbirinde RDS gelişmedi.

TARTIŞMA

Sonuç olarak santrifüj edilmeden ölçülen lamellar cisimciklerde değerler $> 55000 / \text{mm}^3$ olduğunda başka bir testin yapılmasının gereksiz olduğunu düşünüyoruz. Eğer lamellar cisimcik değeri $< 55000 / \text{mm}^3$ ise RDS olasılığını atlamamak için özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek bir teste gereksinim vardır. Üç ayrı durum altında yapılan incelemelerde görüldüğü gibi, buna en uygun testin TDx FLM olduğu ortaya çıkmıştır.

Lamellar cisimcik $< 55000 / \text{mm}^3$ iken, TDx FLM ≥ 55 olduğunda RDS gelişmediğini tespit ettik. Fakat bu durumda hala 4 yenidoğanda yalancı pozitiflik görülmektedir.

Lamellar cisimcik $<55000 / \text{mm}^3$ iken TDxFLM değerini >41 olarak aldığımızda, yine hiçbir hastada RDS gelişmemiştir. Bu durumda; lamellar cisimcik $<$

$55000 / \text{mm}^3$ olan 26 hasta içinde RDS gelişmeyen 14 hasta (yalancı pozitif), eşik 41 noktası alındığında tamamen tespit edilecek ve iki testin kombinasyonu ile yalancı pozitif sonuç kalmayacaktır.

Bu nedenle biz; lamellar cisimcik $> 55000 / \text{mm}^3$ olan olgularda başka test yapılmasının gerekli olmadığını düşünüyoruz. TDx FLM eğer tek başına akciğer olgunluğunu değerlendirmek amacıyla kullanılmayacaksa ve lamellar cisimcik immatür olgularda ikinci basamak testi olarak kullanılacaksa eşik değerinin >41 alınmasının daha doğru olduğunu çalışmamız neticesinde tespit ettik. Lamellar cisimcik immatür ve TD FLM'nin < 41 olduğu olgularda ise RDS hemen hemen kaçınılmazdır (%90.9).

Steinfeld ve arkadaşları TDx FLM değeri 50'den yüksek olan ve ilk 72 saatte doğuran 123 hastada RDS gelişmediğini ve matüritenin %100 oranında predikte ettiğini göstermişlerdir (6).

Herbert ve arkadaşları değişik FLM değerlerinin akciğer matürasyonunu öngörme yönünü araştırdıkları çalışmalarında, FLM 70, 60, 50, 40 ve 30 değerleri için duyarlılığı %100 olarak belirlerken, bu değerlerdeki özgüllükleri sırasıyla %47,5, %53,8, %61,3, %76,3 ve %82,5 olarak buldular. Buradan yola çıkarak TDx FLM ile elde edilen 30 değerinin olgunluk için yeterli ve güvenilir bir eşik değeri olduğunu bildirdiler (10).

Bu testin geniş kapsamlı kullanılması sonrası, değerler TDx FLM-II'de $\geq 55\text{mg/g}$ matür, $\leq 39\text{mg/g}$ immatür, ve 40-54 mg/g arası sonuçlar ara sonuç olarak değiştirilmiştir (11). Bizde olgularımızı üretici firma direktifleri doğrultusunda, TDx® / TDx-FLX®, FLM II değerleri ile değerlendirdik.

Bizimde çalışmamızdaki olguları değerlendirirken, TDx FLM değeri 55'den büyük olan hiçbir hastada ($n=30$) RDS'ye rastlamadık ve bu değerde duyarlılığı ve NPV'i %100 olarak tespit ettik. Ancak bunun altındaki değerlerde olan 26 hastanın 12'sinde RDS gelişirken (%46) diğer 14 hastada RDS görülmedi (%56). Bu yüksek yalancı pozitiflik oranı özgüllüğün bu değerde %39,3 ve PPV'in %39,3 olmasına neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçların roc eğrisi ile incelenmesi durumunda, en yüksek duyarlılık %97,7, özgüllük %91,7, PPV %91,7 ve NPV %97,7, TDx FLM eşik noktası >41 olarak alındığında elde edilmektedir. Fakat değerlendirme bu şekilde yapılırsa, 44 matür sonuç içerisinde 1 hastada RDS tanısı atlanmaktadır. Bu yüzden eğer tek başına kullanılacak ise, TDx FLM > 55 değeri eşik olarak alınmalı ve özgüllüğün düşmesi pahasına duyarlılığı %100 seviyesinde tutmalı ve RDS gelişimine olanak vermemeliyiz. Bizim de üretici firma ile aynı bulduğumuz değer >55 olup, daha önceden bildirilen 30 ve 50 eşik değerlerinden daha yüksek olmakla birlikte; birçok çalışmada her laboratuvarın kendi sonuçlarına göre bir eşik değeri belirlemesi önerilmektedir.

Amnion sıvısının elektron mikroskopik çalışmaları laminasyonu gösteren çeşitli partiküllerin varlığını ve karakterlerini göstermiş olup, bunlar lamellar cisimler ya da tübüler myelin figürleri olarak bilinmektedirler (12, 13). Coulter Counter aletleri 2-20 fl büyüklüğündeki trombositleri ölçmek üzere programlanmışlardır. Lamellar cisimciklerin yaklaşık

olarak boyları 1-5 µm (1.28-6.4 fl) olup, çoğunluğu 2 µm (2.56 fl) çapındadır (12). Trombositlerden sadece biraz daha küçük olan bu lamellar cisimcikler, elektronik kan sayımı yapan Coulter Counter'larda kolayca sayılabilmektedir (8,14). Farklı hastanelerde farklı cihazlar kullanılabilmesi nedeniyle her kliniğin kendi cut-off değerlerini belirlemesi önem arz etmektedir.

Lamellar cisimcik sayımı hızlı, basit ve ucuz bir test olup Coulter counter bulunan her hastanede rahatlıkla yapılabilir. Diğer avantajları; kantitatif sonuç vermesi ve farklı eşik değerler kullanılarak sonuçların düzeltilmesidir.

Chapman JF ve ark. (2004) LBC ile fetal akciğer matürasyonu (FAM) değerlendirmelerinde 217 amnion sıvısından 35000/mm³ üzerinde olanlarda matüriteyi, sensitiviteyi, spesifiteyi, RDS için prediktif değeri ve akciğer matüritesi için prediktif değeri sırasıyla %100, %67.6, %36.8 ve %100 olarak belirlemişlerdir (15).

Karcher R ve ark. (2005) lesitin sfingomyelin oranı, fosfotidil gliserol yüzdesi, LBC ve sürfaktan albümin oranının (TDx FLM-II) Fetal akciğer matürasyonu öngörüsündeki değerini incelemek için yaptıkları araştırmada 238 spesimen incelenmiş, LBC<30000/mm³ ise TDx FLM=<40 mg/g ise RDS için toplam doğruluk oranı (pozitif veya negatif) LBC için %75.5 ve TDx FLM için %76.7 gibi benzer oranlarda bulunmuştur. Araştırmalarının sonucunda LBC ve TDx FLM'in eşit doğrulukta olduğunu, gestasyonel haftaya bağlı RDS riskini öngöründe lesitin sfingomyelin oranını anlamlı olarak dışladıklarını belirtmişlerdir (16).

Bahasadri S ve ark. (2005) 104 amnion sıvısını incelemişler; LBC'nin 10000/mm³ altında olanlarda akciğer immatüritesini %99.1 spesifite (pozitif prediktif değer %99.1, negatif prediktif değer %83.5) ve 45000/mm³ üzerinde ise RDS'nin (negatif prediktif değer %98.9) dışlandığını belirtmişlerdir. Araştırmalarının sonucunda 10000 ve 45000 eşik değerlerinin fetal akciğer matüritesi için ilk tarama testi olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir (17).

Khazardoost S ve ark. (2005) 80 amnion sıvısından 28-40.haftalar arası yaptıkları incelemede; LBC 50000/mm³ üzerindekielerde akciğer matüritesini gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu değer baz alındığında 20 RDS vakasının 17'sini öngörmüşler ve sensitiviteyi %85, spesifiteyi %70, pozitif prediktif değeri %48, negatif prediktif değeri %93 olarak belirlemişlerdir (18).

Gil BM ve ark. (2010) 60 gebeyi 24-42.haftalar arasında incelemişler, yenidoğanda %35.1 oranında RDS belirlemişler ve LBC'nin %100 sensitivite ve yüksek spesifite ile referans test olduğunu belirtmişlerdir (19).

Visnjevac ve ark. (2010) 232 amnion sıvısını 3-42.haftalar arasında incelemişlerdir. RDS %14.6 oranında görülmüş, LBC eşik değeri 42000/mcLolarak alındığında akciğer matüritesini belirlemedeki sensitiviteyi %82.4, spesifiteyi %64.6 olarak hesaplamışlardır. Köpük stabilite testine oranla LBC'nin daha çok avantajlarının olduğunu; hızlı, kolay, ucuz, az örnek hacmi gerektiren ve üniversal olarak ulaşılabilir olan bir metot olduğunu belirtmişlerdir (20).

Tsuda ve ark. (2011) RDS ve yenidoğan geçici takipnesini (TTN) LBC'nin öngörüsü üzerinde yaptıkları araştırmada; 381 gebenin amnion sıvısı 27-40 haftalar arasında incelenmiştir. LBC değeri 1000-577000/mm³ değerleri arasında saptanmış, 48500/mm³ değer alındığında TTN öngörüsündeki sensitiviteyi %84.7, spesifiteyi %76.2, negatif prediktif değeri %98.1 olarak belirlemişlerdir. Kontrol grubuna göre TTN oranı daha yüksek (50000'e 122000, p<0.001) ve RDS oranı da belirgin yüksek bulunmuştur(50000'e 21000, p=0.042) (21).

Stimac T ve ark.(2012) yenidoğan RDS öngörüsünde LBC tam testi için 313 gebede 24-41.haftalar arasında 28000/mm³ eşik değer alındığında sensitiviteyi %96, spesifiteyi %88, pozitif prediktif değeri %45.6, negatif prediktif değeri %99.5 olarak hesaplamışlardır (22).

Zhao ve ark. (2013) gestasyonel yaş ve LBC ile RDS öngörüsünü 223 gebede incelemişlerdir. 19 doğumda RDS görülmüştür. Gestasyonel yaş ilerledikçe RDS riskinde azalma olduğu ve LBC değerlerindeki artışla da RDS riskinde azalma olduğu saptanmıştır. LBC değeri için 50000/mm³ eşik değeri temel alınmıştır (23).

Besnard AE ve ark. (2013) son yıllarda yaptıkları bir metaanalizde 13 çalışmayı incelemişlerdir. Lesitin sfingomyelin oranı ve LBC'nin fetal akciğer matürasyonu öngörüsündeki değerlerini incelemişlerdir. İki özeti ROC eğrilerine bakılarak her iki test karşılaştırıldığında LBC'nin tanısal performansının L/S oranına göre hafifçe avantajlı olabileceği sonucuna ulaşmışlardır. Ancak eşik aralığındaki genişlik nedeniyle en iyi doğruluktaki eşik değerini saptamanın mümkün olmadığını belirtmişlerdir. LBC'nin kolay uygulanabilir olması, hızlı, ucuz ve tüm hastanelerde 24 saat süreyle ulaşılabilir olması nedeniyle L/S oranının yerine altın standart test olmasını önermişlerdir (4).

Bulunan bu farklı eşik değerlerin en önemli nedenleri; amnion sıvısının elde edilme şekli, amnion sıvısının santrifüj edilip edilmemesi, kullanılan Coulter türü, sıvının çeşitli maddelerle kontaminasyonu ve bekleme süresidir. Bu nedenle her kliniğin kendi eşik değerini belirlemesi önerilmektedir (Tablo 6).

Biz bu çalışma ile lamellar cisimcik sayımının; akciğer olgunluğunu öngörmedeki yerini, diğer testler ile kıyaslamasını ve kombinasyonlarını, en etkin test isteme düzenini geliştirmeyi ve bir algoritma oluşturmayı amaçladık.

Birçok araştırmacı; aynı süreçte birden çok testi bir arada yapmak yerine ardışık (silsile halde) test uygulama stratejisini önermektedirler. Ardışık yöntemde önce basit ve güvenilir bir test yapılmakta ve eğer sonuç "matür" ise başka teste gerek duyulmamaktadır. Eğer ilk test "immatür" ise ikinci test yapılır ve böylece devam edilir. Tüm bunlara karşın hiç bir test tam olarak güvenilir olmadığından, birçok testin sonucu akciğerlerin matür olduğunu göstermesine rağmen, yenidoğanda RDS gelişebilir. Tersine yeni doğanda RDS gelişeceğini gösteren test sonuçlarına karşın RDS gelişmeyebilir. Testlerin her biri akciğer matüritesinin farklı bir yönünü değerlendirdiği için testler arası bu farklılıklar şaşırtıcı değildir.

Herbert ve arkadaşları; TDx FLM, fosfatidilgliserol, köpük stabilite testi ve L/S oranı kullanarak ardışık test yönteminin sonuçlarını araştırdılar (10). Bu çalışmada TDx FLM'nin immatür çıkması durumunda köpük stabilite testini, tersine köpük stabilite testinin immatür çıkması durumunda TDx FLM'nin kullanılmasının en yüksek etkinliği sağladığını gösterdiler ve TDx FLM nin tercih edilen I. basamak test olduğunu ileri sürdüler. Bizim çalışmamız; santrifüj edilmeden lamellar cisimcik tayininin, birinci basamak test olarak kullanılmasının uygun olabileceğini göstermektedir. Lamellar cisimcik >55000 / mm³ olan olgularda duyarlılık %100 olup hiçbir hastada RDS gelişmediğini ve NPV %100 olduğunu gördük. Bu durumda biz, lamellar cisimcik > 55000 olduğu zaman, testi matür kabul ediyor ve başka bir test yapılmaması gerektiğini düşünüyoruz.

