

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cild/ Volume:16
Sayı/ Number:2
e- ISSN:2547-9598

Yıl
Year **2021**

KSU MEDICAL JOURNAL



<http://tipfakultesi.ksu.edu.tr/>

Dergi Sahibi

Prof.Dr. Niyazi CAN

Yayın Kurulu

Baş Editör

Prof. Dr. Özkan GÜNGÖR
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Editörler

Prof.Dr.İsrafil ORHAN
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç.Dr.Orçun ALTUNÖREN
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç.Dr.Selçuk NAZİK
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç.Dr. Mahmut ARSLAN
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç.Dr. Tuba Tülay KOCA
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Dr. Öğretim Üyesi Aşlı YAYLALI
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Dr. Öğretim Üyesi Sezgin TOPUZ
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Yabancı Dil Editörü

Doç.Dr. Tuba Tülay KOCA
(KSÜ Tıp Fakültesi)

İstatistik Editörü

Dr. Öğr. Üyesi Adem DOĞANER
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Sekreter

Mustafa TÜRKER

Yazışma Adresi

KSÜ Tıp Fakültesi
Dekanlık Dergi Editörlüğü
46100 Kahramanmaraş

Mail:

ozkan.gungor@yahoo.com

ogungor@ksu.edu.tr

Tel: 0344 300 34 08

Faks: 0344 300 34 09

DERGİ DANIŞMA Kurulu

Bülent KANTARÇEKEN	(Kahramanmaraş)
Perihan ÖZTÜRK	(Kahramanmaraş)
Sena ULU	(İstanbul)
İsmail KOÇYİĞİT	(Kayseri)
Zafer YÜKSEL	(Kahramanmaraş)
Özgür ÖZMEN	(Erzurum)
Behice KURTARAN	(Adana)
Mehmet BOŞNAK	(Kahramanmaraş)
Şeyda ÇANKAYA	(Alanya)
Cengiz DİLBER	(Kahramanmaraş)
Mehmet Muhittin YALÇIN	(Ankara)
Salih TAŞKIN	(Ankara)
Kenan TOPAL	(Adana)
Mehmet BEKERECİOĞLU	(Kahramanmaraş)
Ramazan GÜNEŞAÇAR	(Alanya)
Erhan TATAR	(İzmir)
Deniz Cemgil ARIKAN	(Kahramanmaraş)
Sibel EYİĞÖR	(İzmir)
Fatih TEMİZ	(Kahramanmaraş)
Fatma Özlem ORHAN	(Kahramanmaraş)
Osman CELBİŞ	(Malatya)
Juan Jesus CARRERO	(İsveç)
Jamal MUSAYEV	(Azerbaycan)
Prem CHARLES	(Hindistan)
Anar İBRAHİMOV	(Azerbaycan)
Müşfiq ORUCOV	(Azerbaycan)
Evren KOCABAŞ ARGON	(ABD)
Nazan GURU NAİDU	(İngiltere)
Subramaniam GURU NAİDU	(İngiltere)
Soe Moe AUNG	(Nijerya)
Morsi ABDALLAH	(Danimarka)

AMAÇ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi bilimsel bir dergi olup, tıbbın çeşitli alanlarında araştırma makaleleri, olgu sunumları ve derlemeleri yayınlar

KAPSAM

Dergi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesinin yayın organı olup, ulusal ve uluslar arası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedeflemektedir. Derginin yayın prensipleri, bağımsız, ön yargısız ve çift-kör hakemlik ilkelerine dayanmaktadır. Yayın Kurulu, Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Konseyi (ICMJE) ve Yayın Etik İlkeleri Komisyonu (COPE) ilkeleri çerçevesinde çalışır.

Yayın aşamasında ve kabul sonrasında yazarlardan hiçbir ücret talep edilmemektedir. KSÜ Tıp Fakültesi Dergisi yılda 3 sayı olmak üzere 4 ayda bir (Mart, Temmuz, Kasım) bir çıkar. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir.

AIM

KSU Medical Journal is a scientific journal which aims to publish original articles, case reports and reviews on different fields of medicine.

SCOPE

KSU Medical Journal is the official journal of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine and aims to reach all national and international medical institutions and staff. It has the highest ethical and scientific standards and has no commercial concerns in publishing manuscript. The publication principles of the journal are based on the principles of independent, peer-review and double-blinded refereeing. Editorial Board of the KSU Medical Journal complies with the criteria of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), and Committee on Publication Ethics (COPE).

No fee is requested from the authors at the publishing stage and after acceptance. Journal is published every 4 months (March, July, December), 3 times a year. The publication language of the journal is Turkish and English.

YAYIN KURALLARI

Yayınlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha önce yayınlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır. Bilimsel toplantılarda sunulan özetler, makalede belirtilmesi koşulu ile kabul edilir. Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, editör ve en az yurt içi-yurt dışı iki danışmanın incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayınlanır.

BİLİMSEL SORUMLULUK

Tüm yazarların gönderilen makalede akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar olarak belirlenen isimler çalışmayı planlanması, yapılması, yazılması veya revize edilmesi aşamasında görev almalıdırlar. Bütün yazarlar makalenin son halini kabul etmelidirler. Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

ETİK SORUMLULUK

Dergi, “İnsan” ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklarasyonu Prensipleri’ne uygunluk (Web sayfası erişim adresi: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) ilkesini kabul eder. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin “Gereç Ve Yöntemler” bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan “Bilgilendirilmiş olur” (Informed Consent) aldıklarını belirtmek zorundadır.

Çalışmada “Hayvan” ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin “Gereç ve Yöntemler” bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Web sayfası erişim adresi: www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar) bildirmek zorundadır. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

PUBLICATION GUIDELINES

Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors.

All articles are subject to review by the editors and referees. Acceptance is based on significance, and originality of the material submitted. If the article is accepted for publication, it may be subject to editorial revisions to aid clarity and understanding without changing the data presented.

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should contribute planning, performing, writing or reviewed of manuscript. All authors should approve the final version. It is the authors’ responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias.

ETHICAL RESPONSIBILITY

The Journal adheres to the principles set forth in the Helsinki Declaration (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) and holds that all reported research involving “Human beings” conducted in accordance with such principles. Reports describing data obtained from research conducted in human participants must contain a statement in the Material And Methods section indicating approval by the institutional ethical review board and affirmation that Informed Consent was obtained from each participant.

All papers reporting experiments using animals must include a statement in the Material and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board. If the proposed publication concerns any commercial product, the author must include in the cover letter a statement indicating that the author(s) has (have) no financial or other interest in the product or explaining the nature of any relation (including consultancies) between the author(s) and the manufacturer or distributor of the product. It is the authors’ responsibility to prepare a manuscript that meets ethical criteria.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri biyoistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir

YAZIM DİLİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRME

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya [www.tdk.org/dergi](http://tdk.org/dergi) adresi, ayrıca Türk Tıbbi Derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır. İngilizce makaleler ve İngilizce özetler, dergiye gönderilmeden önce dil uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.

MAKALE GÖNDERMEK İÇİN

Tüm yazılar editorial ofise <http://dergipark.gov.tr/ksutfd> URL adresinden online olarak gönderilmelidir. Detaylı bilgi dergi web sitesinden ayrıntılı olarak sağlanabilir. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

YAYIN HAKKI

1976 Copyright Act'e göre, yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyi yayınlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır.

STATISTICAL EVALUATION

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

EVALUATION OF THE WRITING LANGUAGE

The official languages of the Journals are Turkish and English. Manuscripts and abstracts in English must be checked for language by an expert. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets spelling and grammar rules

FOR SUBMITTING AN ARTICLE

All manuscripts and editorial correspondence must be submitted online to the editorial Office <http://dergipark.gov.tr/ksutfd>. Detailed submission information is provided at the online editorial office web site.

COPYRIGHT STATEMENT

In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. Statements and opinions expressed in the published material herein are those of the author(s).

YAZI ÇEŞİTLERİ

Dergiye yayınlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir:

Orijinal Araştırma: Kliniklerde yapılan prospektif-retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalar yayınlanabilmektedir.

Yapısı:

Özet: Ortalama 200-250 kelimededen oluşan Türkçe ve İngilizce bölümlü özet olmalıdır [amaç (objective), gereç ve yöntemler (material and methods), bulgular (results) ve sonuç (conclusion)]

Giriş

Gereç ve Yöntemler

Bulgular

Tartışma

Teşekkür

Kaynaklar

Derleme:

Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Yazarın o konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir.

Yapısı:

Özet (Ortalama 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)

Konu ile ilgili başlıklar

Kaynaklar

Olgu Sunumu: Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır.

Yapısı:

Özet (ortalama 200-250 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce)

Giriş

Olgu Sunumu

Tartışma

Kaynaklar

CATEGORIES OF ARTICLES

The Journal publishes the following types of articles:

Original Research Articles: Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations in areas relevant to medicine.