Fakat asıl sorun lamellar cisimcik değeri < 55000 olan olgular için ortaya çıkmaktadır. Bu durumda 26 hastanın 12'sinde RDS gelişirken (%46), diğer 14 hastada RDS görülmemektedir (%56). Bu yüksek yalancı pozitiflik oranı özgüllüğün bu değerde %41.4 ve PPV'in %61.4 olmasına neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçların roc eğrisi ile incelenmesi durumunda, en yüksek duyarlılık %95.2, özgüllük %71.4, PPV %90.9 ve NPV %83.3, eşik noktası \geq 40000 alındığında elde edilmektedir. Eşik <40000 alındığında 14 yeni doğanın 10'unda (%71.4) RDS gelişmektedir. Lamellar cisimcik değeri < 40000 tespit edildiği zaman başka bir test ile kombinasyon yapmak maliyeti artıracaktır. Lamellar cisimcik >40000 - <55000 değerleri için yanlış pozitifliği azaltmak için ek bir teste ihtiyaç vardır.

Durum tabloları incelendiğinde lamellar cisimcik ara değerlerde sonuç verdiği zaman, TDx FLM ile kombinasyon en iyi sonucu vermektedir. LBC <55000 olduğu zaman TDx FLM >41 alındığında RDS gelişmeyen bütün yeni doğanların, bu iki testin kombinasyonu ile tespit edildiğini görüyoruz. LBC <55000'ken TDx FLM <41 olduğu durumda 11 olgunun 10'unda (%90.9) RDS gelişmektedir.

Sonuç olarak biz lamellar cisimcik sayısının akciğer olgunluğu tayininde kullanılabilirliğini ve güvenilirliğinin yüksek olduğunu düşünüyoruz. Lamellar cisimcik değerleri ara değere düşen olgularda; TDx FLM ile ikinci değerlendirme ve TDx FLM değeri >41 olarak tespit edildiğinde, olguların hepsini tespit etmekte, duyarlılığı ve özgüllüğü %100 seviyesine çıkarmaktadır.

Şunu unutmamamız gerekir ki, fetüsün doğurtulması için karar verirken akciğer matürasyonunu değerlendirmek en önemli basamaklardan birisini oluşturur. Fetüsü RDS sekelleri; nekrotizan enterokolit, intraventricüler kanama, patent duktus arteriozus ve neonatal sepsis gibi riskler ile baş başa bırakmamalıyız. Fakat doğum kararı almada esas nokta, annenin ve fetüsün içinde bulunduğu klinik durumdur.

SONUÇ

Lamellar cisimcik sayımı; hızlı, pratik, kolay ulaşılabilir ve maliyet etkinlik açısından avantajları tartışılmaz bir tanı yöntemidir. Farklı eşik değerleri olmasının geçerli nedenleri olduğu gözlenmektedir. Bu nedenle her

kliniğin kendi sınırlarını belirlemesinin gerekli olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Ayrıca ara değerlerde kalınan durumlarda TDxFLM testi ile ilave değerlendirme yapılmasının duyarlılığı ve özgüllüğü arttırdığı belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Abily-Donval L, Pinto-Cardoso G, Chadie A, Guerrot AM, Torre S, Rondeau S, et al. Perinatal Network of Haute-Normandie. Comparison in outcomes at two-years of age of very preterm infants born in 2000, 2005 and 2010. PLoS One. 2015;10(2):0114567.
2. Nilgün K, Özgün U, Mehmet Y. Yenidoğan döneminde sürfaktan kullanımı-bilinenler, halen araştırılanlar, araştırılması gerekenler. Türk Ped Arş 2014;49:1-12.
3. Didem A, Şule Y, Gülsevin MY, Ayşe K. Antenatal kortikosteroidlerin neonatal mortalite ve morbidite üzerine etkileri. Çocuk sağlığı ve Hastalıkları dergisi 2007;50:79-90.
4. Besnard AE¹, Wirjosekarto SA, Broeze KA, Opmeer BC, Mol BW. Lecithin/sphingomyelin ratio and lamellar body count for fetal lung maturity: a meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;169(2):177-83.
5. Russell JC: A calibrated fluorescence polarization assay for assessment of fetal lung maturity. Clin Chem 1987;33:1177-84.
6. Steinfield JD, Samuels P, Bulley MA, et al: The utility of the TDx test in the assessment of fetal lung maturity. Obstet Gynecol 1992;79:460-4.
7. Bonebrake RG, Towers CV, Rumney PJ, Reimbold P; Is fluorescence polarization reliable and cost efficient in fetal lung maturity cascade?; Am J Obstet Gynecol 1997;177(4):835-41.
8. Ashwood ER, Oldroyd RG, Palmer SE: Measuring the number of lamellar body particles in Amniotic fluid. Obstet Gynecol 1990;75(2):289-92.
9. Bowie LS, Shammo J, Dohnal JC, et al: Lamellar Body number density and the prediction of respiratory Distress. AM J Clin. Pathol 1991;95:7816
10. Herbert WN, Chapman JF, Schnoor MM: Role of the TDx FLM assay in fetal lung maturity AM J Obstet Gynecol 1993;168:808-12.
11. Carlan SJ, Gearity D, O'Brein WF ;The effect of maternal blood contamination on the TDx-FLM II assay.; Am J Perinatol 1997;14(8) :491-4.
12. Hook GER, Gilmore LB, Tombropoulos EG, Fabro SE: Fetal lung lamellar bodies in human amniotic fluid; Am Rev Respir Dis 1978; 117: 541-50.
13. Sanders RL, Hossett RJ, Watter AE: Isolation of lung lamellar bodies and their conversion to tubular myelin figures in vitro. Anot Rec 1980;198:485-501.
14. Dubin SB: Characterization of amniotic fluid lamellar bodies by resistive-pulse counting: Relationship to measures of fetal lung maturity. Clin Chem 1989;35:612-616.
15. Chapman JF, Ashwood ER, Feld R, Wu AH. Evaluation of two-dimensional cytometric lamellar body counts on the ADVIA 120 hematology system

- for estimation of fetal lung maturation. Clin Chim Acta. 2004;340(1-2):85-92
16. Karcher R, Sykes E, Batton D, Uddin Z, Ross G, Hockman E, et al. Gestational age-specific predicted risk of neonatal respiratory distress syndrome using lamellar body count and surfactant-to-albumin ratio in amniotic fluid. Am J Obstet Gynecol. 2005; 193(5):1680-4.
 17. Bahasadri S, Changizi N. Association between lamellar body count and respiratory distress in neonates. Saudi Med J. 2005;26(9):1414-6.
 18. Khazardoost S, Yahyazadeh H, Borna S, Sohrabvand F, Yahyazadeh N, Amini E. Amniotic fluid lamellar body count and its sensitivity and specificity in evaluating of fetal lung maturity. J Obstet Gynaecol. 2005;25(3):257-9.
 19. Gil BM, Souza Ed, Silva CA, Figueiredo CP. Evaluation of fetal lung maturity by lamellar bodies counting in amniotic fluid. Rev Bras Ginecol Obstet. 2010;32(3):112-7.
 20. Visnjevac J, Novakov-Mikić A, Nikolić A, Visnjevac N. Lamellar body count in amniotic fluid for assessing fetal lung maturity. Med Pregl. 2010;63(9-10):595-600.
 21. Tsuda H, Kotani T, Sumigama S, Kawabata I, Takahashi Y, Iwagaki S, et al. Validity of lamellar body count as a fetal lung maturity assessment in twin pregnancy. Twin Res Hum Genet. 2012;15(4): 547-9.
 22. Štimac T, Petrović O, Krajina R, Prodan M, Bilić-Zulle L. Lamellar body count as a diagnostic test in predicting neonatal respiratory distress syndrome. Croat Med J. 2012;53(3):234-8.
 23. Zhao Q, Zhao Z, Leung-Pineda V, Wiley CL, Nelson PJ, Grenache DG, et al. Predicting respiratory distress syndrome using gestational age and lamellar body count. Clin Biochem. 2013;46(13-14):1228-32.

MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE MOLEKÜLER OLAYLARIN ÖNEMİ

THE IMPACT OF MOLECULAR EVENTS ON MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

İpek Yönel HİNDİLERDEN*, Fehmi HİNDİLERDEN**, Deniz SARGIN***

ÖZET

Kronik miyeloproliferatif neoplaziler (MPN), hematopoetik kök hücreden köken alan, bir veya daha fazla miyeloid serinin anormal proliferasyonu ile karakterize hematopoetik sistemin klonal bir grup hastalığıdır. Philadelphia-negatif (Ph-negatif) klasik MPN, başlıca polisitemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve primer miyelofibrozin (PMF) oluşmaktadır. 2005 yılında JAK2V617F mutasyonunun, ardından JAK2 ekzon 12 ve MPL gen mutasyonlarının tanımlanmasından sonra, farklı özellikler gösteren bu hastalık grubunun patogenezi anlaşılmaya başlamıştır. Fakat bu mutasyonların hiçbiri heterojeniteyi açıklamamaktadır. Bunu takiben, MPN tanılı hastalarda bir seri mutasyonlar keşfedilmiştir. Bunlar arasında sinyal yollarında negatif düzenleyici etkileri olan LNK geni mutasyonları, IKZF1 ve Tp53 gibi transkripsiyon faktörlerinin mutasyonları veya delesyonları, MAPK sinyal yolağının bir üyesi olan NRAS geni mutasyonları yanında TET2, ASXL1, EZH2 ve IDH1/2 gibi epigenetik düzenleyicilerdeki mutasyonlar vardır. JAK2V617F ve MPL mutasyonu olmayan ET ve PMF hastalarının çoğunda CALR mutasyonu bulunmaktadır. MPN'de JAK2, MPL veya CALR mutasyonunu taşıyan hastaların çoğuna eşlik eden epigenetik anormalliklerin varlığı, bu iki sınıf mutasyon grubu arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir. Son yıllarda bu hastalık grubunda moleküler olaylar daha iyi anlaşılmuştur. Buna rağmen bu mutasyonların MPN'ye özgü olmadıkları bilinmektedir. Bundan yola çıkarak MPN gelişimine katkıda bulunan tanımlanmamış genetik olayların varlığı düşünülmektedir. Bu derlemede, MPN patogenezinde genetik ve epigenetik anormalliklerinin rolü hakkında güncel veri özetlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Birincil miyelofibroze; Esansiyel trombositemi; Miyeloproliferatif bozukluklar; Polistemia vera

ABSTRACT

Chronic myeloproliferative neoplasms (MPNs) are clonal disorders of hematopoiesis resulting from the transformation of a hematopoietic stem cell, with abnormal proliferation of one or more of the myeloid lineages. The Philadelphia-negative (Ph-negative) classical MPNs mainly comprise polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF). The identification of JAK2V617F mutation in early 2005 followed by the discovery of JAK2 exon 12 and MPL gene mutations, have modified the understanding of the pathogenesis of these various disease entities. However, all these mutations fail to explain the heterogeneity of these entities. This has led to the discovery of a series of mutations in patients with MPN involving the negative regulators of signaling pathways, such as LNK, mutated or deleted transcription factors such as IKZF1 and Tp53, a member of the MAPK signaling pathway NRAS, and mutations in epigenetic regulators such as TET2, ASXL1, EZH2 and IDH1/2. Mutations in CALR were discovered in a majority of JAK2V617F- and MPL-negative ET and PMF patients. Among MPN patients, genetic abnormalities affecting epigenetic regulation are often expressed in those harboring JAK2, MPL or CALR mutations which imply a collaboration between these two classes of mutations in MPN pathogenesis. Despite the recent insights into the molecular events of these diseases, it has become increasingly clear that these mutations were not MPN specific. There are likely yet additional unidentified genetic events which contribute to MPN development. We review recent data on the impact of genetic and epigenetic abnormalities in MPN pathogenesis.

Key Words: Essential thrombocythemia; myeloproliferative disorders; polycythemia vera; primary myelofibrosis

GİRİŞ

Kronik miyeloproliferatif neoplaziler (MPN), klonal miyeloid hücrelerin aşırı üretimi ile kendini gösteren ve sıklıkla akut miyeloid lösemiye (AML) transforme olan

heterojen bir grup hastalıktır (1). MPN'de hematopoezin bozulması ana unsurdur. Hematopoez hücre olgunlaşması ve çoğalmasının beraber devam ettiği dinamik bir süreçtir. Kazanılmış mutasyonlar bu süreci

Date received/Dergiye geldiği tarih: 13.07.2015– Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 08.12.2015

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

** Bakırköy Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

*** Medipol Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: ipekyonal@yahoo.com.tr)

Istanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 78 • Sayı / Number: 4 • Yıl/Year: 2015

bozarak miyeloid seriyi etkileyen kusurlara yol açabilir. Pluripotent hematopoietik kök hücrelerin bölünmesi sırasında ortaya çıkan somatik mutasyonların çoğunun fenotipik etkisi olmamakla beraber bazı mutasyonların proliferasyona yol açtığı bilinmektedir. Proliferasyona yol açan mutasyonu taşıyan kök hücrenin hücre döngüsüne daha sık girmesiyle çoğalan bir klon ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak ortaya çıkan monoklonal hematopoez, tüm miyeloid malignitelerin karakteristik bir özelliğidir. İnsanlarda klonal hematopoezin en sık fenotipik sonuçlarından biri MPN'nin ortaya çıkmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından MPN'nin güncel sınıflaması dokuz hastalık içermekle beraber bu derlemenin konusu sadece Philadelphia-negatif (Ph-negatif) klasik MPN'dir (1). Klasik MPN, polisitemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve primer miyelofibrozisten (PMF) oluşmaktadır. **Son dekadlarda genom bilimi, MPN patogenezinde çeşitli genlerin keşfine yol açmıştır. Sonuç olarak, kök hücrelerin klonal evölüsyonundan birçok farklı hücresel yolağın sorumlu olduğu düşünülebilir. MPN ile ilişkili somatik mutasyonlar başlıca iki büyük fonksiyonel kategoriye ayrılmıştır: 1) sitokin reseptör sinyalini etkileyen mutasyonlar ve 2) gen ekspresyonunun düzenlenmesi ile ilişkili mutasyonlar.** Bu derlemede, hastalığın moleküler temeli ve klonal evölüsyonundaki gelişmeler tartışılacaktır. Bunun yanında, çeşitli lezyonların hastalık progresyonuna katkısı ve prognostik belirteç olarak kullanımlarından bahsedilecektir.

JAK2V617F Mutasyonu

İki dekadın uzun süredir PV'nin altında yatan genetik kusur araştırılmaktadır. Birçok araştırmacı eritropoetin (EPO) reseptöründeki (EPOR) sinyal yolağında kusur olduğunu tahmin etmiştir. İlk mutasyonun keşfi Vainchenker ve arkadaşları tarafından gerçekleşmiş ve 2005'de yayımlanmıştır (2). Küçük bir molekül (AG490) veya siRNA tarafından JAK2'nin inhibisyonu sonucunda PV'da kemik iliği mononükleer hücrelerinden EPO bağımsız koloni oluşumunun azaldığı gözlenmiştir. Bu gözlem JAK2 geninde tekrarlayan nokta mutasyonunun keşfine neden olmuştur. Guanin-timin mutasyonu sonucunda JAK2 geninin psödokinaz domaini (JH2) içerisinde valin fenilalanin değişimi gerçekleşmiştir (Şekil 1). Başka bir çalışmada PV'da 9p kromozomu üzerinde heterozigotluk kaybı (LOH) bölgesi ve taranan tüm PV hastalarında ortak olan 6.2-Mbp bölgesi tanımlanmıştır (3). Bu bölge eritropoezde rol oynayan JAK2'yi içerdiği için mutasyonlar açısından taranmıştır ve benzer şekilde JAK2V617F mutasyonu saptanmıştır. PV'de eritroid öncül hücreler mutasyon için homozigot saptanmıştır. Kantitatif PZR'nun kullanımını sonucunda hastalar granülositlerde JAK2V617F mutasyonunun yüküne göre düşük allel yüklü (<%50) ve yüksek allel yüklü (>%50) olarak iki gruba ayrılmıştır. JAK2V617F mutasyonu için homozigotluğun, mutant allelin mitotik rekombinasyonu ve duplikasyonundan kaynaklandığı gösterilmiştir. Hastaların klinik seyri sırasında mitotik rekombinasyon sonucunda heterozigot mutasyonun homozigot mutasyona dönüştüğü gösterilmiştir. Yüksek allel yükü olan bireylerde ortalama hastalık süresi 48 ay ve düşük allel yükü olanlarda 23 ay olarak gözlenmiştir.

Bu bulgular PV patogenezinin çok basamaklı olduğunu düşündürmektedir. İlk basamakta JAK2V617F geninde edinilmiş mutasyon düşük allel yüküne neden olmaktadır. İkinci basamakta homolog rekombinasyon, yüksek allel yükü ile beraber JAK2V617F homozigotluğu olan öncül hücrelerin ve granülositlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. JAK2V617F mutasyonu PV'lı hastaların %95'inden fazlasında görülmektedir. Tablo 1'de MPN'de değişik gruplar tarafından bildirilen JAK2V617F mutasyon sıklığı özetlenmiştir (4).

ET'li hastaların %40-60'ında JAK2V617F mutasyonu bulunmaktadır (4). JAK2, İL-3, EPO, G-CSF ve trombopoetini (TPO) içeren bir grup büyüme faktörünün intraselüler sinyalinde önemli rol oynamaktadır. Klonal hematopoezi olan ET hastalarında JAK2V617F allel yükü poliklonal hematopoezli gruba göre daha yüksek saptanmıştır. JAK2V617F mutasyon yükünün hem klonal hem poliklonal hematopoezli hastalarda stabil kaldığı gösterilmiştir. Yüksek allel yükü olan JAK2V617F mutasyonu PV'lı hastaların %70'inde bulunmakla beraber ET hastalarında daha az sıklıkta bulunmaktadır. JAK2V617F mutasyonu düşük allel yükü taşıyanlar dahil tüm PV olgularında homozigottur. Bunun tersine ET hastalarındaki hematopoetik kolonilerde nadiren JAK2V617F homozigotluğu bulunur. Bazı araştırmacılar ET'de trombositlerdeki JAK2V617F allel yükünün granülositlere göre daha fazla olduğunu, bunun tersine PV ve PMF'de granülositlerdeki allel yükünün daha fazla olduğunu bildirmiştir. ET'li hastalarda granülosit ve trombositler yanında eritroblastlarda da JAK2V617F mutasyonunun varlığı bildirilmiştir. JAK2V617F mutant allelleri için tek nükleotid polimorfizmi genotiplemesini kullanan bir çalışmada ET'nin kökeninde birbirinden bağımsız multipl anormal klonların varlığı gösterilmiştir (5). Bu çalışmada bazı araştırmacılar tarafından ET'de biallelik JAK2 mutasyonlarının gerçek prevalansının %5-10 olduğu bildirilmiştir.

PMF'li hastaların yaklaşık %50'sinde JAK2V617F mutasyonu bulunmaktadır (6). PMF hastalarının yaklaşık %13'ünde bu mutasyon homozigot olarak bulunur. PMF'de bu mutasyonun homozigotluğunun, kötü prognostik sitogenetik anormalliklerle ilişkisi olduğuna inanılmaktadır.

JAK2 ekzon 12 mutasyonu

JAK2'nin diğer mutasyonları eritrositlerle ilişkili olmakla beraber JAK2 kinaz aktivitesini aktif hale getirir. JAK2 ekzon 12'yi etkileyen birkaç fonksiyonel mutasyon JAK2V617F mutasyonuna komşu olarak bulunmaktadır. JAK2 ekzon 12 mutasyonları tüm PV'da %2.5-3.4 oranında bulunmakla beraber JAK2V617F-negatif PV hastalarının yaklaşık %30'unda bulunmaktadır (7, 8). JAK2 ekzon 12 mutasyonunu içeren hastaların 2/3'ünde izole eritrositöz, ayırt edici bir kemik iliği morfolojisi ve azalmış serum EPO seviyeleri bulunmaktadır. Geri kalan olgulara ek olarak lökositöz, trombositöz veya her ikisi birden eşlik etmektedir. JAK2 ekzon 12 mutasyonları, ET veya PMF'de bulunmamaktadır. Fakat nadiren refrakter anemi ve halka sideroblastlı refrakter anemi (RARS-T)

grubunda gösterilmiştir. JAK2 ekzon 12 mutasyonunun JAK2 aracılı intraselüler sinyal yolağının uzun süreli aktivasyonu sonucunda ortaya çıktığına inanılmaktadır. JAK2 ekzon 12 mutasyonuna sahip hastalarda trombotik olaylar görülebilir. Ayrıca PV'da miyelofibroz veya akut lösemiye dönüşüm görülebilir (9). Fare EPOR'ü eksprese eden ve JAK2 ekzon 12 mutasyonunu taşıyan BaF3 hücreleri ortama İL-3 eklenmeden proliferere olabilir. Bunun sonucunda eritrositozu içeren miyeloproliferatif hastalık fenotipi ortaya çıkar. Bazı serilerde PV'yı taklit eden klinik sendromu olan hastaların yaklaşık %2.7'sinde JAK2 mutasyonu bulunmamaktadır.

MPL mutasyonu

ET veya PMF hastalarının önemli bir kısmında JAK2V617F mutasyonunun bulunmadığı bilinmektedir. Bir çalışmada, EPOR veya trombopoetin reseptörünü (MPL) içeren hematopoetik-spesifik sitokin reseptörlerindeki aktivasyon sonucunda JAK-STAT yolağının aktif hale gelebileceği bildirilmiştir (10). TPO reseptörünü kodlayan MPL geninin dizileme analizi, JAK-2 mutasyonunu taşımayan MPN hastalarında yeni bir moleküler anormalliğin keşfine neden olmuştur. MPL mutasyonları reseptörün juksta membran bölgesinde yerleşmiştir. MPL mutasyonları %60 oranında W515L ve %40 oranında W515K mutasyonlarından oluşmaktadır (10-12). Bu mutasyonun sıklığı farklı serilerde PMF'de %0-10 ve ET'de %0-6 olarak bildirilmiştir (13-16). W515K mutasyonunu taşıyan hastaların %50'sinde ve W515L mutasyonunu taşıyan hastaların %17'sinde mutant allel yükü %50'den fazladır. MPL mutasyonları, hücre dizilerinde sitokinden bağımsız çoğalmaya ve trombopoetine (TPO) duyarlılığın artmasına neden olur. Bunun sonucunda JAK-STAT sinyal yolağı aktive olmaktadır. MPL W515L mutasyonunun splenomegali, lökositöz, belirgin trombositoz, ekstramedüller hematopoez ve miyelofibrozla karakterize miyeloproliferasyonu indüklediği gösterilmiştir. Buna ek olarak JAK kinaz inhibitörü, MPL W515L-transforme hücrelerin proliferasyonunu inhibe etmektedir. Bundan yola çıkarak JAK-STAT sinyalinin inhibisyonunun JAK2V617F ve MPL W515L mutasyonunu taşıyan MPN için etkili bir tedavi olabileceği söylenebilir (10). MPL mutasyonu granülositlerde bulunmaktadır. Hematopoetik olmayan DNA'da gösterilmemiştir. Bu bulgular, MPL W515L mutasyonunun klonal hematopoetik hücrelerde bulunan somatik bir mutasyon olduğunu göstermektedir. Ayrıca MPL W515L allelinin normal bireylerde görülmemesi sık bir nükleotid polimorfizmi olmadığını ortaya çıkarmıştır. Bu veriler, JAK2V617F-negatif MPN'de MPL W515L'nin patojenik bir mutasyon olduğunu desteklemektedir (10).

ET'de MPL mutant alleli taşıyan hastaların %50'sinden fazlası ayrıca JAK2V617F mutasyonu taşımaktadır. ET'de W515K mutasyonunun düşük hemoglobin ve yüksek trombosit düzeyleri ile ilişkisi gösterilmiştir. Ayrıca bu mutasyonu taşıyan hastaların kemik iliği biyopsi piyeslerinde eritroid öncülleri yerine öncelikli olarak megakaryositlerin sayısında artış gösterilmiştir.

PMF'de MPL mutant alleli taşıyan hastaların %30'unda ayrıca JAK2V617F mutasyonu bulunmaktadır (12). MPL W515L, MPL W515K ve JAK2V617F mutasyon yükü PMF hastalarının klinik seyri sırasında sabit kalmaktadır. Bir fare modelinde MPL W515L mutasyonunun ileri derecede trombositoz, lökositöz, splenomegali, hepatomegali, kemik iliğinde megakaryositik hiperplazi ve kemik iliği fibrozisi ile karakterize hızlı, progresif ve letal MPN'ye neden olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bu mutasyon eritrositoza neden olmamıştır. Bu veri, MPL mutasyonunun trombositoz gelişimine neden olurken JAK2V617F mutasyonunun eritrositoza neden olduğunu desteklemektedir. MPL W515L/K mutasyonunu taşıyan PMF hastaları, ileri yaşta, ciddi anemisi olan ve daha çok transfüzyon ihtiyacı olan hastalardır (10). PMF hastalarının yaklaşık %50'sinde klonal hematopoez olmasına rağmen JAK2 ve MPL mutasyonu yoktur. Böylelikle bu mutasyonların PMF'in tek nedeni olduğunu söylemek güçtür. PMF'de genetik temelin, birçok genetik ve muhtemelen epigenetik olayların birleşiminden kaynaklandığı söylenebilir.

LNK mutasyonu

Lenfosit-spesifik Adaptör Protein (LNK), bir JAK-STAT inhibitör adaptör proteindir. Miyeloproliferatif hastalık patogeneğinde rol oynadığına inanılmaktadır. Başlıca prolinden zengin amino bölgesi, hücre membranında yerleşimi için gerekli olan PH domaini ve MPL-JAK2'ye bağlanan SH2 domaini olmak üzere 3 ana bölümden meydana gelir. LNK, TPO ve MPL aracılı JAK2 aktivasyonu için negatif düzenleyicidir (17). LNK yetmezliği olan farelerde megakaryositlerde ve eritroid seri öncüllerinde artış yanında kendi kendine yenilenme gösteren hematopoetik kök hücre havuzu gösterilmiştir (17). Bazı çalışmalarda LNK'in in vitro olarak MPL W515L ve JAK2V617F'nin oluşturduğu sinyalleri baskıladığı gösterilmiştir (18, 19). Bir fare modelinde, LNK eksikliğinin TEL-JAK2 ve JAK2V617F tarafından indüklenen miyeloproliferatif hastalığı hızlandırdığı gösterilmiştir. Bu modelde, PV/PMF ekspresyonunu baskılamak için JAK2V617F ve LNK arasında etkileşime gerek olduğu, ayrıca TEL-JAK2'nin indüklediği miyeloid ekspansiyonunu baskılamak için LNK'in SH2 domainine ihtiyaç olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada LNK mutasyonunun kronik faz MPN'de nadir olmakla beraber blastik dönüşüm olan MPN'lerde daha sık görüldüğü (%9.8) bildirilmiştir (20). Sonuç olarak LNK, sitokin sinyalinde negatif düzenleyici rolü ile hematopoezde önemli rol oynar. Fosforilize tirozin kinazlara bağlanarak, c-KİT, JAK2 ve MPL-JAK2'yi içeren majör sitokin reseptör sinyalini inhibe eder (21).

IKZF Delesyon Mutasyonu

Ikaros Family Zinc Finger Protein (IKZF1) geni, normal hematopoezin gelişiminde fonksiyonel önemi olan Ikaros transkripsiyon faktörünü kodlayan 7p.12'de lokalize olan gendir. IKZF1 mutasyonunun etkisi fare öncül hücrelerinde çalışılmıştır. Sonuç olarak RNA aracılı IKZF1 eksikliğinin sitokin duyarlılığında ve p-STAT5 ekspresyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada IKZF1 delesyonlarının, MPN sonrası lösemi gelişen 29 olgunun 6'sında (%21)

ortaya çıktığı fakat transforme olmayan 526 MPN olgusunun hiçbirinde saptanmadığı bildirilmiştir (22). Sonuç olarak iki bağımsız kohort çalışmasında IKZF1 delesyonları ile MPN sonrası lösemi arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmalarda IKZF1 kaybı olan hastalarda kompleks karyotip saptanmıştır ve MPN klonunun genetik evolüsyonunda del7p geç bir sitogenetik olay olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak IKZF1 kaybının MPN hastalarının bir kısmında lösemie transformasyonda önemli rol oynadığı söylenebilir.