Content:

Abstract (200-250 words; the structured abstract contain the following sections: objective, material and methods, results, conclusion; English and Turkish)

Introduction

Material and Methods

Results

Discussion

Acknowledgements

References

Review Articles:

The authors may be invited to write or may submit a review article. Reviews including the latest medical literature may be prepared on all medical topics. Authors who have published materials on the topic are preferred.

Content:

Abstract (200-250 words; without structural divisions; English and Turkish)

Titles on related topics

References

Case Reports: A unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures.

Content:

Abstract (average 200-250 words; without structural divisions; English and Turkish)

Introduction

Case report

Discussion

References

YAZIM KURALLARI

Dergiye yayınlanması için gönderilen makalelerde aşağıdaki biçimsel esaslara uyulmalıdır. Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word programı ile yazılmalıdır.

KISALTMALAR

Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılır.

Başlıkta kesinlikle kısaltma kullanılmaz. Özette ise herkes tarafından kabul edilen kısaltmalar kullanılabilir (ör: MR, TSH..)

ŞEKİL, RESİM, TABLO ve GRAFİKLER

Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlenin sonunda belirtilmelidir.

Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir.

Şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (pixel boyutu yaklaşık 500x400, 8 cm eninde ve 300 çözünürlükte taranarak) gönderilmelidir.

Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir

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 kontrast ve net olmalıdır.

MANUSCRIPT PREPARATION

Authors are encouraged to follow the following principles before submitting their material. The article should be written in computers with Microsoft Word.

ABBREVIATIONS

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Abbreviation must not be used in title. Abbreviation accepted by everyone are used in abstract (MR, TSH..)

FIGURES, PICTURES, TABLES and GRAPHICS

All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence.

Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article.

Figures, pictures/photographs must be added to the system as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and scanned at 300 resolution).

All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic.

For figures, pictures, tables and graphics to be reproduced relevant permissions need to be provided. This permission must be mentioned in the explanation. Pictures/photographs must be in color, clear and with appropriate contrast.

KAPAK SAYFASI

Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), kısa başlık (Türkçe ve İngilizce) tüm yazarların ad-soyadları, akademik ünvanları, kurumları, iş telefonu-GSM, e-posta ve yazışma adresleri belirtilmelidir. Makale daha önce tebliğ olarak sunulmuş ise tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir.

ÖZETLER

Yazı Çeşitleri bölümünde belirtilen şekilde hazırlanarak, makale metni içerisine yerleştirilmelidir.

ANAHTAR KELİMELER

- En az 3 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır.
- İngilizce anahtar kelimeler “Medical Subject Headings (MeSH)”e uygun olarak verilmelidir (Bkz: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
- Türkçe anahtar kelimeler MeSH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır. Bu yüzden anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri arasından seçilmesi gerekmektedir. Yazarlar bilgilendirme açısından “<http://www.bilimterimleri.com/> adresini ziyaret edebilirler.

TEŞEKKÜR

Eğer çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (istatistiksel analiz, İngilizce/ Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa, metnin sonunda sunulmalıdır.

KAYNAKLAR

Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen önce paragraf içerisinde belirtilmelidir. Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp “et al” eklenmelidir. Türkçe kaynaklarda “ve ark.” eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus’ta belirtilen şekilde olmalıdır (Bkz: www.icmje.org). Kişisel deneyimler ve basılmamış yayınlar kaynak olarak gösterilemez.

Kaynakların yazımı için örnekler (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz):

Makale için;

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayfa no’su belirtilmelidir.

Örnek: Gungor O, Guzel FB, Sarica MA, Gungor G, Ganidagli B, Yurttutan N et al. Ultrasound Elastography Evaluations in Patient Populations With Various Kidney Diseases. *Ultrasound Q*. 2019;35(2):169-172.

TITLE PAGE

A concise, informative title and short title (English and Turkish), should be provided. All authors should be listed with academic degrees, affiliations, addresses, office and mobile telephone and fax numbers, and e-mail and postal addresses. If the study was presented in a congress, the author(s) should identify the date/place of the congress of the study presented.

ABSTRACT

The abstracts should be prepared in accordance with the instructions in the “Categories of Articles” and placed in the article file.

KEYWORDS

- They should be minimally three, and should be written English.
- The words should be separated by semicolon (;), from each other.
- Key words should be appropriate to “Medical Subject Headings (MESH)” (Look: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).

ACKNOWLEDGEMENTS:

Conflict of interest, financial support, grants, and all other editorial (statistical analysis, language editing) and/or technical assistance if present, must be presented at the end of the text.

REFERENCES

References in the text should be numbered as superscript numbers and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, doublespaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (please look at: www.icmje.org). Declarations, personal experiments, unpublished papers, thesis cannot be given as reference.

Examples for writing references (please give attention to punctuation):

Format for journal articles; initials of author’s names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated.

Example: Gungor O, Guzel FB, Sarica MA, Gungor G, Ganidagli B, Yurttutan N et al. Ultrasound Elastography Evaluations in Patient Populations With Various Kidney Diseases. *Ultrasound Q*. 2019;35(2):169-172.

Kitap için:

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.

Türkçe kitaplar için:

Tür A. Emergency airway management and endotracheal intubation. Şahinoğlu AH. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. 2. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2003. p.9-16.

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

Türkçe kitaplar için:

Eken A. Cosmeceutical ingredients: drugs to cosmetics products. Kozmesötik Etken Maddeler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2006. p.1-7.

İletişim:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,

Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ

e posta: tipfak@ksu.edu.tr, ogungor@ksu.edu.tr

Tel: 0 344 300 34 08

Format for books:

Initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example;

Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW,eds. Williams' Textbook of Endocrinology. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.1079-138.

Format for books of which the editor and author are the same person; Initials of author(s)' editor(s)' names and surnames chapter title, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example;

Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. Tumors of the Pancreas. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997. p.145-210.

Communication:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,

Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ

e posta: tipfak@ksu.edu.tr, ogungor@ksu.edu.tr

Tel: 0 344 300 34 08

İÇİNDEKİLER

Contents

Yıl / Year: 2021
Cilt / Volume: 16
Sayı / Number: 2

Araştırma Makaleleri (Research Articles)

- 143.** Akut Pankreatitin Şiddetini Öngörmeye Yatak Başı Akut Pankreatit Şiddet İndeks Skoru ile Apache II Skorunun Karşılaştırılması
Sayfa
Comparison of Bedside Acute Pancreatitis Severity Index Score with Apache II Score in Predicting the Severity of Acute Pancreatitis
Sevcan ALKAN KAYAOĞLU, Mehmet Ali UZUN
- 149.** Yanıbaşımızdaki Tehlike: Çocuklarda Yabancı Cisim Aspirasyonu, Önleme, Tanı ve Tedavi Değerlendirmesi
Sayfa
The Danger Close to Home: Foreign Body Aspiration in the Children, Prevention, Diagnosis and Treatment Evaluation
Ali Erdal KARAKAYA, Ahmet Gokhan GULER, Ahmet Burak DOĞAN, Dilan ALTINTAS URAL, Serkan ARSLAN
- 154.** Senil Katarakta Sahip Hastalarda Cerrahi Öncesi ve Cerrahi Sonrası Görme Keskinliğinin Depresyon ile İlişkisinin İncelenmesi: Çok Merkezli Çalışma
Sayfa
Investigation of the Relationship Between Visual Acuity and Depression Before and After Surgery in Patients with Senile Cataract: A Multicenter Study
Abdullah BEYOĞLU, Mustafa BEYOĞLU, Selma URFALIOĞLU, Dilek KUSASLAN AVCI, Hüseyin Avni SAHİN, Serek TEKİN
- 159.** Tonsil Hipertrofinde Bağ Dokusu ve Lenfoid Dokunun Rolü
Sayfa
The Role of Connective and Lymphoid Tissues in Tonsil Hypertrophy
Mehmet Emre SIVRICE, Hasan YASAN, Gamze ERKILINC, Nermin KARAHAN, Vural AKIN
- 165.** Malign Mezotelyoma ile Reaktif Mezotelyal Hiperplazi Ayrımında, Effüzyon Materyallerinde GLUT-1, CD147 ve Proexc'nin Tanısal Değeri
Sayfa
Diagnostic Value of GLUT-1, CD147, Proexc in the Differential Diagnosis Between Malign Mesothelioma and Reactive Mesothelial Hyperplasia in Effusion Materials
Tolga BAĞLAN, Nural ONARAN ERDOĞAN
- 172.** Semen pH ve Likefaksiyon Süresi Motilite ve Morfoloji Üzerinde Etkili midir?
Sayfa
Is Seminal pH and Liquefaction Time Effective on Motility and Morphology?
Mehmet Kutlu DEMİRKOL, Sefa RESİM, Neslihan TEMİZ DOĞAN, Mustafa Bilal HAMARAT, Osman BARUT
- 178.** Karpal Tünel Sendromu ve Ortalama Trombosit Hacmi Arasındaki İlişki
Sayfa
The Relation Between Mean Platelet Volume and Carpal Tunnel Syndrome
Fatih DOĞAR, Kaan GURBUZ
- 182.** İlk Trimester Tarama Testi Risk Kategorilerinin Gebelik Sonuçları ile İlişkisi
Sayfa
The Association Between First Trimester Screening Test Risk Category and Pregnancy Outcomes
Ümran KILINÇDEMİR TURGUT, Mekin SEZİK
- 189.** Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği'nin Türkçe'ye Uyarlanması
Sayfa
Adaptation to Turkish of the Leiden Operating Theatre and Intensive Care Safety Scale
Yasemin ALTINBAŞ, Özlem SOYER ER, Meryem Yavuz van GİERSBERGEN