EZH2 Mutasyonu

Polycomb-grup (Pc-G) genleri, gelişim sırasında gen ekspresyonunu düzenleyen proteinlerdir (23). PcG proteinlerini içeren üç kompleks, Polycomb Repressive kompleks 1 (PRC1), Polycomb Repressive kompleks 2 (PRC2) ve PhoRC'dir. EZH2 proteinleri, PRC2'nin 4 bileşeninden biridir. EZH2, histon H3 üzerinde lizin 27'nin trimetilasyonundan sorumlu multiprotein enzim kompleksidir (EZH2, SUz12, EED ve YY1). Bunun yanında PRC2, diğer polycomb komplekslerini gen bölgesine çekerek kromatinin kompakt hale gelmesine neden olur (24). EZH2'nin onkojenik aktivitesi bulunmaktadır ve önceki yıllarda artmış ekspresyonunun, epitelial tümörlerdeki diferansiyasyonu önlediği gösterilmiştir (25). MPN'lerde EZH2 gen ekspresyonunun up-regülasyonu gösterilmiştir. EZH2 mutasyonları en sık PMF'de bildirilmiştir. Sonuç olarak EZH2'nin miyeloid malignitelerde tümör baskılayıcı olarak etki ettiği söylenebilir. 614 miyeloid maligniteyi içeren bir çalışmada 42 hastada toplam olarak 49 EZH2 mutasyonu bulunmuştur (24). Bu kohort çalışmasında 30 PMF olgusunun %13'ünde EZH2 mutasyonu saptanmıştır. Az sayıda PMF hastası ve kısa takip süresi nedeniyle EZH2 mutasyonunun gerçek prognostik önemini kestirmek güçtür. Ayrıca EZH2 mutasyonunun ET'de bulunmadığı ve PV hastalarının yaklaşık %3'ünde saptandığı bildirilmiştir (24).

RAS Mutasyonları

Ras proteinleri, küçük guanozin-5-trifosfat ailesine aittir (26, 27). RAS genine ait üç onkojenik mutasyon HRAS, NRAS ve KRAS mutasyonlarıdır. Myeloid hastalıklarda KRAS ve NRAS mutasyonları sık görülmekle beraber HRAS mutasyonları nadiren bulunmaktadır (28). RAS mutasyonları, G12V ve G13R gibi genellikle tek aminoasit değişimleridir. Bu mutasyon RAS'ın guanin trifosfat (GTP) aktive edici proteine hassasiyetini azaltır. Böylece RAS-GTP seviyelerinin yüksek kalmasını sağlar (26, 29). RAS ailesi mutasyonları arasında NRAS aktive edici mutasyonları, AML, MDS ve MPN'leri içeren hematopoetik malignitelerin yaklaşık %30'unda bulunmaktadır (30, 31). NRAS/KRAS mutasyonları PV'da nadir görülmele beraber PV'dan akut lösemie transformasyonla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (31).

Tp53 Mutasyonu

p53 mutasyonları, lenfomalar ve lösemileri içeren insan kanserlerinde en sık görülen genetik değişimlerdir (32). Mutant p53'ün artmış ekspresyonunun in vivo olarak immatür fare hematopoetik hücrelerinin transformasyonunu başlattığı gösterilmiştir. Bunun sonucunda MPN ve MDS'u içeren iki tip hematopoetik hastalık indüklenmiştir (32). MPN'lerde lösemik

transformasyon için kalıtsal eğilim olduğu bilinmekle beraber transformasyona yol açan genetik mekanizmalar büyük oranda bilinmemektedir. Bir çalışmada MPN sonrasında AML gelişen 22 hastanın 6'sında (%27.3) Tp53 geninde somatik mutasyon saptanmıştır (33). Bundan dolayı Tp53 mutasyonlarının lösemik transformasyonda önemli rolü olabileceği düşünülmüştür. Tp53 mutasyonları PV'da nadir görülmekle beraber PV'dan akut lösemie transformasyonla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (33).

TET2 Mutasyonu

Ten-Eleven Translocation (TET) gen ailesi, TET onkogen ailesi üyesi 1 (TET1), TET onkogen ailesi üyesi 2 (TET2) ve TET onkogen ailesi üyesi 3'den (TET3) oluşmaktadır (34-36). TET2 geni, kromozom 4q24'te yerleşim göstermekle beraber metilsitozine hidroksil eklenmesini sağlayan hidroksilaz enzimini kodlar (34). TET2 mutasyonları DNA metilasyonunu arttırmakla beraber hidroksimetil sitozin seviyesinde azalmaya neden olur. TET2 mutasyonları, JAK2V617F veya MPL mutasyonlarından önce veya sonra ortaya çıkabilir. TET2 mutasyonları miyeloid malignitelerde yaklaşık %15 oranında bulunmaktadır (37-41). IDH mutasyonları, fonksiyonel olarak DNA metilasyonu üzerine TET2 mutasyonu ile benzer etkiler yaratabilir. TET2 genindeki edinsel somatik mutasyonlar, DNA'da 5-metilsitozinin (5mC) 5-hidroksimetilsitozine (5hmC) oksidasyonundan sorumlu α -ketoglutarat bağımlı enzimin katalitik aktivitesini baskılar. Düşük 5hmC seviyeleri, çeşitli DNA promoter bölgelerinin CpG bölgelerinde hipermetilasyona neden olur. TET2 mRNA'sı, miyeloid öncül hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilmekle beraber matür granülositlerde düşük oranda bulunur. TET2 mutasyonları TET2'de fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Sonuç olarak bu mutasyonlar DNA'da 5hmC'in birikime neden olarak DNA'da hipermetilasyonunu ortaya çıkarır (42). DNA hipermetilasyonu hücrelerin farklılaşmasını önlemektedir. İn vitro çalışmalar, TET2 eksikliğinin hematopoetik hücrelerin normal farklılaşma sürecini önlediğini göstermiştir. Transgenik hayvanlarda TET2'nin hasara uğratılması monositik dizide artışa neden olur ve bu fenotip kronik miyelomonositer lösemiye (KMML) taklit eder. TET2 mutasyonlarının ileri yaşta daha sık olduğu bildirilmiştir. MPN tanısı bulunan ailelerde TET2 mutasyonları hemen her zaman edinseldir. Bu ailelerdeki TET2 mutasyonlarının insidensi sporadik PMF ile benzerdir. MPN hastalarında yapılan klonal analiz çalışmalarında TET2 mutasyonunun edinilmesi ile JAK2 mutasyonunun edinilmesi arasında kesin kararlı bir kronolojik sıralama tespit edilememiştir. TET2 mutasyonu, MPN'nin progresyon gösterdiği geç dönemde de ortaya çıkabilir. Bu iki genetik olay birbirinden bağımsız gibi görünmektedir. Sonuç olarak TET2 mutasyonları PMF hastalarında JAK2V617F mutasyonundan bağımsız gibi görünmektedir. Bu mutasyonun tromboz oranını, lösemik transformasyonu veya tüm yaşam süresini etkilemediği bildirilmiştir. PMF hastalarında TET2 mutasyon durumunun yeni bir prognostik belirteç olmadığı düşünülmektedir. TET2 mutasyon sıklığı

PMF'de %17, ET'de %11 ve PV'da %7-16 oranında bildirilmiştir (43).

ASXL1 Mutasyonu

Additional Sex Combs-Like 1 (ASXL1) geni, kromozom 20q11.1'de yerleşmiştir. ASXL1, 'Drosophila Additional sex combs'un (Asx) insan homologudur. Asx delesyonu, Pc-G ve Trithorax grup (Tx-G) gen delesyonlarına neden olur (44). Bundan yola çıkarak Asx'un, homeotik gen ekspresyonunun baskılanması ve aktivasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir. Buna ek olarak Drosophila'daki fonksiyonel çalışmalar, Asx'un Pc-G proteinleri ile benzer kromatin ilişkili proteini kodladığını göstermektedir (45). ASXL1 mutasyonlarının miyeloid transformasyonla ilişkili mekanizması net aydınlatılmış değildir. Hematopoetik olmayan hücrelerde yapılan in vitro çalışmalar, ASXL1'in retinoik asid-reseptör aktivitesini baskılamak için heterokromatin protein *1a* (HP1a) ve lizin-spesifik demetilaz 1 (LSD1) ile fiziksel etkileşimini ve lipogenezisi baskılamak için peroksizom proliferatör-aktive reseptör gamma ile etkileşimini göstermektedir (Şekil 2) (46, 47).

ASXL ailesi üyesinin 3 üyesi (ASXL1, ASXL2 ve ASXL3), amino-terminal homolog bölgesi (ASXH domaini) ve C-terminal bitki homeodomaininden (PHD domaini) oluşmaktadır (Şekil 2) (46, 48). Memeli ASXL proteinlerinin korunmuş domain yapısı ile ilişkili son analizler, ASXL1'in N-terminal bölgesinin (10-100 aminoasit), HARE-HTH bölgesi (HB1, ASXL1, restriksiyon endonükleaz sarmal dönüm bölgesi) olarak adlandırılan özgün bir DNA bağlama bölgesine sahip olabileceğini göstermiştir (49). Ayrıca, PHD domainini içeren proteinlerle ilişkili analizlere dayalı olarak, ASXL proteinlerinin PHD bölgesi özgün görünmektedir. Bu bölgede histon H3'ün N-terminal ucundaki lizinlere karşı özellikle histon H3 ucunda bulunan metillenmiş lizin bölgesini tanıdığı tahmin edilmektedir. ASXL1 bölgelerinin rolünü anlamak için ileri fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç vardır. ASXL1 mutasyonları çerçeve kayması mutasyonları şeklinde olup 12. ekzonda yer alırlar ve olgunlaşmamış proteinlerin oluşumuna neden olurlar.

Drosophila Asx, Polycomb-baskılayıcı deubiquitinaz kompleksini (PR-DUB) oluşturan 'kromatin deubiquitinaz Kalipso' ile kompleks oluşturmaktadır. PR-DUB kompleksi, lizin 119 bölgesindeki histon H2A'dan monoubiquitini uzaklaştırmaktadır (Şekil 2). Kalipso'nun memeli homologu olan BAP1, direkt olarak ASXL1 ile etkileşime girmektedir. Ayrıca memeli BAP1-ASXL1 kompleksinin in vitro deubiquitinaz aktivitesi gösterilmiştir (50).

ASXL1'in hematopoezdeki fonksiyonu net olarak aydınlatılamamıştır. ASXL1 ile ilişkili bir fare modelinde bu allelin önemli bir şekilde perinatal ölüme neden olduğu gösterilmiştir. Fisher ve arkadaşlarının modelinde PGK promoter bölgesinde neomisin eksprese eden kaset, ASXL1 ekzon 5 bölgesine konularak ASXL1 okuma bölgesini engellemiştir (bu allel Asxl1tm1BC olarak adlandırılır) (48). Bunun sonucunda PHD bölgesi yanında nüklear temas bölgesini içermeyen proteinlerin ekspresyonu gerçekleşmiştir. Ancak Asxl1tm1BC/tm1BC alleli için homozigot

farelerde yaşamın ilk bir kaç ayında aşikar hematolojik malignite gelişmemekle beraber multipotent progenitörlerin sayısında da kusur görülmemiştir. Bu çalışmadaki homozigot Asxl1tm1BC/tm1BC alleli, %75 perinatal ölüme neden olmuştur. Ayrıca fare tam bir C57BL/6J yapısına hibridize edildiğinde embriyonik letalite gözlenmiştir. ASXL1'in hematopoezdeki fonksiyonunun daha detaylı araştırılması gerekmektedir. Miyeloid kanserlerde TET2 mutasyonlarının keşfedildiği aynı yılda, diğer bir epigenetik düzenleyici bölge olan ASXL1'de mutasyonlar tanımlanmıştır. ASXL1'deki mutasyonlar, MDS'lu hasta örneklerindeki karşılaştırılmalı genomik hibridizasyon (aCGH) çalışmalarına dayalı olarak tanımlanmıştır (51). Gelsi-Boyer V. ve arkadaşları, MDS'lu hastalarda ilk kez ASXL1 mutasyonunu tanımlamıştır (51-53). Bu çalışmada bir hastada 20q11'de delesyonlar tespit edilmiştir. 20q delesyonlarının ASXL1 ve DNMT3B adlı olası iki genle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Her iki gende dizileme sonucunda 35 MDS'lu hastanın 4'ünde (%11) ASXL1 mutasyonları saptanmıştır. ASXL1'in ileri sekans analizleri MPN ve diğer miyeloid hastalıklarda ASXL1 mutasyonlarının sıklığının belirlenmesini sağlamıştır. Çalışmalar ASXL1 mutasyonlarının MPN'de %10, AML'de %17 ve KMMML'de %49 oranında bulunduğunu bildirmiştir (51, 52, 54).

AML ve MDS hastalarında ASXL1 mutasyonlarının prognostik önemini araştırarak detaylı klinik çalışmalarının aksine şimdiye kadar MPN'lerde bu mutasyonla ilişkili daha az sayıda ve küçük olgu serilerini içeren çalışmalar bildirilmiştir. ASXL1 mutasyonları MPN'de ileri yaşta görülmeyle beraber PMF ve post-PV/ET miyelofibroza, PV veya ET ile karşılaştırıldığında daha sık görülmektedir (52, 55, 56). ASXL1 sıklığı PV'da %2-5, ET'de %5-10, PMF'de %13-26 ve post-PV/ET miyelofibroza %22-38.5 oranında bildirilmiştir. Bir çalışmada ASXL1 mutasyonu olan PMF hastalarında taşımayanlara göre tüm yaşam süresi (OS) anlamlı olarak kısa saptanmıştır. Fakat bu çalışma 9 ASXL1 mutasyonu taşıyan ve 35 taşımayan hasta grubunu içermektedir (57). PMF'de ASXL1 mutasyonunu araştırarak kapsamlı çalışma Vannucchi AM. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır (58). Bu çalışmaya Mayo Kliniği'nden dahil edilen 279 PMF olgusunun 85'inde (%31) ASXL1 mutasyonu saptanmıştır ve bu mutasyonun lösemi ilişkisiz sağkalım (LFS) ile ilişkisi olmadığı fakat kısa OS ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada Avrupa Kohortu'nu oluşturan 483 PMF olgusunda ASXL1 mutasyon sıklığı %21.7 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada Avrupa Kohortu'nu oluşturan PMF olgusunda ASXL1 mutasyonu varlığı, kısa OS ve lösemik transformasyonla ilişkili bulunmuştur (58). Bir çalışmada kronik faz MPN'de ASXL1 mutasyonunun lösemik transformasyon riskinde artışa neden olmadığı bildirilmiştir (55). Bu veriye dayanarak ASXL1 mutasyonunun MPN'lerin oluşum sürecinin başlangıcında kritik rol oynayabileceği ve MPN'lerde klonal evolüsyonun erken evresinde rol oynayabileceği düşünülebilir.

IDH1/IDH2 Mutasyonları

İki izositrat dehidrogenaz (IDH) geni olan IDH1 ve IDH2, glioma ve sekonder glioblastomalarda yüksek oranda tanımlanmış, mutasyona uğramış onkogenlerdir (59). AML'li hastalarda tüm genomu içeren sekans analizinde 188 hastanın 16'sında tekrarlayan IDH1 mutasyonu saptanmıştır (60). AML, blastik faz MPN'de ve nadiren MDS'lu hastalarda IDH mutasyonları gösterilmiştir (55, 61-64).

Memeli hücrelerinde IDH1, IDH2 ve IDH3 olmak üzere 3 ana IDH izoenzimi bulunmaktadır (65). IDH1 ve IDH2, izositratı alfa-ketoglutarata dönüştüren homodimerik, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP⁺) bağımlı enzimlerdir (Şekil 3). IDH1 ve IDH2'de tanımlanmış mutasyonlar korunmuş kodonlarda spesifik missense (yanlış anlamlı) mutasyonlardır. Çerçeve kayması mutasyonları veya erken sonlandırma mutasyonları yoktur ve tüm mutasyonlar wild-tip allel için heterozigottur. Bundan yola çıkarak mutant proteinin wild-tip enzimi inhibe ettiği ve IDH mutasyonlarının baskın bir negatif fenotipe neden olduğu düşünülmektedir. Mutant IDH1'i eksprese eden hücrelerin yüksek seviyelerde 2-hidroksiglutarat (2-HG) içerdiği gösterilmiştir (66). Ayrıca bu anormal metabolit IDH1 veya IDH2 mutasyonunu içeren primer lösemi hücrelerinde bulunmaktadır (67). Mutant IDH enzimleri, substratın spesifitesini değiştirmektedir. Mutant IDH, izositratın α -ketoglutarata (α -KG) dönüşümünü katalizleyerek NADPH molekülünü oluşturmak yerine α -KG'ı 2-HG'a dönüştürerek NADPH'ı tüketmektedir (Şekil 3). 2-HG'ın direkt onkogenik etkisinin olup olmadığı veya NADPH ve α -KG'nin azalmasının lökomienez ile ilişkisi olup olmadığı henüz bilinmemektedir (68).

IDH1, kromozom 2q33.3'de ve IDH2, kromozom 15q26.1'de yerleşmiştir. IDH mutasyonları ekzon 4'de yer almakla beraber bir arginin kalıntısında tek aminoasit değişimini içermektedir. Bu mutasyonlar üç spesifik arginin kalıntısını etkilemektedir: R132 (IDH1), R172 (IDH2) ve R140 (IDH2) (61). Mutant IDH'ın izositrat için afinitesinin azaldığı ve α -KG'ı 2-HG'a dönüştürmek için katalitik aktivitesinin olduğu bilinmektedir (67, 69-71). Mutant IDH'ın onkogeneik özelliklerinin α -KG'nin azalması veya 2-HG'ın birikiminden kaynaklandığına inanılmaktadır (69, 72). IDH mutasyonları, düşük gradlı gliomalarda ve sekonder glioblastomalarda %70, AML'de %10-20, MDS'da %3-5, MPN'lerde %1-4, KMML'yi içeren MDS/MPN'de %9, MDS'dan AML'ye tranforme olan hastalarda %15, del(5q) ilişkili yüksek riskli MDS veya AML'de %22 ve blastik faz KML'de %4 oranında bildirilmiştir (60, 61, 63, 64, 73-78). AML'de IDH1 ve IDH2 mutasyonlarının fenotipik ve prognostik etkilerini araştırarak çalışmaların çoğu, normal veya orta riskli karyotip, trizomi 8 ve NPM1 mutasyonları ile tutarlı bir ilişki göstermiştir (74, 79-82). NPM1⁺/FLT3⁺ moleküler profilini taşıyan normal sitogenetik analize sahip hastalarda mutant IDH1 kötü prognozla ilişkili bulunurken FLT3⁺ AML'de daha iyi prognozla ilişkisi gösterilmiştir (62, 75, 82, 83). Bazı çalışmalarda mutant IDH2, normal sitogenetik analize sahip AML'de kötü prognozla ilişkili saptanırken bir çalışmada mutant

R140'ın (IDH2) prognozu, mutant R172'ye (IDH2) göre daha iyi bulunmuştur (75, 84, 85). AML'li hastalardan farklı olarak MDS ve MPN'leri içeren kronik miyeloid neoplazilerde IDH mutasyonlarının prognostik önemiyle ilgili bilgi kısıtlıdır (61, 63). 1473 Ph-negatif MPN hastasını içeren bir çalışmada ET'de IDH mutasyonu %0.8, PV'da %1.9, PMF'de %4.1, post-ET/PV miyelofibroza %1, blastik faz PV'da %25 ve blastik faz PMF'de %25 oranında saptanmıştır (61). Başka bir çalışmada 301 kronik faz PMF hastasında IDH1 ve IDH2 mutasyonlarının fenotipik ve prognostik etkileri araştırılmıştır (86). 12 hastada (%4) mutant IDH saptanmıştır. 7 hastada IDH2 mutasyonu (5 R140Q, 1 R140W ve 1 R172G) ve 5 hastada IDH1 mutasyonu (3 R132S ve 2 R132C) saptanmıştır. 12 mutant hastanın 6'sında (%50) JAK2V617F mutasyonu saptanmıştır. Bu çalışma, PMF'de IDH mutasyonlarının lösemik transformasyon için bağımsız risk faktörü olduğunu ve JAK2V617F mutasyonu ile birlikte lökomojenik riski arttırdığını göstermiştir (86). Bu mutasyonun PMF'de prognozla ilişkisini araştırarak çalışmada Vannucchi AM. ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmadır (58). Bu çalışmada Mayo Kliniği'nden dahil edilen 374 PMF olgusunun 10'unda (%3) IDH1 mutasyonu ve 7'sinde (%2) IDH2 mutasyonu saptanmakla beraber IDH mutasyonları, yaşam süresinde kısalma ve lösemik transformasyonla ilişkili bulunmuştur (58). Aynı çalışmada Avrupa Kohortu'nu oluşturan 483 PMF olgusunda IDH1/IDH2 mutasyon sıklığı %2.6 olarak bildirilmiştir ve IDH1/IDH2 mutasyonlarının OS ile ilişkisi olmadığı fakat lösemik transformasyon riskini arttırdığı gösterilmiştir (58). IDH mutasyonlarının JAK2V617F, TET2 ve MPL mutasyonları ile birliktelik gösterebileceği bilinmektedir. Farklı IDH mutasyon varyantlarının PMF'de farklı biyolojik veya prognostik özellikler taşıyıp taşımadığı henüz bilinmemektedir.

CALR Mutasyonu

CALR-1 geni, insan 19.kromozomu ve maymun 8.kromozomunda yerleşmekle toplam 9 ekzon içermektedir. CALR, 3 ayrı yapısal ve fonksiyonel zincir içeren 46-kDa ağırlığında bir proteindir (87-89). CALR geninde mutasyon ilk olarak Nangalia J. ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir ve ardından Klampfl T. ve arkadaşları tarafından konfirme edilmiştir (88, 89). CALR mutasyonlarının hepsi ekzon 9'da yerleşmiştir. Olguların %80'inde en sık iki mutasyon, del52 (CALRdel52/Type I;c.1092_1143del; L367fs*46) ve ins5'dir (CALRins5/Type II;c.1154_1155insTTGTC; K385fs*47) (90). CALR mutasyonu, JAK2V617F ve MPL ekzon 10 mutasyonu olmayan ET, PMF ve ET dönüşümlü miyelofibrozisli olguların yaklaşık %15-25'inde bulunmaktadır (88, 89). Bir çalışmada CALR mutasyon sıklığı ET'de %17.7 ve PMF'de %14.8'dir (91). CALR mutasyonu PV'da bulunmamaktadır (91). Sonuç olarak CALR mutasyonu, PV'da dışlama kriteridir. CALR mutasyonu, MDS'lu hastaların %8'inde bulunmaktadır. Çalışmaların sonucunda bu mutasyonun sağlıklı bireylerde, AML, KML, lenfoproliferatif hastalıklarda ve solid tümörlerde bulunmadığı ortaya çıkmıştır. (88, 89).

ET'li hastalarda CALR mutasyonu ile yüksek trombosit sayısı ve düşük hemoglobin sayısı arasında ilişki

Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms

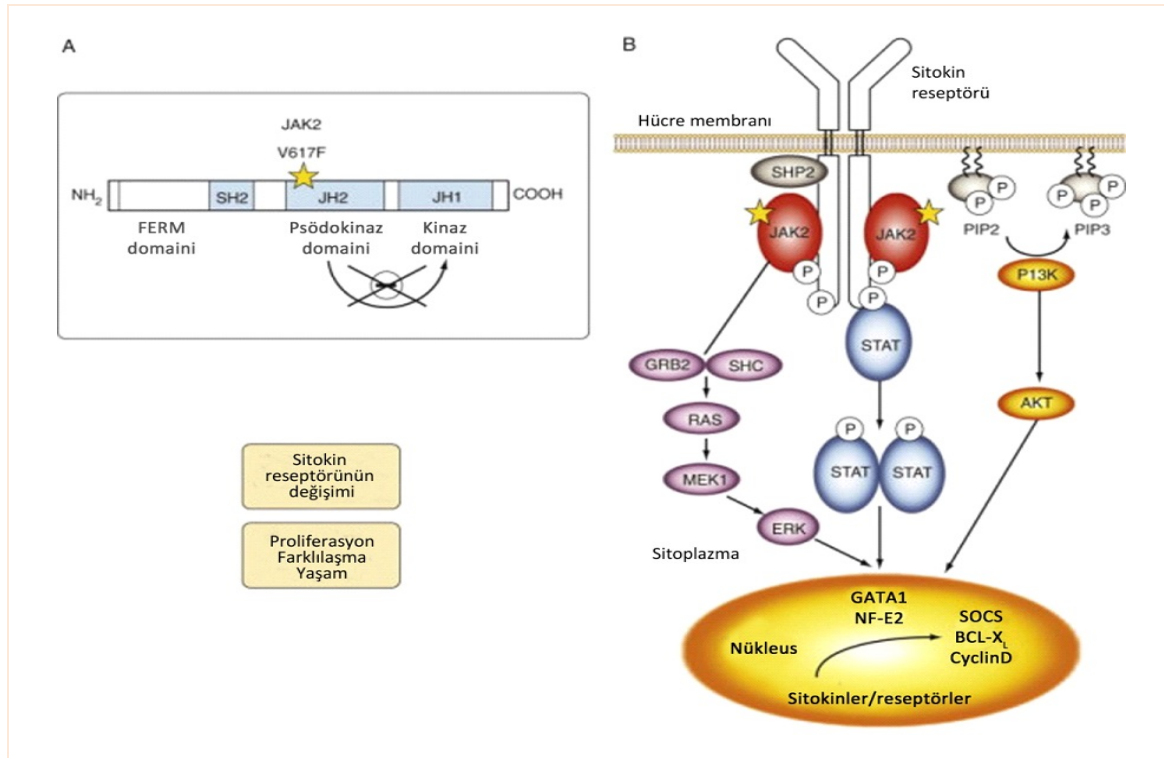
bulunmuştur. Bunun yanında CALR mutasyonu taşıyan ET'li hastalarda JAK2 mutasyonu taşıyanlara göre daha düşük lökosit sayısı bulunmaktadır (90, 92). CALR mutasyonu taşıyan ET'li hastalarda tromboz insidansı düşük olmasına rağmen ET'de farklı mutasyon grupları arasında yaşam farkı görülmemiştir (90, 92). PMF'de CALR mutasyonu varlığı, DIPSS-plus risk skorlamasından ve ASXL1 mutasyonundan bağımsız olarak yaşam üzerine olumlu etkilidir (89, 93). Sonuç olarak CALR mutasyonu, JAK2V617F ve MPL mutasyonu taşımayan ET ve PMF tanı hastaların büyük çoğunluğunda bulunmaktadır. '2014 WHO Klinik Moleküler ve Patolojik Tanı kriterlerine' göre ET ve PMF'de CALR mutasyonu yeni majör bir kriterdir (94). PMF tanı hastaların yaklaşık %85'i klonal hematopoez göstermekle beraber bir kısmı JAK2, MPL veya CALR mutasyonu taşımamaktadır. PMF patogenezi tek başına tanımlanan mutasyonlarla veya mutant allel yükü ile açıklanamaz. PMF'de genetik temelin birçok genetik ve epigenetik olayların birleşiminden kaynaklandığı düşünülebilir.

SONUÇ

MPN'lerdeki somatik lezyonlar, sitokin sinyalinden histon modifikasyonlarına kadar çeşitli hücre fonksiyonlarını etkilemektedir. Günümüzde, MPN için yüksek oranda spesifite gösteren gen mutasyonları, JAK2, MPL ve CALR mutasyonları olarak görülmekle beraber hayvanlarda miyeloproliferatif fenotipe neden oldukları gösterilmiştir. Diğer MPN ilişkili genlerin çoğunluğu başka miyeloid malignitelerde de bulunmaktadır. Bundan yola çıkarak bu genlerin MPN için spesifik olmadıkları düşünülmektedir. Bu mutasyonların birine veya mutasyon kombinasyonlarına sahip fare modellerini içeren ileri çalışmalar, bu mutasyonların hematopoetik kök hücreleri nasıl hedeflediğini ve MPN gelişimi üzerine etkilerini ortaya koyacaktır. Hastalığın klonal evölüsyonu göz önüne alındığı zaman MPN'nin genotipik ve fenotipik olarak oldukça kompleks bir yapısı olduğu açıktır. Bu kompleks hastalığı başarılı bir şekilde tedavi etmek için gelecekte geliştirilen bireysel tanı metodları ve tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır.