198. Transplantasyonda Koruma Solüsyonlarına Eklenen P-Coumaric Asit ve Ellagic Asit Etkinliği

Sayfa *Efficiency of P-Coumaric Acid and Ellagic Acid Added to Preservation Solutions in Transplantation*

Fatih Mehmet YAZAR, Aykut URFALIOGLU, Omer Faruk BORAN, Yasir BAHAR, Hasan DAGLI, Mehmet GUL, Fatma INANÇ TOLUN, Ertan BULBULOGLU

208. Dumansız Tütünün Ön Segment Parametreleri Üzerindeki Akut ve Kronik Etkisinin Değerlendirilmesi

Sayfa *Evaluation of the Acute and Chronic Effect of Smokeless Tobacco on Anterior Segment Parameters*

Abdullah BEYOGLU, Yalcin KARAKUCUK, Aysegul COMEZ, Ali MESEN

214. Tiroid Cerrahisinde Oksitlenmiş Selüloz Kullanımının Postoperatif Hipokalsemi Üzerine Etkisi

Sayfa *The Effect of Oxidized Cellulose Use on Calcium Metabolism for Haemostatic Procedures in Thyroid Surgery*

Mehmet Fatih EKICI, Sezgin ZEREN, Ali Cihat YILDIRIM, Faik YAYLAK, Ozlem ARIK, Ugur DEVECI, Cem ALGIN

219. Asemptomatik Kadınlarda Vajinal ve Rektal Laktobasillerin Tespiti ve İlişkilerinin Belirlenmesi

Sayfa *Detection of Vaginal and Rectal Lactobacilli in Asymptomatic Women and Determination of Relationships*

Suna KIZILYILDIRIM, Fatih KÖKSAL

226. Viral Üst Solunum Yolu İnfeksiyonu Geçiren Çocuklarda C-Reaktif Protein Düzeyinin ve Nötrofil/Lenfosit Oranının Araştırılması

Sayfa *The Investigation of C-Reactive Protein Levels and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Children With Viral Upper Respiratory Tract Infection*

Tolga TURAN, Alper AKAY, Ahmet KAPAR, Sema YILMAZ

231. Psephellus pyrrhoblepharus Ekstrelerinin Sitotoksik Aktivitesi

Sayfa *Potential Cytotoxic Activity of Psephellus pyrrhoblepharus Extracts*

Pelin TAŞTAN, Güliz ARMAĞAN, Taner DAĞCI, Bijen KIVÇAK

236. Hindistan Cevizi Yağının Travmatik Beyin Hasarı Olan Farelerde Nöroprotektif Etkisi

Sayfa *The neuroprotective effect of Coconut Oil in mice with Traumatic Brain Injury*

Seyda CANKAYA, Mehmet Yalcinn GUNAL, Mustafa Caglar BEKER, Ahmet Burak CAGLAYAN, Ekrem Musa OZDEMIR, Ozlem SAATCI, Baris CANKAYA, Burak YULUG

241. Beclin 1, P53 Mutasyonu, Ki-67 Proliferasyon İndeksi, Tümör Nekrozu ve Mikrovasküler İnvazyonun Böbrek Hücreli Karsinomlarda Prognoz Üzerindeki Etkisi ve Bunların Bilinen Prognostik Parametrelerle İlişkisi

Sayfa *The Effect Of Beclin 1, P53 Mutation, Ki-67 Proliferation Index, Tumor Necrosis and Microvascular Invasion On Prognosis In Renal Cell Carcinomas and Their Relationship With Known Prognostic Parameters*

Ilke Evrim SECINTI, Egemen AKINCIOGLU, Olcay KANDEMİR

251. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servisine Ocak 2013-Haziran 2017 Yılları Arasında Zehirlenme Nedeniyle Başvuran Hastaların Demografik Olarak İncelenmesi

Sayfa *Demographic Evaluation of Patients Admitted to the Pediatric Emergency Department of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine Between January 2013 and June 2017 due to Poisoning*

Mehmet Mustafa ÖZASLAN, Fatih TEMİZ, Can ACIPAYAM, Behiye Nurten SERİNGEÇ AKKEÇECİ, Tahir DALKIRAN

257. Annelerin Çocuklarının Sağlıklı Beslenme Alışkanlıkları Edinmesi Konusundaki Farkındalığının Değerlendirilmesi

Sayfa *An Evaluation of Awareness of Mothers About Having Their Children to Acquire Healthy Nutrition Habits*

Fatma Ilknur VAROL, Burcu KAYHAN TETİK, Cemil COLAK

263. Sezaryen Sırasında Mesane Flebi İhmalinin Postpartum Klinik Değerlendirmesi

Sayfa *Postpartum Clinical Evaluation of Omission of Bladder Flap During Cesarean Section*

Asiye UZUN, Emrah AYDIN, Fatma ERSAN, Adeviye ELÇİ ATILGAN, Şükriye Leyla ALTUNTAŞ

267. | **Alerjen Spesifik İmmünoterapi: Etkinliği ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkileri**

Sayfa

Allergen Specific Immunotherapy: Efficacy and Effects on Quality of Life

Atike Pınar ERDOĞAN, Zeynep Peker KOÇ, Aytül Zerrin SİN

273. | **Üriner Sistem Semptomları Olan Multipl Sklerozlu Hastalarda Üriner Sinir Büyüme Faktörü Düzeyleri**

Sayfa

Urinary Nerve Growth Factor Levels in Multiple Sclerosis Patients with Urinary System Symptoms

Muhammed SEYİTHANOĞLU, Yılmaz INANC, Songül BAVLI

279. | **Hipertiroidili Hastalarda Tedavinin Beyin Natriüretik Peptid Düzeyine Etkisi**

Sayfa

The Effect of Treatment on Brain Natriuretic Peptide Levels in Patients with Hyperthyroidism

Zühal KARACA KARAGÖZ, İbrahim ŞAHİN, Burhan Hakan KANAT, Feyzi KURT

Olgu Sunumları (Case Reports)

285. | **Nadir Görülen Bir Paraneoplastik Sendrom: Sweet Sendromu**

Sayfa

A Rare Paraneoplastic Syndrome: Sweet Syndrome

Dilek GÜNEY, Mehtap ŞAHİN

290. | **İnme Sonrası Erken Dönem Epileptik Nöbet Geçiren Bir Olgunun Kolcaba'nın Konfor Kuramına Göre Değerlendirilmesi**

Sayfa

Evaluation of a Patient With Epileptic Seizure Who Returned Early After a Stroke According to the Comfort Theory of Kolcaba

Türkan ÇALIŞKAN, Ayfer KARADAKOVAN

296. | **Spinal Metastazlı Kranial Glioblastoma Multiforme Olgusu**

Sayfa

A Case of Cranial Glioblastoma Multiforme with Spinal Metastasis

Feryal KARACA, Selahattin MENTES, Ali ARSLAN, Oguzhan KESEN, Gökay CEYRAN, Timucin CIL

301. | **Ameloblastik Fibrosarkom: Nadir Bir Olgu Sunumu**

Sayfa

Ameloblastic fibrosarcoma: A Rare Case Report

İrfan KARA, Sedat ÇAĞLI, Serap DOĞAN, Kemal DENİZ, Yusuf Nuri KABA

Akut Pankreatitin Şiddetini Öngörmeye Yatak Başı Akut Pankreatit Şiddet İndeks Skoru ile Apache II Skorunun Karşılaştırılması

Comparison of Bedside Acute Pancreatitis Severity Index Score with Apache II Score in Predicting the Severity of Acute Pancreatitis

Sevcan Alkan KAYAOĞLU, Mehmet Ali UZUN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Akut pankreatit pankreasın akut inflamatuvar bir hastalığıdır. Hastaların çoğunda hafif seyrederken, yaklaşık %10-20'sinde şiddetli seyredip ciddi morbidite ve mortalite riski taşır. Şiddetli akut pankreatit hastalarının, uygun merkezlerde ve gereğinde yoğun bakım ünitelerinde yapılan erken agresif tedavisi ile morbidite ve mortalite düşürülebilmekte olup akut pankreatit şiddetini erken ve güvenilir bir şekilde ön görebilmek önemlidir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada, akut pankreatit şiddetini öngörmeye BISAP (bedside index for severity) skoru ile APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score at admission) skorunun karşılaştırılması amaçlandı. Bu amaçla mart 2015 - temmuz 2016 arasında tedavi ettiğimiz 86 akut pankreatit hastası çalışmaya alındı. Hastaların ortalama yaşı 52,33 olup 48'i (%55,8) kadındı. Revize Atlanta kriterlerine göre 58 (%67,4) hastada hafif, 20 (%23,3) hastada orta şiddette ve 8 (%9,3) hastada şiddetli pankreatit saptandı. Şiddetli akut pankreatit olan bir hasta eksitus oldu. Genel mortalite %1,16 ve şiddetli akut pankreatit için mortalite %12,5 idi.

Bulgular: Hastalar başvuruda, 24. saat ve 48. saatte APACHE II ve BISAP skorlaması ile değerlendirildi. BISAP skorlamasında ≥ 2 olan 11 (%12,8) hastanın 5'i (%45,45) şiddetli akut pankreatit, 5'i orta şiddette akut pankreatit ve 1'i (%9,09) hafif akut pankreatit idi. Başvuruda BISAP skoru < 2 olan 75 hastanın ise sadece 3'ünde (%4) şiddetli akut pankreatit saptandı. Başvuruda APACHE II skoru ≥ 8 olan 9 (%10,5) hastanın 6'sı (%66,7) şiddetli akut pankreatit, 3'ü ise orta şiddette akut pankreatit idi. Skoru < 8 olan 77 hastanın ise sadece 3'ünde (%2,6) şiddetli akut pankreatit saptandı. 24. ve 48. saat APACHE II skoru ≥ 8 olan 4 hastanın (%4,7) tamamı şiddetli akut pankreatit idi. Şiddetli akut pankreatit gelişmesinin BISAP ile öngörülmesinde duyarlılık %62,50; özgüllük %92,31; pozitif prediktif değer %45,45 ve negatif prediktif değer %96 olarak saptandı. Şiddetli akut pankreatit gelişmesinin APACHE II ile öngörülmesinde; başvurudaki APACHE II için duyarlılık %75; özgüllük %96,15; pozitif prediktif değer %66,67 ve negatif prediktif değer %97,40 iken 24. saat ve 48. saat APACHE II için duyarlılık %50; özgüllük %100; pozitif prediktif değer %100 ve negatif prediktif değer %95,12 olarak saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda akut pankreatitin şiddetini öngörmeye BISAP skorlaması ile gerek başvuruda gerekse 24. ve 48. saat APACHE II skorlamaları arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Etkinlikleri değerlendirildiğinde de benzer doğrulukta oldukları görüldü. Sonuç olarak; BISAP skorlamasının akut pankreatit şiddetini öngörmeye, uygulaması zor ve karmaşık bir yöntem olan APACHE II skorlaması yerine daha kolay ve basit bir yöntem olarak uygulanabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Pankreatit, Ağır pankreatit, APACHE, BISAP

Abstract

Objective: Acute pancreatitis is an inflammatory disease of the pancreas. Although it has a mild course in the majority of cases, it causes severe symptoms and carries a serious morbidity and mortality risk in 10-20% of patients. Fortunately, mortality and morbidity of severe acute pancreatitis cases can be reduced by early aggressive treatment at appropriate centers and at intensive care units whenever necessary. To achieve that goal, it is of utmost importance to reliably predict acute pancreatitis severity early in the course.

Material and Methods: In the present study it was aimed to compare the predictive abilities of BISAP (bedside index for severity) in acute pancreatitis and APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score at admission), scores for acute pancreatitis severity. For this purpose, we enrolled 86 acute pancreatitis patients treated between March 2015 and July 2016. The study population had a mean age of 52.33 years, and 48 (55.8%) patients were women. According to the revised Atlanta criteria, 58 patients (67.4%) had mild acute pancreatitis, 20 (23.3%) had moderately severe acute pancreatitis, and 8 (9.3%) had severe acute pancreatitis. One patient with severe acute pancreatitis died. The overall mortality was 1.16%, and the mortality rate associated with severe acute pancreatitis was 12.5%.

Results: The patients were evaluated with the APACHE II at 24 hours, and at 48 hours; BISAP scoring was used within 48 hours. Five (45.45%) of 11 (12.8%) patients with a BISAP score of ≥ 2 had severe acute pancreatitis, 5 had moderately severe acute pancreatitis, and 1 (9.09%) had mild acute pancreatitis. Only 3 (4%) of 75 patients with a BISAP score of < 2 had severe acute pancreatitis. Six (66.7%) of 9 (10.5%) patients with an admission APACHE II score of ≥ 8 had severe acute pancreatitis and 3 had moderately severe acute pancreatitis. Of 77 patients with a score of < 8 , only 3 (2.6%) had severe acute pancreatitis. All of 4 (4.7%) patients with 24- and 48-hour APACHE II scores of ≥ 8 had severe acute pancreatitis. BISAP had a sensitivity of 62.5%, specificity of 92.31%, positive predictive value of 45.45%, and negative predictive value of 96% for severe acute pancreatitis. The corresponding figures for the admission APACHE II score were 75%, 96.15%, 66.67%, and 97.40%, respectively. At 24 and 48 hours, APACHE II score had a sensitivity of 50%, specificity of 100%, positive predictive value of 100%, and negative predictive value of 95.12%.

Conclusion: A statistically significant positive correlation was found between the BISAP score and admission, 24-hour, and 48-hour APACHE II score. Both scoring systems also had similar effectiveness. In conclusion, we believe that the BISAP scoring system may be utilized as a simpler and easier-to-use method than the more complex and difficult-to-use APACHE II scoring system for the prediction of acute pancreatitis severity.

Keywords: Pancreatitis, Acute pancreatitis, APACHE, BISAP

Yazışma Adresi: Sevcan Alkan KAYAOĞLU, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü, İstanbul, Türkiye, Telefon: +90- 536-9580595

Mail: sevcanalkan82@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-3943-6616, 0000-0003-2823-6034

Geliş tarihi: 10.12.2020

Kabul tarihi: 14.03.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.813958

GİRİŞ

Akut pankreatit (AP) pankreasın akut inflamatuvar bir hastalığıdır ve hastaların çoğunda hafif seyredip 3-5 gün içinde iyileşirken, hastaların yaklaşık %10-20'sinde ise şiddetli seyredip ciddi morbidite ve mortalite riski taşır. Şiddetli AP hastalarının, uygun merkezlerde ve gereğinde yoğun bakım ünitelerinde yapılan erken agresif tedavisi ile morbidite ve mortalite düşürülebilmektedir. Bu nedenle AP şiddetini erken ve güvenilir bir şekilde ön görebilmek çok önemlidir (1,2).

AP hastalarında, hastalığın şiddetini ve prognozunu öngörebilmek amacıyla yetmişlerden itibaren birçok multifaktöryel skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bunların en bilinenlerinden biri Ranson sistemidir (2,3). Skorlamanın tamamlanması için 48 saat gerekmesi, tekrarlanamaz oluşu ve güvenilirliği hakkındaki kuşku Ranson sisteminin avantajlarıdır. Joon Hyun Cho ve arkadaşlarının çalışmasında, Ranson sisteminin özgülüğünün ve pozitif prediktif değerinin düşük (sırasıyla %44,4 ve %18,8), yanlış pozitifliğinin yüksek olduğu ve Ranson skoruna göre şiddetli AP olduğu öngörülen hastaların yaklaşık %80'inin gerçek şiddetli AP olmadığı gösterildi (2). Bugün için, klinik araştırmalarda en sık kullanılan skorlama sistemi ise APACHE II'dir. APACHE skorlaması ilk kez 1981 yılında Knaus ve arkadaşları tarafından ortaya konmuş olup değerlendirilen parametrelerin kısmen azaltılması ile 1985 yılında APACHE II tanımlanmıştır (4,5). Esas olarak yoğun bakım ünitelerindeki ağır hastalar için kullanılan bu sistemin AP hastaları için kullanılması ilk kez 1989 yılında rapor edilmiştir (6). AP hastalarında APACHE II skoru <8 olduğunda mortalite %4'den daha az iken, skor \geq 8 olduğunda mortalite %11-18 olarak bulunmuştur (7,8). APACHE II skorlamasının en önemli üstünlüğü hastanın başvurusundan itibaren tedavi süresince uygulanabilir oluşudur. Ancak bu yöntem ile skorun hesaplanmasında kullanılan parametreler oldukça fazla olup birçoğu ancak yoğun bakım şartlarında sağlanabilmektedir. Klinik çalışmalar haricinde standart serviste yatan hastalara uygulanması çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Uygulamadaki bu zorluk ve hesaplamadaki karmaşıklık nedeniyle, araştırmacılar, uygulaması daha kolay ve basit yöntemlerin arayışına girmişlerdir. Bu süreçte Wu ve arkadaşları geniş bir retrospektif analiz ile geliştirdikleri ve etkinliğini doğruladıkları BISAP skorlama sistemini önerdiler (9). BISAP skorlama sistemi başvurudan sonraki ilk 24 saat içinde uygulanmakta ve her biri bir puan değerinde olan beş parametre (BUN, mental durumda bozulma, SIRS, yaş ve plevral efüzyon) değerlendirilmektedir. BISAP skorlama sisteminin en önemli özelliği erken ve kolay uygulanabilirliği olup, prospektif ve retrospektif çalışmalar ile APACHE II skorlamasına eşit doğruluk oranına sahip olduğu rapor edilmiştir (2,9,10). Bu raporlar ile BISAP skorlamasının, farklı merkezlerde ve farklı popülasyonlarda test edilmesi gerektiğini düşünerek bu çalışmamızı planladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamıza Mart 2015 ile Temmuz 2016 tarihleri arasında merkezimizde tedavi edilen 86 AP tanılı hasta alın-