Tablo 1. Polisitemia vera, esansiyel trombositemi ve primer miyelofibroziste JAK2V617F mutasyon sıklığı

Metod	PV:mutasyon (homozigot)	ET:mutasyon (homozigot)	PMF:mutasyon (homozigot)	
James ve ark.	Dizileme	89 (30)	43	43
Levine ve ark.	Dizileme	74 (25)	32 (3)	35 (9)
Kravolics ve ark.	Dizileme	65 (27)	23 (3)	57 (22)
Baxter ve ark.	Dizileme	97 (26)	57 (0)	50 (19)
Jones ve ark.	ARMS/pirosekanslama	81 (33)	41 (7)	43 (29)
Levine ve ark.	Allel spesifik/Taqman	99	72	39

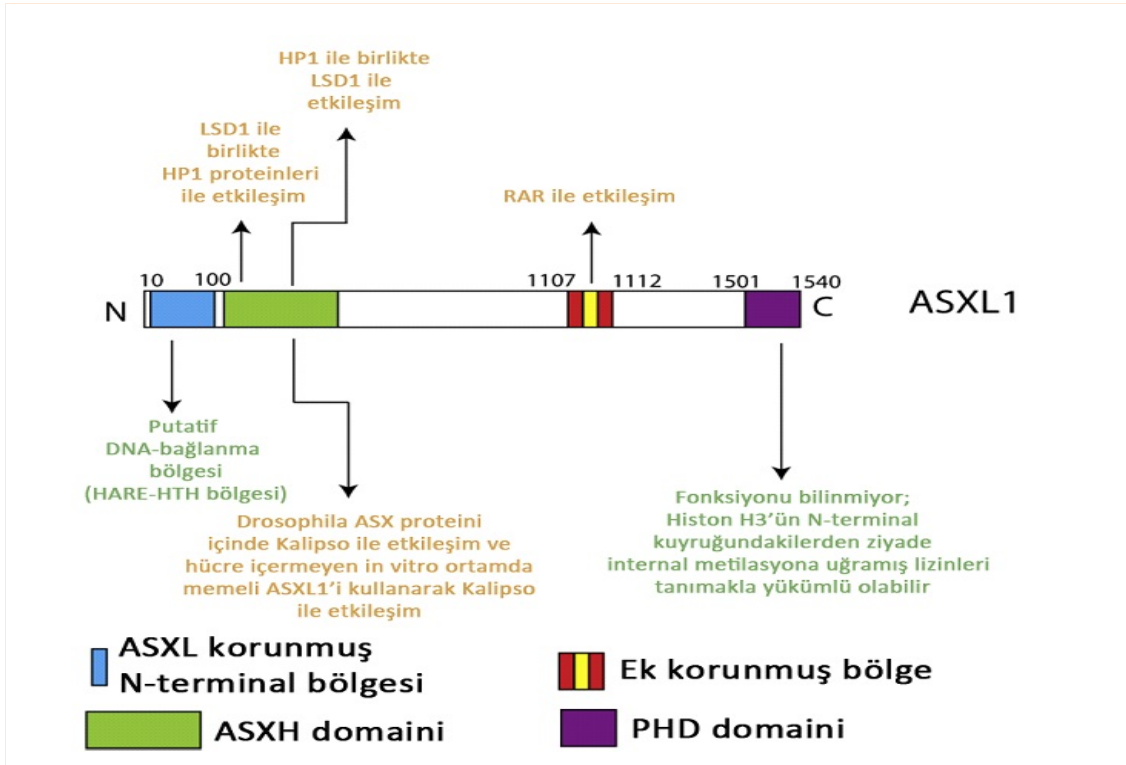


Şekil 1. Miyeloproliferatif hastalıklarda JAK2V617F sinyal mekanizması

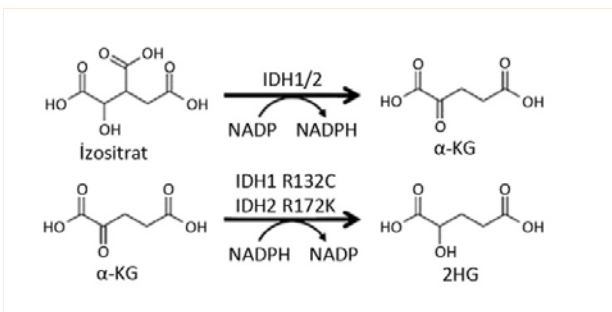
Miyeloproliferatif neoplazilerin patogenezi

A. JAK2V617F yapısı: mutasyon JH2 bölgesinde yerleşmiştir. Mutasyon, düzenleyici bölgenin otoinhibisyonunu bozarak JH1 bölgesine karşılık gelen tirozin kinazı aktifler. **B.** Homodimerik sitokin reseptörü varlığında (örn. EPOR), transfosforilat reseptörünün intrasellüler bölümüne bağlı JAK2V617F proteinleri, tirozin kalıntılarının fosforillenmesini sağlar. Takiben STAT5, fosfotidil 3-kinaz (PI3K) ve renin-angiotensin sistemi (RAS) sinyal yolları aktiflenerek hücre

döngüsü, proliferasyonu ve apoptoz ilişkili faktörlerin transkripsiyonu regüle olur. **Bcl-X_L**, Çok büyük B hücre lenfoması; **ERK**, Ekstraselüler sinyal ilişkili kinaz; **GATA**, GATA-bağlayıcı faktör; **GRB**, Büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein; **MEK1**, Karşılıklı hassas mitojen aktive protein kinaz 1; **NF**, Nükleer faktör; **P**, Fosfat; **PIP2**, Fosfotidil inositol bifosfat ve **PIP3**, Fosfotidil inositol trifosfat; **SH2**, Src homoloji 2; **SOCS**, Sitokin sinyal baskılayıcısı.



Şekil 2. Memelilerde ASXL proteininin korunmuş bölgeleri ve ASXL1'in olası fonksiyonları.



Şekil 3. IDH tarafından normal reaksiyonların ve mutasyon sonucunda kazanılan yeni reaksiyonların katalize edilmesi. Normal reaksiyon izositratı α -KG'a, mutasyon sonucunda oluşan reaksiyon ise α -KG'ı 2-HG'a dönüştürmektedir.

ASXL1, ASX proteinleri arasında korunmuş olan globüler yapıda bir N-terminal bölge ve fonksiyonu bilinen diğer proteinlere benzer yapıda potansiyel bir DNA-bağlama bölgesi içerir. Bu bölge, HARE-HTH bölgesi (HB1, ASXL1, restriksiyon endonükleaz sarmal dönüm bölgesi) olarak adlandırılmıştır. Bu bölgenin hemen distalindeki bölge, Kalipso'ya (BAP1'in memelideki analogu) bağlanıp histon H2A lizin 119 için deubiquitinaz aktivitesi göstermektedir. Bu aktivite in

vivo olarak Drosophila'larda ve ASXL1 pürifiye proteinini kullanan hücreden bağımsız tetkiklerde gösterilmiştir. Aynı bölgenin HP1 proteinlerine ve LSD1'e de bağlandığı düşünülmüştür (bu aktivite hematopoetik yönüyle çalışılmamıştır). Bu bölgenin distalinde retinoik asit reseptörü ile fiziksel teması olan korunmuş bir bölge bulunmaktadır (bu bölgedeki aktivite de hematopoetik hücrelerde doğrulanmamıştır). Son olarak PHD domaini, tüm ASXL proteinlerinin en uçtaki C-terminal bölgesinde bulunmaktadır. PHD bölgesinin görevi henüz bilinmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5):937-51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.
2. James C, Ugo V, Le Couédic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005;434(7037):1144-8.

3. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352(17):1779-90.
4. Levine RL, Wernig G. Role of JAK-STAT signaling in the pathogenesis of myeloproliferative disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;233-9, 510.
5. Lambert JR, Everington T, Linch DC, Gale RE. In essential thrombocythemia, multiple JAK2-V617F clones are present in most mutant-positive patients: a new disease paradigm. *Blood* 2009;114(14):3018-23. doi: 10.1182/blood-2009-03-209916.
6. Tefferi A, Lasho TL, Huang J, et al. Low JAK2V617F allele burden in primary myelofibrosis, compared to either a higher allele burden or unmutated status, is associated with inferior overall and leukemia-free survival. *Leukemia* 2008;22(4):756-61. doi: 10.1038/sj.leu.2405097.
7. Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 2007;356(5):459-68.
8. Pietra D, Li S, Brisci A, et al. Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)-negative myeloproliferative disorders. *Blood* 2008;111(3):1686-9.
9. Passamonti F, Elena C, Schnittger S, et al. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations. *Blood* 2011;117(10):2813-6. doi: 10.1182/blood-2010-11-316810.
10. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med* 2006; 3: e270. *PLoS Med* 2006;3(7):e270.
11. Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 cohort. *Blood* 2008;112(1):141-9. doi: 10.1182/blood-2008-01-131664.
12. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood* 2006;108(10):3472-6.
13. Lieu CH, Shen YJ, Lai WC, Tsai WH, Hsu HC. Prevalence of MPL W515L/K mutations in Taiwanese patients with Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *J Chin Med Assoc* 2010;73(10):530-2. doi: 10.1016/S1726-4901(10)70115-5.
14. Ruan GR, Jiang B, Li LD, et al. MPL W515L/K mutations in 343 Chinese adults with JAK2V617F mutation-negative chronic myeloproliferative disorders detected by a newly developed RQ-PCR based on TaqMan MGB probes. *Hematol Oncol* 2010;28(1):33-9. doi: 10.1002/hon.899.
15. Ma W, Zhang X, Wang X, et al. MPL mutation profile in JAK-2 mutation-negative patients with myeloproliferative disorders. *Diagn Mol Pathol* 2011;20(1):34-9. doi: 10.1097/PDM.0b013e3181ecd261.
16. Schnittger S, Bacher U, Haferlach C, et al. Characterization of 35 new cases with four different MPL W515 mutations and essential thrombocytosis or primary myelofibrosis. *Haematologica* 2009;94(1):141-4. doi: 10.3324/haematol.13224.
17. Tong W, Zhang J, Lodish HF. Lnk inhibits erythropoiesis and Epo-dependent JAK2 activation and downstream signaling pathways. *Blood* 2005;105(12):4604-12.
18. Gery S, Cao Q, Gueller S, Xing H, Tefferi A, Koeffler HP. Lnk inhibits myeloproliferative disorder-associated JAK2 mutant, JAK2V617F. *J Leukoc Biol* 2009;85(6):957-65. doi: 10.1189/jlb.0908575.
19. Gery S, Gueller S, Chumakova K, Kawamata N, Liu L, Koeffler HP. Adaptor protein Lnk negatively regulates the mutant MPL, MPLW515L associated with myeloproliferative disorders. *Blood* 2007;110(9):3360-4.
20. Pardanani A, Lasho T, Finke C, Oh ST, Gotlib J, Tefferi A. LNK mutation studies in blast-phase myeloproliferative neoplasms, and in chronic-phase disease with TET2, IDH, JAK2 or MPL mutations. *Leukemia* 2010;24(10):1713-8. doi: 10.1038/leu.2010.163.
21. Gery S, Gueller S, Nowak V, Sohn J, Hofmann WK, Koeffler HP. Expression of the adaptor protein Lnk in leukemia cells. *Exp Hematol* 2009;37(5):585-592.e2. doi: 10.1016/j.exphem.2009.01.009.
22. Jäger R, Gisslinger H, Passamonti F, et al. Deletions of the transcription factor Ikaros in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2010;24(7):1290-8. doi: 10.1038/leu.2010.99.
23. Schuettengruber B, Chourrout D, Vervoort M, Leblanc B, Cavalli G. Genome regulation by polycomb and trithorax proteins. *Cell* 2007;128(4):735-45.
24. Ernst T, Chase AJ, Score J, et al. Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders. *Nat Genet* 2010;42(8):722-6. doi: 10.1038/ng.621.
25. Kleer CG. Carcinoma of the breast with medullary-like features: diagnostic challenges and relationship with BRCA1 and EZH2 functions. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(11):1822-5. doi: 10.1043/1543-2165-133.11.1822.
26. Konstantinopoulos PA, Karamouzis MV, Papavassiliou AG. Post-translational modifications and regulation of the RAS superfamily of GTPases as anticancer targets. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:541-55.
27. Parikh C, Subrahmanyam R, Ren R. Oncogenic NRAS rapidly and efficiently induces CMML- and AML-like diseases in mice. *Blood* 2006;108(7):2349-57.
28. Wang J, Liu Y, Li Z, et al. Endogenous oncogenic Nras mutation promotes aberrant GM-CSF signaling in granulocytic/monocytic precursors in a murine model of chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2010;116(26):5991-6002. doi: 10.1182/blood-2010-04-281527.
29. Roberts PJ, Der CJ. Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer. *Oncogene* 2007;26(22):3291-310.