mış olup, hastaneye başvurusunda gecikme (>24 saat) olan hastalar ile kronik pankreatit tanılı hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan etik kurul onayı gerekli görülmedi. AP tanısı, üç tanı kriterinden (karın ağrısı, serum lipaz veya amilaz seviyelerinde üç kat ya da daha fazla yükseklik ve karakteristik radyolojik bulgu) en az ikisinin varlığı ile konuldu. Hastalar güncel standart tıbbi bilgiler doğrultusunda tedavi edilerek, demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar değerleri, radyolojik görüntüleme bulguları, klinik seyirleri ve mortalite kaydedildi. Hastalar, Revize Atlanta Kriterlerine (1) göre değerlendirilerek AP şiddeti saptandı. Buna göre, organ yetmezliği ve lokal ya da sistemik komplikasyonları olmayanlar hafif AP; 48 saat içinde düzelen geçici organ yetmezliği ve/veya lokal ya da sistemik komplikasyonları olanlar orta şiddette AP ve 48 saat içinde düzelmeyen, devam eden organ yetmezliği olanlar ise şiddetli AP olarak değerlendirildi. Organ yetmezliğinin saptanmasında Modifiye Marshall Organ Disfonksiyon Skorlaması kullanıldı. Lokal komplikasyonlar olarak, Revize Atlanta Kriterlerinde tanımlanan akut peripankreatik sıvı koleksiyonları, pankreatik pseudokist, akut nekrotik koleksiyon, iyi sınırlı duvarlı nekroz (Walled-off Nekroz), mide çıkış disfonksiyonu, splenik ve portal ven trombozu ile kolonik nekroz kabul edildi. Sistemik komplikasyonlar olarak yine Revize Atlanta Kriterlerinde tanımlanan zeminde mevcut kronik hastalıkların AP nedeniyle alevlenmesi tanımı kullanıldı.

Hastalarda AP şiddetini ve prognozunu tahmin etmek için başvuruda, 24. saat ve 48. saatte APACHE II (Tablo 1) ve ilk 24 saatte BISAP (Tablo 2) skorları hesaplanarak kaydedildi. APACHE II ve BISAP skorunun hesabında kullanılmak üzere, hastaların Glasgow Koma Skalasına ve Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) tanısına yönelik değerlendirilmeleri yapılarak kaydedildi. Hastaların Revize Atlanta kriterlerine göre saptanan AP şiddetini ve mortalitesini öngörebilmede, APACHE II ve BISAP skorlama sistemlerinin etkinliği karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, sıklık ve oran) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher Freeman Halton test; ODDS Ratio risk oranları, tanı tarama testleri (özellik, duyarlılık vb), ROC curve analizi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

SONUÇLAR

Çalışmamıza dahil edilen 86 hastanın ortalama yaşı 52,33 (21-76) olup 48'i (%55,8) kadın, 38'i (%44,2) erkektir. Hastaların başvurudaki şikayetleri incelendiğinde; karın ağrısı şikayeti hastaların tamamında mevcut olup, bulantı - kusma şikayeti 48 (%55,81) hastada ve dispne 2 (%2,32) hastada

saptandı. Fizik muayene bulgusu olarak; hastaların tamamında hafif ya da şiddetli epigastrik hassasiyet, 15 (%17,44) hastada sarılık ve 12 (%13,95) hastada distansiyon saptandı.

AP şiddetinin Revize Atlanta kriterlerine göre değerlendirilmesinde; 58 (%67,4) hastada hafif AP, 20 (%23,3) hastada orta şiddette AP ve 8 (%9,3) hastada şiddetli AP saptandı.

Tüm hastalar hastanemizde yatırılarak tedavi edilmiş olup ortalama hastanede yatış süresi 6,96 (2)'dir. Hastaların klinik gerekliliklerine göre yapılan tedavileri 85 hastada başarılı olurken bir hastada multipl organ yetmezliği tablosunda eksitus oldu ve mortalite %1,16 olarak bulundu. Mortalite AP şiddetine göre değerlendirildiğinde hafif ve orta şiddette AP'de mortalite görülmezken, şiddetli AP'de %12,5 olarak hesaplandı.

Hastaların AP şiddetini ve prognozunu tahmin etmek için ilk 24 saatte yapılan BISAP değerlendirilmesinde skor, 47 (%54,7) hastada 0, 28 (%32,6) hastada 1 ve 11 (%12,8) hastada ≥ 2 olarak bulundu. Hastaların başvuruda hesaplanan ortalama APACHE II skoru 3,44 olup 9 (%10,5) hastada skor ≥ 8 olarak bulundu. 24. saatte hesaplanan ortalama APACHE II skoru 3,26 olup 4 (%4,7) hastada skor ≥ 8 olarak bulunurken, 48. saatte hesaplanan ortalama APACHE II skoru 3,14 olup 4 (%4,7) hastada skor ≥ 8 olarak bulundu.

AP şiddetine göre BISAP skor dağılımı değerlendirildiğinde, hafif AP hastalarının 43'ü (%74,1) 0 Skor, 14'ü (%24,1) 1 Skor ve 1'i (%1,7) 2 Skor; orta şiddette AP hastalarının 4'ü (%20) 0 Skor, 11'i (%55) 1 Skor, 4'ü (%20) 2 Skor ve 1'i (%5) 3 skor; şiddetli AP hastalarının 3'ü (%37,5) 1 Skor, 3'ü (%37,5) 2 Skor ve 2'si (%25) 3 skor olarak bulundu.

BISAP skorları ile başvurudaki APACHE II skorları arasında pozitif yönde %70,3 düzeyinde anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,703$; $p<0,01$). BISAP skoru 1 olanların %10,7'si ($n=3$) ve BISAP skoru ≥ 2 olanların %54,5'i ($n=6$) başvurudaki APACHE II skoru ≥ 8 saptanmıştır.

BISAP skorları ile 24. saat APACHE II skorları arasında pozitif yönde %77,9 düzeyinde anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,779$; $p<0,01$). BISAP skoru 1 olanların %3,6'sı ($n=1$) ve BISAP skoru ≥ 2 olanların %27,3'ü ($n=3$) 24. saat APACHE II skoru ≥ 8 saptanmıştır.

BISAP skorları ile 48. saat APACHE II skorları arasında pozitif yönde %76,3 düzeyinde anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,763$; $p<0,01$). BISAP skoru 1 olanların %3,6'sı ($n=1$) ve BISAP skoru ≥ 2 olanların %27,3'ü ($n=3$) 48. saat APACHE II skoru ≥ 8 saptanmıştır (**Tablo 3**).

Revize Atlanta kriterlerine göre şiddetli AP hastalarını belirlemede, başvurudaki APACHE II skoru için elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %89,1 standart hatası %6 olarak saptanırken; 24. saat APACHE II skoru için bu oran %89,7 standart hata %5,3; 48. saat APACHE II skoru için %94,3 standart hata %4,4 ve BISAP skoru ≥ 2 için elde edilen alan %88,7 standart hata %4,7 olarak saptanmıştır (**Şekil 1**).

BISAP skoru ≥ 2 olanlarda şiddetli AP saptanma oranları %45,5 olarak saptanmış olup, ODDS ratiosu 20 (%95

CI:3,81-104,76) kat fazladır. Başvurudaki APACHE II skoru ≥ 8 olanlarda şiddetli AP oranı %66,7 olarak saptanmış olup ODDS riski 75 (10,43-539,41) olarak saptanmıştır. 24. saat ve 48. saat APACHE II skoru ≥ 8 olanlarda şiddetli AP oranı %100 olarak saptanmış olup ODDS riski hesaplanamamaktadır (**Tablo 4**).

Şiddetli AP gelişmesinin BISAP skoru ≥ 2 olması ile öngörülmesinde duyarlılık %62,50; özgüllük % 92,31; pozitif prediktif değer %45,45 ve negatif prediktif değer %96 olarak saptanmıştır. Şiddetli AP gelişmesinin başvurudaki APACHE II skoru ≥ 8 olması ile öngörülmesinde duyarlılık %75; özgüllük % 96,15; pozitif prediktif değer %66,67 ve negatif prediktif değer %97,40 olarak saptanmıştır. Şiddetli AP gelişmesinin 24. saat ve 48. saat APACHE II skoru ≥ 8 olması ile öngörülmesinde ise duyarlılık %50; özgüllük % 100; pozitif prediktif değer %100 ve negatif prediktif değer %95,12 olarak saptanmıştır (**Tablo 5**).

TARTIŞMA

BISAP skorlamasında şiddetli AP'i öngörebilmek için kullanılan sınır değerler farklı çalışmalarda 1,2 veya 3 olarak ele alınmıştır (2,10,11,12). Biz çalışmamızda, şiddetli AP tanımlamasında bizim gibi Revize Atlanta kriterlerini kullanan Cho ve arkadaşlarının (2) kullandığı sınır değeri (≥ 2) kullandık. Değerlendirilen 86 AP hastasının 11'inde (%12,8) BISAP skoru ≥ 2 bulundu. Bu 11 hastadan; 5 hastada (%45,45) şiddetli AP, 5 hastada orta şiddette AP ve 1 hastada (%9,09) hafif AP saptandı. Çalışmanın mortalite gelişen tek hastası, bu gruptaki şiddetli AP hastası olup BISAP skoru 3 idi. BISAP skoru < 2 olan 75 hastadan ise sadece 3 hastada (%4) şiddetli AP saptanırken hiç birinde mortalite gözlenmedi.

Klavuzlarda, başvuru sırasında şiddetli AP'i hafif AP'ten ayırmada en faydalı yöntem olarak APACHE II skorlaması önerilmekte olup ilk üç gün boyunca uygulanması tavsiye edilmektedir (2). Bizim çalışmamızda da hastalar BISAP skorlaması ile karşılaştırılmak üzere, gerek başvuruda gerekse 24. ve 48. saatlerde APACHE II skorlaması ile değerlendirildi. Başvuruda 86 hastanın 9'unda (%10,5) skor ≥ 8 bulundu. Bu 9 hastadan, 6 hastada (%66,7) şiddetli AP, 3 hastada ise orta şiddette AP saptanırken, Skoru < 8 olan 77 hastanın sadece 3'ünde (%2,6) şiddetli AP saptandı. 24. ve 48. saat değerlendirilmelerinde skor ≥ 8 olan 4 hasta (%4,7) saptanabildi ve bunların tamamında şiddetli AP gelişti. Bu durumda pozitif prediktif değer, 24. ve 48. saat için 100 olmakla birlikte şiddetli AP gelişen diğer 4 hasta 24. ve 48. saat skorlamalarında öngörülemedi ve duyarlılık düşük (%50) bulundu. Çalışmada mortalite gelişen tek hastanın APACHE II skorlaması açısından değerlendirilmesinde; şiddetli AP grubunda olduğu, başvuruda, 24. ve 48. saat skorlamalarında skorun sırasıyla 12, 19 ve 15 bulunduğu ve başvurudaki öngörü ile çelişmediği görülmektedir.

Çalışmamızda AP'in şiddetini öngörmeye BISAP skorlaması ile gerek başvuruda gerekse 24. ve 48. saat APACHE II skorlamaları arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Etkinlikleri değerlendirildiğinde benzer doğru-

Tablo 1. APACHE II skorlama sistemi

Akut Fizyolojik Skor									
	Yüksek anormal aralık				Düşük anormal aralık				
Fizyolojik değişkenler	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Rektal ısı (°C)	≥41	40.9-39		38.9- 38.5	38.4-36	35.9-34	33.9-32	31.9-30	≤29.9
Ort. Arter basıncı	≥160	159-130	129-110		109-70		69-50		≤49
Kalp hızı	≥180	179-140	139-110		109-70		69-55	54-40	≤39
Solunum hızı	≥50	49-35		34-25	24-12	11-10	9-6		≤5
Fi O ₂ ≥0.5 ise alveolar arterial gradient	≥500	499-350	349-200		<200				
Fi O ₂ <0.5 ise PaO ₂					>70	70-61		60-55	<55
Arteriyel pH	≥7.7	7.69-7.6		7.59-7.5	7.49-7.33		7.32-7.25	7.24-7.15	<7.15
Venöz HCO ₃ (arter kan gazı yoksa)	≥52	51.9-41		40.9-32	31.9-22		21.9-18	17.9-15	<15
Na	≥180	179-160	159-155	154-150	149-130		129-120	119-111	≤110
K	≥7	6.9-6		5.9-5.5	5.4-3.5	3.4-3	2.9-2.5		<2.5
Kreatinin (akut renal yetmezlikte skor 2 ile çarpılır)	≥3.5	3.4-2		1.9-1.5	1.4-0.6		<0.6		
Hematokrit (%)	≥60		59.9-50	49.9-46	45.9-30		29.9-20		<20
Lökosit (10 ³)	≥40		39.9-20	19.9-15	14.9-3		2.9-1		<1
Glasgow koma skoru	15-Glasgow Koma skoru= Bu alanın skorunu oluşturur								
A: Total Fizyolojik Skor :									

Tablo 2. Yatak başı Akut Pankreatit Şiddet İndeksi (BISAP)

BUN > 25	(1 puan)
Glasgow koma skorunun < 15 olduğu anormal mental durum	(1 puan)
SIRS varlığı	(1 puan)
Yaş > 60	(1 puan)
Plevral efüzyon (Görüntüleme çalışmalarında)	(1 puan)

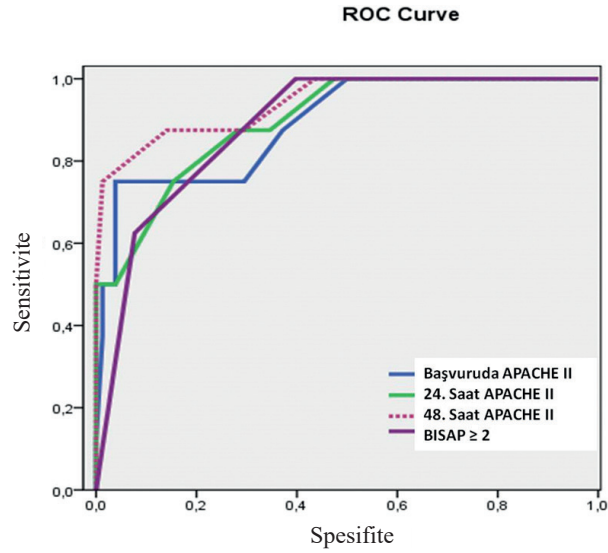
Tablo 3. BISAP Skoru ile APACHE II Skorunun ≥ 8 olmasının Karşılaştırması

		BISAP n (%)			r	p value
		0	1	≥2		
Başvuruda APACHE II	≥ 8	0 (0)	3 (10,7)	6 (54,5)	0,703	0,001**
24. saat APACHE II	≥ 8	0 (0)	1 (3,6)	3 (27,3)	0,779	0,002**
48. saat APACHE II	≥ 8	0 (0)	1 (3,6)	3 (27,3)	0,763	0,004**
aFisher Freeman Halton Test		r: Spearman's Korelasyon Katsayısı			**p<0,05	

lukta oldukları görülmektedir (Tablo 4). Bu durum literatür ile uyumlu olup, Cho ve arkadaşları (2) ile Wilson ve arkadaşlarının (13) çalışmalarındaki sonuçlar bizim çalışmamız ile benzerdir.

Çalışmamızda 24. ve 48. saat APACHE II değerlendirmelerinde, başvurudaki değerlendirmeye göre özgüllük ve pozitif prediktif değerler yükseldiği ancak duyarlılığın biraz şekilde düştüğü görüldü. APACHE II skorlamasının 48.

saatte daha doğru sonuçlar verdiğini rapor eden çalışmalar olmakla birlikte (14,15,16), bizim bulgularımızı destekleyen yayınlar da vardır (2). Wilson ve arkadaşları (13) ise "Peak APACHE II" skorunu tanımlayarak ilk üç gün hesaplanan skorlardan en yüksek olanının kabul edilmesi ile daha doğru sonuçlar aldıklarını bildirmiştir. Vasudevan ve arkadaşlarının yaptığı toplam 343 hastada yapılan çalışmada, akut şiddetli pankreatitli 170 (%49,6) hasta bulundu. Mortalite oranı



Şekil 1. Şiddetli AP için elde edilen ROC eğrisi

Tablo 4. Şiddetli AP olgularının saptanmasında BISAP ve APACHE II skorlamalarının etkileri

	Tüm olgular		Şiddetli AP	
	n	%	n	%
BISAP				
≤1	75	87,2	4	4,0
≥ 2	11	12,8	5	45,5
OR (%95 CI)			20,0	(3,81-104,76)
Başvuruda APACHE II				
≤7	77	89,5	2	2,6
≥8	9	10,5	6	66,7
OR (%95 CI)			75,0	(10,43-539,41)
24. saat APACHE II				
≤7	82	95,3	4	4,9
≥8	4	4,7	4	100
OR (%95 CI)			-	
48. saat APACHE II				
≤7	82	95,3	4	4,9
≥8	4	4,7	4	100
OR (%95 CI)			-	

Tablo 5. Şiddetli AP tanısında BISAP ve APACHE II için Duyarlılık

	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif pred. değer	Negatif pred. değer	Doğruluk
BISAP	62,50	92,31	45,45	96,00	89,53
Başvuruda APACHE II	75,00	96,15	66,67	97,40	94,19
24. saat APACHE II	50,00	100,00	100,00	95,12	95,35
48. saat APACHE II	50,00	100,00	100,00	95,12	95,35

%18 idi. APACHE II skoru en az 7, AP şiddeti için BISAP en az 2 değeri alındı. Sonuçta hem BISAP hem de APACHE II, sonucu tahmin etmede karşılaştırılabilir, ancak BISAP; bizim çalışmamızla benzer olarak sonuçları tahmin etmede daha sağlam bir puanlama sistemidir (17).

Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Ranson ve APACHE II skorunu hesaplamının zahmetli olduğu ve bu skorlar ağır hastalığı gösterdiğinde hastanın durumunun zaten aşık olduğu belirtilerek, BISAP ve SOFA(Sequenti- al Organ Failure Assessment Score) Skorununun daha kolay

uygulanabilir olması nedeniyle daha iyi performans gösterdiği vurgulanmıştır. Ancak çalışmada sonuçta; çalışmamızla benzer olarak BISAP'ın ağır pankreatit hastalarını saptamada tek değerli öngörü olduğu kanaatine varıp, SOFA' nın AP' de uygulanmasına ilişkin sınırlı sayıda çalışma yapıldığından daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (18) Çalışmamızda AP'in şiddetini öngörmeye BISAP skorlaması ile gerek başvuruda gerekse 24. ve 48. saat APACHE II skorlamaları arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Etkinlikleri değerlendirildiğinde de benzer doğrulukta oldukları görüldü.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti

Fikir / Konsept:SAK/MAU Tasarım:SAK Veri Toplama: SAK Analiz: SAK/MAU Literatür incelemesi/Makalenin yazılması: SAK KAYNAKLAR

KAYNAKLAR

1. Banks, PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG., Johnson CD, Sarr MG et al, & Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 2013. 62(1), 102-111.
2. Cho JH, Kim TN, Chung HH, Kim KH. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*.2015, 21(8), 2387-2394.
3. Wong EC, Butch AW, Rosenblum JL. The clinical chemistry laboratory and acute pancreatitis. *Clinical Chemistry*, 1993. 39(2), 234-243.
4. Knaus WA., Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE.APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: A physiologically based classification system. *Critical Care Medicine* 1981. 9(8), 591-597.
5. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman J E. APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*. 1985. 13(10), 818-829.
6. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet (London, England)* 1989 2(8656), 201-205.
7. Larvin M. Assessment of severity and prognosis in acute pancreatitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 1997. 9(2), 122-130.
8. Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology Practice guidelines in acute pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology* 2006. 101(10), 2379-2400.
9. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell D, Li Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: A large population-based study. *Gut* 2008,57(12), 1698-1703.
10. Singh VK., Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, et al. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 2009, 104(4), 966-971.
11. Çelikkbilek M, Doğan S, Akyol, L, Zararsız G, Uruç İ, Selçuk H. Yatak başı akut pankreatit şiddet indeksinin Türk toplumunda değerlendirilmesi. *Endoskopi Gastrointestinal*, 2015. 21(1), 5-5.
12. Shabbir S, Jamal S, Khaliq T, Khan ZM. Comparison of BISAP Score with Ranson's Score in Determining the Severity of Acute Pancreatitis. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP*. 2015, 25(5), 328-331.
13. Wilson C, Heath D I, Imrie, CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: A comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *The British Journal of Surgery*.1990, 77(11), 1260-1264.
14. Yeung YP, Lam BYK, Yip AWC. APACHE system is better than Ranson system in the prediction of severity of acute pancreatitis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International: HBPD INT*, 2006. 5(2), 294-299.
15. Rahman SH, Ammori BJ, Larvin M, McMahon MJ. Increased nitric oxide excretion in patients with severe acute pancreatitis: Evidence of an endotoxin mediated inflammatory response? *Gut*. 2003, 52(2), 270-274.
16. Khan AA, Parekh D, Cho Y, Ruiz R, Selby RR, Jabbour N et al. Improved prediction of outcome in patients with severe acute pancreatitis by the APACHE II score at 48 hours after hospital admission compared with the APACHE II score at admission. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)*. 2002,137(10), 1136-1140.
17. Vasudevan S, Goswami P, Sonika U, Thakur B, Sreenivas V, Saraya, A. Comparison of Various Scoring Systems and Biochemical Markers in Predicting the Outcome in Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2018, 47(1), 65-71.
18. Zhou, H, Mei X, He X, Lan T, Guo S. Severity stratification and prognostic prediction of patients with acute pancreatitis at early phase: A retrospective study. *Medicine*. 2019, 98(16), e15275.

Yanıbaşımızdaki Tehlike: Çocuklarda Yabancı Cisim Aspirasyonu, Önleme, Tanı ve Tedavi Değerlendirmesi

The Danger Close to Home: Foreign Body Aspiration in the Children, Prevention, Diagnosis and Treatment Evaluation

Ali Erdal KARAKAYA, Ahmet Gokhan GULER, Ahmet Burak DOĞAN, Dilan ALTINTAS URAL, Serkan ARSLAN

Sütçü İmam University School of Medicine Department of Pediatric Surgery, Kahramanmaraş, Turkey

Amaç: Yabancı cisim aspirasyonu çocuklarda sık görülür ve hava yolu obstrüksiyonuna bağlı semptomlarla ilerleyerek ciddi komplikasyonlara yol açar. Bu çalışmanın amacı şüpheli yabancı cisim aspirasyonu nedeniyle bronkoskopi yapılan hastaların uygun tanı araçlarını ve tedavi prensiplerini tartışmak ve önlenabilirliğini vurgulamaktır.

Gereç ve Yöntemler: Yazarların çalıştığı iki hastanenin Çocuk Cerrahisi Kliniklerinde Ocak 2017'den Şubat 2020 tarihleri arasında, yabancı cisim aspirasyonu değerlendirilmesi için bronkoskopi yapılan hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, yabancı cisim aspirasyonu öyküsü, klinik semptomlar, akciğer grafisi bulguları, bronkoskopi bulguları, komplikasyonlar kaydedildi. Yabancı cisim aspirasyonu öyküsü, fizik muayene bulguları ve akciğer grafisi bulguları, yabancı cisim varlığını tespit için bronkoskopi öncesi en uygun tanı aracını bulmak amacıyla istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Yabancı cisim aspirasyonu şüphesi olan 102 hastaya bronkoskopi yapıldı. Hastaların% 51'inde (52/102) yabancı cisim tespit edildi. Yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,005$). Öykü ve başvuru zamanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, fizik muayene ve radyolojik bulgular açısından fark bulunmadı. Aspire edilen yabancı cisimlerin % 87'si kuruyemiş idi. Bronkoskopiye bağlı hiçbir hastada hayatı tehdit eden bir komplikasyon oluşmadı.

Sonuç: Kuruyemişler, çocukluk çağında en sık aspire edilen yabancı cisimlerdir. Hastalarda öykü, fizik muayene ve radyolojik bulguların normal olabileceği unutulmamalıdır. Önleyici tedbirler, ölümcül sonuçlar doğurabilen aspirasyon için hepsinden önemlidir. Negatif bronkoskopi oranını azaltmak için hastanın dikkatli değerlendirilmesi gerekir.

Anahtar Kelimeler: Yabancı cisim aspirasyonu, Çocuklar, Kuruyemiş,

Abstract

Objective: Foreign body aspiration (FBA) is frequently seen in children, and progresses with symptoms related to airway obstruction, leading to serious complications. The aim of this study was to discuss the diagnosis and treatment principles of patients who underwent bronchoscopy for suspected foreign body aspiration, and to emphasize its preventability.

Materials and Methods: A retrospective review was made of the records of patients who underwent bronchoscopy for evaluation of FBA in the Pediatric Surgery Clinics of two hospitals where the authors work from January 2017 to February 2020. Age, gender, history of FBA, clinical symptoms, chest radiography findings, bronchoscopy findings, complications, and outcome were recorded for each patient. A history of FBA, physical examination findings, and radiological study results were analyzed statistically to determine the most accurate diagnostic tool to differentiate cases with and without FBA.

Results: Bronchoscopy was performed in 102 patients with suspected FBA. A foreign body was detected in 51% (52/102) of the patients. No statistically significant difference was determined in respect of age and gender. There was a statistically significant difference in respect of history and time of presentation, but no difference in terms of physical examination and radiological findings. Of the foreign bodies aspirated, 87% were nuts. No life-threatening complications occurred in any patient due to bronchoscopy.

Conclusion: Nuts are the most frequently aspirated foreign bodies in childhood. History, physical examination and radiological findings may not be available for all patients. Preventive measures are important as FBA can lead to fatal consequences. Careful evaluation of the patient is necessary to reduce the negative bronchoscopy rate.

Keywords: Foreign body aspiration, Children, Nuts.