30. Ayllon V, Rebollo A. Ras-induced cellular events (review). *Mol Membr Biol* 2000;17(2):65-73.
31. Scheele JS, Ripple D, Lubbert M. The role of ras and other low molecular weight guanine nucleotide (GTP)-binding proteins during hematopoietic cell differentiation. *Cell Mol Life Sci*, 2000;57(13-14):1950-63.
32. Shounan Y, MacKenzie K, Dolnikov A, Miller M, Symonds G. Myeloproliferative disease and myelodysplastic syndrome induced by transplantation of bone marrow cells expressing mutant p53. *Leukemia*, 1997;11(10):1641-9.
33. Harutyunyan A, Klampfl T, Cazzola M, Kralovics R. p53 lesions in leukemic transformation. *N Engl J Med*, 2011;364(5):488-90 doi: 10.1056/NEJMc1012718.
34. Tahiliani M, Koh KP, Shen Y, et al. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. *Science* 2009 May 15;324(5929):930-5. doi: 10.1126/science.1170116.
35. Ito S, D'Alessio AC, Taranova OV, Hong K, Sowers LC, Zhang Y. Role of Tet proteins in 5mC to 5hmC conversion, ES-cell self-renewal and inner cell mass specification. *Nature* 2010;466(7310):1129-33. doi: 10.1038/nature09303.
36. Ficz G, Branco MR, Seisenberger S, et al. Dynamic regulation of 5-hydroxymethylcytosine in mouse ES cells and during differentiation. *Nature* 2011;473(7347):398-402. doi: 10.1038/nature10008.
37. Tefferi A, Lim KH, Abdel-Wahab O, et al. Detection of mutant TET2 in myeloid malignancies other than myeloproliferative neoplasms: CMML, MDS, MDS/MPN and AML. *Leukemia* 2009;23(7):1343-5. doi: 10.1038/leu.2009.59.
38. Langemeijer SM, Kuiper RP, Berends M, et al. Acquired mutations in TET2 are common in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet* 2009;41(7):838-42. doi: 10.1038/ng.391.
39. Jankowska AM, Szpurka H, Tiu RV, et al. Loss of heterozygosity 4q24 and TET2 mutations associated with myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2009;113(25):6403-10. doi: 10.1182/blood-2009-02-205690.
40. Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V, et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med* 2009;360(22):2289-301. doi: 10.1056/NEJMoa0810069.
41. Abdel-Wahab O, Mullally A, Hedvat C, et al. Genetic characterization of TET1, TET2, and TET3 alterations in myeloid malignancies. *Blood* 2009;114(1):144-7. doi: 10.1182/blood-2009-03-210039.
42. Pronier E, Almire C, Mokrani H, et al. Inhibition of TET2-mediated conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine disturbs erythroid and granulomonocytic differentiation of human hematopoietic progenitors. *Blood* 2011;118(9):2551-5. doi: 10.1182/blood-2010-12-324707.
43. Pronier E, Delhommeau F. Role of TET2 mutations in myeloproliferative neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep* 2012;7(1):57-64 doi: 10.1007/s11899-011-0108-8.
44. Gaebler C, Stanzl-Tschegg S, Heinze G, et al. Fatigue strength of locking screws and prototypes used in small-diameter tibial nails: a biomechanical study. *J Trauma* 1999;47(2):379-84
45. Sinclair DA, Milne TA, Hodgson JW, et al. The Additional sex combs gene of *Drosophila* encodes a chromatin protein that binds to shared and unique Polycomb group sites on polytene chromosomes. *Development* 1998;125(7):1207-16
46. Fisher CL, Lee I, Bloyer S, et al. Additional sex combs-like 1 belongs to the enhancer of trithorax and polycomb group and genetically interacts with Cbx2 in mice. *Dev Biol* 2010;337(1):9-15 doi: 10.1016/j.ydbio.2009.10.004
47. Park UH, Yoon SK, Park T, Kim EJ, Um SJ. Additional sex comb-like (ASXL) proteins 1 and 2 play opposite roles in adipogenesis via reciprocal regulation of peroxisome proliferator-activated receptor {gamma}. *J Biol Chem* 2011;286(2):1354-63. doi: 10.1074/jbc.M110.177816.
48. Fisher CL, Pineault N, Brookes C, et al. Loss-of-function Additional sex combs like 1 mutations disrupt hematopoiesis but do not cause severe myelodysplasia or leukemia. *Blood* 2010;115(1):38-46. doi: 10.1182/blood-2009-07-230698.
49. Aravind L, Iyer LM. The HARE-HTH and associated domains: novel modules in the coordination of epigenetic DNA and protein modifications. *Cell Cycle* 2012;11(1):119-31. doi: 10.4161/cc.11.1.18475.
50. Scheuermann JC, de Ayala Alonso AG, Oktaba K, et al. Histone H2A deubiquitinase activity of the Polycomb repressive complex PR-DUB. *Nature* 2010;465(7295):243-7. doi: 10.1038/nature08966.
51. Gelsi-Boyer V, Trouplin V, Adélaïde J, et al. Mutations of polycomb-associated gene ASXL1 in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2009;145(6):788-800. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07697.x.
52. Carbuccia N, Murati A, Trouplin V, et al. Mutations of ASXL1 gene in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2009;23(11):2183-6. doi: 10.1038/leu.2009.141.
53. Carbuccia N, Trouplin V, Gelsi-Boyer V, et al. Mutual exclusion of ASXL1 and NPM1 mutations in a series of acute myeloid leukemias. *Leukemi* 2010;24(2):469-73. doi: 10.1038/leu.2009.218.
54. Boultonwood J, Perry J, Pellagatti A, et al. Frequent mutation of the polycomb-associated gene ASXL1 in the myelodysplastic syndromes and in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2010;24(5):1062-5. doi: 10.1038/leu.2010.20.
55. Abdel-Wahab O, Manshouri T, Patel J, et al. Genetic analysis of transforming events that convert chronic myeloproliferative neoplasms to leukemias. *Cancer Res* 2010;70(2):447-52. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3783.
56. Abdel-Wahab O, Pardani A, Patel J, et al. Concomitant analysis of EZH2 and ASXL1

- mutations in myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and blast-phase myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2011;25(7):1200-2. doi: 10.1038/leu.2011.58.
57. Brecqueville M, Rey J, Bertucci F, et al. Mutation analysis of ASXL1, CBL, DNMT3A, IDH1, IDH2, JAK2, MPL, NF1, SF3B1, SUZ12, and TET2 in myeloproliferative neoplasms. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;51(8):743-55. doi: 10.1002/gcc.21960.
58. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 2013;27(9):1861-9. doi: 10.1038/leu.2013.119.
59. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009;360(8):765-73. doi: 10.1056/NEJMoa0808710.
60. Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N Engl J Med* 2009;361(11):1058-66. doi: 10.1056/NEJMoa0903840.
61. Tefferi A, Lasho TL, Abdel-Wahab O, et al. IDH1 and IDH2 mutation studies in 1473 patients with chronic-, fibrotic- or blast-phase essential thrombocythemia, polycythemia vera or myelofibrosis. *Leukemia* 2010;24(7):1302-9. doi: 10.1038/leu.2010.113.
62. Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication. *J Clin Oncol* 2010;28(22):3636-43. doi: 10.1200/JCO.2010.28.3762.
63. Thol F, Weissinger EM, Krauter J, et al. IDH1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes are associated with an unfavorable prognosis. *Haematologica* 2010;95(10):1668-74. doi: 10.3324/haematol.2010.025494.
64. Kosmider O, Gelsi-Boyer V, Slama L, et al. Mutations of IDH1 and IDH2 genes in early and accelerated phases of myelodysplastic syndromes and MDS/myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2010;24(5):1094-6. doi: 10.1038/leu.2010.52.
65. Plaut GW, Cook M, Aogaichi T. The subcellular location of isozymes of NADP-isocitrate dehydrogenase in tissues from pig, ox and rat. *Biochim Biophys Acta* 1983;760(2):300-8.
66. Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2010;465(7300):966. doi: 10.1038/nature09132.
67. Ward PS, Patel J, Wise DR, et al. The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer Cell* 2010;17(3):225-34. doi: 10.1016/j.ccr.2010.01.020.
68. Bejar R, Levine R, Ebert BL. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2011;29(5):504-15. doi: 10.1200/JCO.2010.31.1175.
69. Zhao S, Lin Y, Xu W, et al. Glioma-derived mutations in IDH1 dominantly inhibit IDH1 catalytic activity and induce HIF-1alpha. *Science* 2009;324(5924):261-5. doi: 10.1126/science.1170944.
70. Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2009;462(7274):739-44. doi: 10.1038/nature08617.
71. Gross S, Cairns RA, Minden MD, et al. Cancer-associated metabolite 2-hydroxyglutarate accumulates in acute myelogenous leukemia with isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations. *J Exp Med* 2010;207(2):339-44. doi: 10.1084/jem.20092506.
72. Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell* 2010;18(6):553-67. doi: 10.1016/j.ccr.2010.11.015.
73. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008;321(5897):1807-12. doi: 10.1126/science.1164382.
74. Chou WC, Lei WC, Ko BS, et al. The prognostic impact and stability of Isocitrate dehydrogenase 2 mutation in adult patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2011;25(2):246-53. doi: 10.1038/leu.2010.267.
75. Boissel N, Nibourel O, Renneville A, et al. Prognostic impact of isocitrate dehydrogenase enzyme isoforms 1 and 2 mutations in acute myeloid leukemia: a study by the Acute Leukemia French Association group. *J Clin Oncol* 2010;28(23):3717-23. doi: 10.1200/JCO.2010.28.2285.
76. Abbas S, Lugthart S, Kavelaars FG, et al. Acquired mutations in the genes encoding IDH1 and IDH2 both are recurrent aberrations in acute myeloid leukemia: prevalence and prognostic value. *Blood* 2010;116(12):2122-6. doi: 10.1182/blood-2009-11-250878.
77. Pardanani A, Patnaik MM, Lasho TL, et al. Recurrent IDH mutations in high-risk myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia with isolated del(5q). *Leukemia* 2010;24(7):1370-2. doi: 10.1038/leu.2010.98.
78. Soverini S, Score J, Iacobucci I, et al. IDH2 somatic mutations in chronic myeloid leukemia patients in blast crisis. *Leukemia* 2011;25(1):178-81. doi: 10.1038/leu.2010.236.
79. Caramazza D, Lasho TL, Finke CM, et al. IDH mutations and trisomy 8 in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2010;24(12):2120-2. doi: 10.1038/leu.2010.213.
80. Thol F, Damm F, Wagner K, et al. Prognostic impact of IDH2 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Blood* 2010;116(4):614-6. doi: 10.1182/blood-2010-03-272146.

81. Schnittger S, Haferlach C, Ulke M, Alpermann T, Kern W, Haferlach T. IDH1 mutations are detected in 6.6% of 1414 AML patients and are associated with intermediate risk karyotype and unfavorable prognosis in adults younger than 60 years and unmutated NPM1 status. *Blood* 2010;116(25):5486-96. doi: 10.1182/blood-2010-02-267955.
82. Green CL, Evans CM, Hills RK, Burnett AK, Linch DC, Gale RE. The prognostic significance of IDH1 mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia is dependent on FLT3/ITD status. *Blood* 2010;116(15):2779-82. doi: 10.1182/blood-2010-02-270926.
83. Marcucci G, Maharry K, Wu YZ, et al. IDH1 and IDH2 gene mutations identify novel molecular subsets within de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2348-55. doi: 10.1200/JCO.2009.27.3730.
84. Wagner K, Damm F, Göhring G, et al. Impact of IDH1 R132 mutations and an IDH1 single nucleotide polymorphism in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: SNP rs11554137 is an adverse prognostic factor. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2356-64. doi: 10.1200/JCO.2009.27.6899.
85. Green CL, Evans CM, Zhao L, et al. The prognostic significance of IDH2 mutations in AML depends on the location of the mutation. *Blood* 2011;118(2):409-12. doi: 10.1182/blood-2010-12-322479.
86. Tefferi A, Jimma T, Sulai NH, et al. IDH mutations in primary myelofibrosis predict leukemic transformation and shortened survival: clinical evidence for leukemogenic collaboration with JAK2V617F. *Leukemia* 2012;26(3):475-80. doi: 10.1038/leu.2011.253.
87. Gold LI, Eggleton P, Sweetwyne MT, Van Duyn LB, Greives MR, Naylor SM, et al. Calreticulin: non-endoplasmic reticulum functions in physiology and disease. *FASEB J*. 2010;24:665-83.
88. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundle G, Wedge DC, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013;369:2391-2405.
89. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013;369:2379-90.
90. Rumi E, Pietra D, Ferretti V, Klampfl T, Harutyunyan AS, Milosevic JD, et al; Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative Investigators. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood*. 2014;123:1544-51.
91. Kim SY, Im K, Park SN, Kwon J, Kim JA, Lee DS. CALR, JAK2, and MPL Mutation Profiles in Patients With Four Different Subtypes of Myeloproliferative Neoplasms: Primary Myelofibrosis, Essential Thrombocythemia, Polycythemia Vera, and Myeloproliferative Neoplasm, Unclassifiable. *Am J Clin Pathol*. 2015 May;143(5):635-44.
92. Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P, et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood*. 2014;123(10):1552-1555.
93. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia*. 2014;28(7):1472-1477.
94. Michiels JJ, Forstier K, Valster F, Potters V, Schelfout K, De Raeve H. 2014 WHO Clinical Molecular and Pathological (WHO-CMP) Diagnostic Criteria for the Classification and Staging of Five Distinct JAK2, MPL and CALR Mutated Myeloproliferative Neoplasms. *J Hematol Thromb Dis* 2:172. doi:10.4172/2329-8790.1000172

MEGASİSTİS VE ARTMIŞ NUKAL TRANSLUSENSİ İLE PREZENTE OLAN TRİZOMİ 18: OLGU SUNUMU

TRISOMY 18 PRESENTING WITH MEGACYSTIS AND INCREASED NUCHAL TRANSLUCENCY: A CASE REPORT

Önder SAKİN*, Bülent KARS**, Cenk DEMİR**, Ömer Talip TURHAN*,
Doğan VATANSEVER*

ÖZET

Amaç: Bu vaka sunumunun amacı erken gebelik haftasında saptanan fetal megasistis ve artmış nukal translusensi ile birliktelik gösteren trizomi 18 olgusunu sunmaktır.

Olgu: Hastanın birinci trimester ultrasonografik taramasında fetal longitudinal mesane çapı 19mm, nukal translusensi ise 5 mm olarak ölçüldü. Ductus venozus doppler incelemesinde patolojik ters "a" dalgası tespit edildi. Hastaya 16. gebelik haftasında amniosentez yapıldı. Fetal karyotipleme sonucu trizomi 18 olarak saptandı. Gebelik ailenin de isteğiyle sonlandırıldı.

Sonuç: Fetal megasistis ve artmış nukal translusensinin kromozom anomalileri ile birliktelik olasılığı yüksek olduğundan fetal karyotip tayini yapılması gerekliliğini belirtmek istedik.

Anahtar kelimeler: megasistis; trizomi 18; nukal kalınlık ölçümü

ABSTRACT

Object: The purpose of this case report is to present a case of trisomy 18 diagnosed prenatally in early gestation due to ultrasonographic findings of megacystis and increased nuchal translucency.

Case: In the patient's first trimester ultrasound scan, fetal longitudinal bladder diameter was 19 mm and the nuchal translucency was 5 mm. Additionally on ductus venosus doppler study there was pathologic inverted 'a' wave. At 16th week of gestation amniocentesis was performed. The result of fetal karyotyping was Trisomy 18. Pregnancy was terminated with the approval of the family.

Conclusion: We want to emphasize the necessity of fetal karyotyping in cases with increased nuchal translucency accompanying fetal megacystis since probability of chromosomal abnormalities is high.

Key words: megacystis; trisomy 18; nuchal translucency measurement

GİRİŞ

Fetal megasistis herhangi bir gestasyonel dönemde normal sınırlardan daha yüksek oranda genişlemiş mesane olarak tanımlanır. Birinci trimesterde (10-14. gebelik haftası) longitudinal mesane çapının 7 mm ve üzerinde olması fetal megasistis olarak tanımlanır (1).

Megasistis görülen durumlarda obstrüktif üropati (üretal tıkanıklıklar, posterior üretal valv, üretal atrezi vb) olabileceği gibi genetik bir hastalık da olabilmektedir (2).

Nukal translusensi (NT) fetal boynun arkasında toplanan subkutan sıvı birikimidir. Pek çok kromozomal defekte geniş bir fetal anomali ve genetik

sendrom yelpazesinde 11-14 haftalar arasındaki yaygın fenotipik görünüm, NT kalınlığının artmasıdır (3). Megasistisli olgularda NT kalınlığı, kromozomal olarak anormal olanların %75'inde normallerin ise yaklaşık %30'unda artmıştır (4, 5).

Bu vaka sunumunun amacı; erken gebelik haftasında saptanan fetal megasistis ve artmış nukal translusensi ile birliktelik gösteren trizomi 18 olgusunu literatür eşliğinde tartışmaktır.

OLGU:

11-14 hafta tarama testi yaptırmak üzere kliniğimiz perinatoloji polikliniğine başvuran 12 haftalık gebede

Date received/Dergiye geldiği tarih: 17.05.2015– Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 11.12.2015

* İstanbul Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,

** Özel Dragos Gülen Tıp Merkezi, İstanbul, TÜRKİYE

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: sakin-onder@hotmail.com)

Istanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 78 • Sayı / Number: 4 • Yıl/Year: 2015

yapılan USG'de; CRL53.2 mm (12 hafta +3 gün), nukal translusensi 5 mm mesane longitudinal çapı 19 mm, bulunmuştur (Resim 1, 2). Duktus venözus doppler incelemesinde patolojik ters "a" dalgası tespit edilmiştir (Resim 3). Hasta ikili testini yaptırmamış ve 16. gebelik haftasında kontrole gelmiştir. Hastaya ve ailesine mevcut durumun devam ettiği ve kesin tanı için ileri tetkik yapılması gerekliliği anlatılmıştır. Hastaya 16. gebelik haftasında yapılan amniosentez sonucu trizomi 18 ile uyumlu gelmişse gebeliğk ailenin rızası alındıktan sonra sonlandırılmıştır.



Resim 1: Megacistis görüntüsü

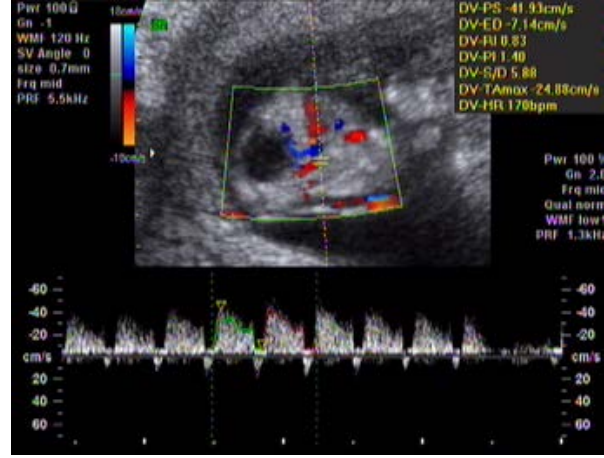


Resim 2: Artmış ense kalınlığı görüntüsü

TARTIŞMA:

Megacistis; mesane longitudinal çapının geniş izlenmesi ile saptanan aşırı dilatasyon durumudur. Ultrasonda; karın alt bölgesinde, orta hatta, içi sıvı ile dolu, anekoik, düzgün sınırlı, küresel bir yapı şeklinde izlenmektedir. Mesane çapı 1. trimesterde 7 mm ve altındadır. 8-11 mm arası hafif veya grade 1 dilatasyon kabul edilir. 12-15 mm arası orta veya grade 2; 15 mm üzeri ise ciddi veya grade 3 olarak kabul edilir (5). Bizim karşılaştığımız vakada mesane çapı 19 mm olarak belirlenmiştir ve megacistis tanısı konulmuştur.

Megacistis görülme sıklığı Sebire ve ark.'nın araştırmasında 24,492 gebede yapılan tarama sonucunda 15 vaka olarak bulunmuş ve 1633 gebede 1 (%0,06) olarak belirtilmiştir (5).



Resim 3: Duktus venözusta ters A dalgası görüntüsü

Megacististe obstrüktif üropati (posterior üretral valv, üretral atrezi gibi) olabileceği gibi artmış nukal translüsensi olgularında genetik bir hastalık olabileceği de bildirilmektedir. Megacistisli olgularda ense kalınlığı, kromozomal olarak anormal olanların %75'inde, normallerin ise yaklaşık %30'unda artmıştır (4, 5).

Fetal anomali prevalansı ve gebelik prognozunun kötü olma ihtimali NT kalınlığına paralel olarak artar. NT kalınlığı 3.5-4.4 mm arası olan fetüslerde majör anomali olma şansı %10 iken 4.5-5.4 mm arasında bu oran %50'ye kadar yükselmektedir. Bizim hastamızda yapılan ölçümde NT 5 mm olarak saptanmıştır (6).

Megacistis birçok kromozom anomalisine de eşlik edebilmektedir. Şu ana kadar bildirilen tüm çalışmaların sonucunda; trizomi 13, trizomi 18, trizomi 21, trizomi 4, mozaik trizomi 15, dengesiz translokasyonlar, 14 ve 20. kromozomlarda dengesiz translokasyon, triploidi (69,XXY) ve 46,XX/45,X mozaisizm tanıları konulmuştur. Kromozom anomalisi oranının %20 ila %50 arasında değiştiği belirlenmiştir. Bizim hastamızda da yapılan amniosentez sonucunda trizomi 18 saptanmıştır (1, 6).

Fievet L ve ark. (2014) megacistis saptanan 69 vakayı retrospektif olarak incelemiş, 26 vaka birinci trimesterde, 21 vaka ikinci ve 22 vaka ise üçüncü trimesterde saptanmıştır. Üçüncü trimesterde saptanan 22 vakadan 20 tanesinde canlı doğum gerçekleşmiş, ancak birinci trimesterde saptanan 26 vakadan sadece 4 ü canlı doğumla sonlanmıştır. Tanıdaki gestasyonel yaşın prognozadaki önemi vurgulanmıştır (7).

Liao ve ark.'nın (2003) yaptıkları 166 megacistis vakasının değerlendirilmesi sonucunda; 76 sında gebelik (%46) sonlandırılmış, 6 sı takipler esnasında kaybedilmiş (%4), 13 ünde fetüs 20. haftadan önce düşükle kaybedilmiş (%8) ve 71 tanesi sağlıklı canlı doğum ile sonuçlanan spontan gerileme göstermiştir (%43). 30 vakada kromozom anomalisi olduğu belirlenmiştir. Bunlar arasında 17 trizomi 13, 7 trizomi

18, 2 trizomi 21, 1 trizomi 4, 1 mozaik trizomi 15, 1 dengesiz translokasyon ve 1 triploidi saptanmıştır (4).

Yine bu çalışmada mesane çapı 7-15 mm arasında olanlarda kromozom anomalisi riski %25 civarında iken 15 mm üzerinde olanlarda bu riskin %10'lara düştüğü belirlenmiştir. Kromozom anomalisi düşük olan gruptakilerin progresif obstrüktif uropati ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (4). Bizim vakamızda da mesane çapı 19 mm ölçülerek kromozom anomalisi riski daha düşük olan grupta olmasına rağmen trizomi 18 olduğu saptanmıştır.

Duktus venosus, umbilikal venle gelen oksijenlenmiş kan akımını inferior vena kava ve atrium yoluyla foramen ovale'ye yönlendirir. Bu damar kardiyak fonksiyonu değerlendirmede yararlanılan en kullanışlı damardır. Kalp yetersizliğinde, kardiyak anomalisi olsun veya olmasın duktusta "A" dalgası kaybı veya ters akım görülür. 11-14 haftalarda nukal translusenside artış saptanan fetuslarda duktal akımı inceleyen bir çalışmada kromozomal anomalili 63 fetusun 57'sinde (%90.5), normal kromozomlu 423 fetusun ise sadece 13'ünde (%3.1), atrial kontraksiyon sırasında akım kaybı yada ters akım olduğu bildirilmiştir (6). Bizim hastamızda 12. haftada yapılan ultrasonda ters a dalgası görülmüş, fetüste kromozomal bir anomalinin çıkacağı olasılığını güçlendirmiştir.

Megasististe erken dönemde saptananların prognozu kötüdür. Tedavi seçeneklerinin değerlendirildiği araştırmalarda birkaç yöntem üzerinde durulmuştur. Bunlar veziko-amniotik şant, vezikosentez ve sistoskopik üretral valv ablasyonu işlemleridir. Veziko-amniotik şant tedavisinin obstrüktif patoloji düşünülen durumlarda uygun olabileceği belirtilmiştir. Ancak alınan başarısız sonuçlar nedeniyle henüz tedavi sınırları net olarak çizilemediği sonucuna ulaşılmıştır (1, 8).

Müller Brochut ve ark. 54 vakayı retrospektif olarak incelemiş, 39 izole megasistis vakasından 24 üne vezikosentez ve vezikoamniotik şant işlemlerinden biri uygulanmış ve araştırmalarının sonucunda *prune belly* sendromu olan megasistisli fetüsler çıkartıldıktan sonra iyi seçilerek erken dönemde tedavinin sonuçları iyileştirme potansiyeli olduğunu belirtmişlerdir (9).

Sonuç olarak veziko-amniotik şant tedavileri 1984'den bu yana denenmiştir. Amaç bypass yöntemi ile böbreklerin dekompanseasyonunu sağlamak, renal displaziyi önlemek, amnion sıvı miktarını ayarlamak ve akciğer matürasyonu için yeterli sıvı sağlamaktır. Ancak bu çabaların şu ana kadar çarpıcı bir yarar sağladığı gösterilememiştir. Merz ve ark. şant tedavisinin bir terapötik seçenek olarak sunulmaması sonucuna varmışlardır. Ayrıca bu konuda aile ile görüşülürken bu işleme bağlı potansiyel komplikasyonlardan dambranların rüptürü, prematür doğum ve koryoamniyonit riskleri yer almaktadır- söz etmek gereklidir (10).

SONUÇ:

Kromozom yapısı normal olan çap 7-15 mm arasındaki vakalarda takipte %90'ında spontan gerileme, %10'unda ilerleme olduğu ve/veya ekojenik böbrek geliştiği gözlenmiştir. Ancak mesane çapı 15 mm üzerinde olanların hiçbirinde spontan gerileme olmadığı

belirtilmiştir (4). Bu araştırmaya göre de bizim olgumuzda kromozom anomalisi bulunmamış olsa dahi spontan gerileme beklenmemesi sonucu çıkmaktadır.

Tüm bu bilgiler doğrultusunda; megasistis yüksek oranlarda yapısal ve kromozomal anomalilerle birliktelik gösteren bir durumdur.

Bu anomalinin saptandığı gebeliklerde detaylı fetal değerlendirme sonrasında koryon villus biopsisi veya amniosentez gibi işlemlerle karyotip tayininin yapılması önerilmektedir.

İncelemeler sonucunda saptanan bilgiler aile ile paylaşılmalı ve izole olanlarda dahi prognozun iyi olmadığı hakkında bilgi verilmelidir.

Kesin prognozu belirlemek ve prenatal tedavilerin sonuçlarını öngörmek henüz mümkün değildir. Ancak; megasistisin kaçınıcı haftada saptandığı, genişlik derecesi, organik bir patolojinin eşlik edip etmediği, böbreklerin durumu, ilave malformasyon ve karyotip anomalisi olup olmadığına dikkat edilmelidir. Gebeliğin sonlandırılması kararını bu bilgiler eşliğinde aile ile paylaşmak doğru yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR:

1. Boissier K, Varlet MN, Chauleur C, Cochon S, Clemenson A, Varlet F, Bellicard E, et al. Early fetal megacystis at first trimester: a six-year retrospective study. *Gynecol Obstet Fertil.* 2009;37(2):115-24.
2. Fievet L, Faure A, Coze S, Harper L, Panait N, Braunstein D ve ark. Fetal megacystis: etiologies, management, and outcome according to the trimester. *Urology.* 2014 Jul;84(1):185-90.
3. Nicolaidis KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):45-67.
4. Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaidis KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(4):338-41.
5. Sebire NJ, Von Kaisenberg C, Rubio C, Snijders RJ, Nicolaidis KH. Fetal megacystis at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;8(6):387-90.
6. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaidis KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(6):380-4.
7. Fievet L et al. Fetal megacystis: etiologies, management, and outcome according to the trimester. *Urology.* 2014;84(1):185-90.
8. Bornes M et al. Outcome and etiologies of fetal megacystis according to the gestational age at diagnosis. *Prenat Diagn.* 2013;33(12):1162-6.
9. Müller Brochut AC et al. Fetal Megacystis: Experience of a Single Tertiary Center in Switzerland over 20 Years. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(3):215-22.
10. Eberhard Merz ve ark. *Obstetrik ve jinekolojide ultrason.* 2.baskı cilt 1. Doğan Tıp Kitabevi, 2002, 320-25.