Yazışma Adresi: Ali Erdal KARAKAYA Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi ABD, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +90 5326323017, Fax: +90 344 380 10 37, Mail: dralierdal@yahoo.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-0241-7646, 0000-0003-4740-3512, 0000-0003-1544-4598, 0000-0002-1976-9122, 0000-0002-5879-4478

Geliş tarihi: 21.10.2020

Kabul tarihi: 12.04.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.896763

INTRODUCTION

Foreign body aspiration (FBA) is frequently seen in children, and progresses with symptoms related to airway obstruction, leading to serious complications such as cough, hoarseness, wheezing, and dyspnea in the early period, and atelectasis, abscess, bronchiectasia in the late period and can be potentially fatal. Therefore, it should be evaluated urgently and treated appropriately. More than half of the patients are one to three years old and FBA constitutes 7% of childhood fatal accidents (1-3). However, positive findings of current diagnostic tools such as history, auscultation, and chest x-ray are not usually specific to FBA and may occur in conditions mimicking FBA or may be absent in some cases. Due to the risks of overlooked FBA, even when there is a low level of suspicion or a doubtful history, bronchoscopy is performed for both diagnosis and treatment (1). However, if there are findings such as unilateral excessive aeration, pneumomediastinum, atelectasis, foreign body aspiration should be considered (4). The most important of all are protective measures in foreign body aspiration. Although the foreign body can be removed and treated with bronchoscopy, 1% of patients may have hypoxic sequelae or even irreversible complications with a mortal course. (5). Contrary to the general impression that bronchoscopy is a simple and safe procedure in children, devastating complications may occur even in experienced hands (1).

The aim of this study was to discuss the diagnosis and treatment principles of patients who underwent bronchoscopy for suspected foreign body aspiration, and to emphasize its preventability.

MATERIAL and METHODS

Approval for the study was granted by the Medical Faculty Clinical Research Ethics Committee. (Date, no: 18-03-2020 decision no: 04, session: 2020/06). A retrospective review was made of the records of patients who underwent bronchoscopy for evaluation of FBA in the Pediatric Surgery Clinics of two hospitals from January 2017 to February 2020. For patients with a history of FBA or who requested consultation because of suspected FBA due to recurrent lung infections, chest radiography was performed, and rigid bronchoscopy was performed to provide both diagnosis and treatment. Foreign bodies were removed with optical forceps. The age, gender, history of FBA, clinical symptoms, chest radiography findings, bronchoscopy findings, complications, and outcome were recorded for each patient. Statistical analysis was applied to the presence of a history of FBA, time of hospital presentation, physical examination findings, and radiological examination results to determine the most accurate diagnostic tool for the differentiation of patients with and without FBA.

Statistical analysis

Data obtained in the study were analyzed statistically using SPSS 17.0 software (IBM Statistics for Windows v.

17.0, IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Quantitative data were expressed as mean \pm standard deviation (SD), median, and range (maximum-minimum) values. Categorical data were expressed as number (n) and percentage (%).

RESULTS

Due to the suspicion of foreign body aspiration, a total of 102 patients underwent bronchoscopy under general anesthesia with a pediatric ventilated 0° optical telescope rigid bronchoscope (Karl Storz, GmbH Co. Tutlingen, Germany).

Foreign body was detected in 51% (52/102) of the patients. The group with FBA comprised 67.3% males and 32.7% females with a mean age of 3.16 ± 3.34 years. The group without FBA comprised 66% males and 34% females with a mean age of 2.26 ± 2.44 years. There was no difference between the groups in respect of age and gender ($p = 0.125$, $p=0.528$). The demographic variables of the patients are presented in (Table 1).

The foreign body detected in 51% (52/102) of the patients who underwent bronchoscopy was located in the right main bronchus in 54% (28/52), in the left main bronchus in 38% (20/52), and in the trachea in 8% (4/52). Signs of pulmonary infection (sero-purulent secretion, mucosal hyperemia) were seen in 16 (32%) of the 50 patients without FBA and no pathology was found in the others. Symptoms such as sudden cough and choking while eating were present in 48 (92%) of 52 patients with FBA in bronchoscopy and in 18 (36%) of those without FBA. The difference between the groups was statistically significant ($p < 0.001$).

Of the patients with FBA, 43 (83%) presented within the first 24 hours, and five (10%) patients without FBA presented within the first 24 hours and the difference between the groups was statistically significant ($p < 0.001$).

Normal physical examination findings were noted in 54% (27/50) of the patients without FBA and in 27% (14/52) of those with FBA ($p=0.008$). A foreign body was removed from the trachea immediately after a resuscitated patient (1.5 years, male) was brought to the hospital, but one day after the procedure, the patient died.

No radiological abnormality was detected on the chest x-rays of 42% (22/52) of patients with FBA and 72% (36/50) of patients without FBA ($p = 0.02$). The most common findings in patients with FBA were unilateral hyperaeration in 67% (20/30), atelectasis in 23% (7/30) and opaque foreign body in three patients, and in patients without FBA, atelectasis at 38% (5/13), pneumonic infiltration at 54% (7/13) and pleural effusion at 8% (1/13) were the most common findings. The site of the radiological findings and location of the foreign body correlated well in 90% of the patients with FBA. The chest x-ray findings were normal in all the children with tracheal foreign bodies. No computed Tomography (CT) procedure was performed for any of the patients (Table 2).

The foreign body type was nuts in 87% (45/52) of the patients (peanut, walnut, hazelnut, seeds and shells of pumpkin

Table 1. Demographic variables

Variables	Group 1	Group 2	p
	n=52	n=50	
Age	3.16±3.34	2.26±2.44	0.125
Gender(Female n,%)	17 (32.7%)	17 (34%)	0.528

Data are expressed as mean ± SD, unless otherwise noted. Categorical data are expressed as n (number). Independent T Test(Bootstrap), Pearson Chi-Square Test

Table 2. Comparison of the history of aspiration, presentation at hospital on the first day ,physical examination and radiological evaluation according to bronchoscopy findings for foreign body aspiration (FBA).

Variables	FBA + (n=52)	FBA - (n=50)	P
Family witnessing the event	48 (92%)	18 (36%)	< 0.001
Presentation at hospital on the first day (n /%)	43(83%)	5 (10%)	< 0.001
Normal physical examination findings	14 (27%)	27 (54%)	0.008
Radiological findings suggestive of FBA (n/%)	30 (58%)	14 (28%)	0.02

FBA: Foreign Body Aspiration

and sunflower). Other foreign bodies (13%) were metal hair-pin, pin, rice, and chicken meat. In two patients aged 23 days and 14 years, a wire guide and pin were removed by thoracotomy as they could not be removed by bronchoscopy. A single application of bronchoscopy was applied to all the patients, and none required bronchoscopy again. No life-threatening complications occurred in any patient due to bronchoscopy.

DISCUSSION

Although foreign body aspiration may be detected at any age, it is more common in children aged <four years with a predominance of male gender (6). At this age, children want to put everything into their mouth, and the neuromuscular mechanisms that separate the airway and esophagus have not yet matured [4]. Consistent with the literature, the cases in the current study were in a similar age range, with mean age determined as 3.16 ± 3.34 years in patients with FBA and 2.26 ± 2.44 years in those without FBA. The male/female ratio was determined as 35/17 in the group with FBA. Preventive measures should be taken especially in this age group.

Rigid bronchoscopy under general anesthesia is performed in the presence of clinical and radiological findings. Different series have reported that no foreign body could be detected with rigid bronchoscopy in 16–57% of cases when applied on suspicion of FBA and the rates of positive bronchoscopy reported in the literature range from 30% to 90% (6). The current study findings in respect of the distribution of patients with FBA (51%) and without FBA (49%) were seen to be consistent with literature.

Bronchoscopy not only exposes the child to the risks of anesthesia but may also have perioperative complications such as bronchospasm, desaturation, edema and bleeding. Therefore, Özyüksel *et al.* recommended a scoring system

to decrease the negative bronchoscopy rate and concluded that although radiological findings and physical examination were strong parameters for positive bronchoscopy, FBA history had no diagnostic benefit. In a study by Tutuncu *et al.*, cough was detected in 88% of patients and a unilateral decrease in respiratory sounds in 33% of patients (7). Sarısoy *et al.* reported a unilateral decrease in respiratory sound in 63% of the patients (8). In the current study, there was no statistically significant difference between the patients with and without FBA in respect of the physical examination and radiological findings. When examined in terms of a family member having witnessed the event, there was a witness in 92% of the cases with FBA and in 18% of those without FBA, and the difference between the groups was determined to be statistically significant. Çiftçi *et al.* strongly emphasized that if the aspiration had been witnessed and the history appears reliable, then bronchoscopy is invariably indicated on the basis of the history alone even when symptoms are minimal and imaging studies are negative. The findings of the current study also support this view.

The period between onset of the symptoms and presentation at hospital for FBA cases has been reported to be 48 hours, and even if the patient is seen in the early period, other diagnoses may be made (8-10). In the current study, the rate of admission to hospital on the first day was 83% for cases with FBA and 10% for those without FBA, and the difference was statistically significant. It can be concluded that further examinations would be beneficial to reduce the rate of negative bronchoscopy in patients who present after the first day. From the results of the current study, it was concluded that the rate of FBA presentation was high in patients presenting with acute and witnessed aspiration history.

Scientific data provides different statistics for aspirated objects (11). However, aspiration is more common on the right side because of the anatomy of the bronchial tree. Tütüncü *et al.* detected foreign bodies on the right and left side in 49% and 24% of cases, respectively (7). Özsoylu reported foreign body in the right bronchus in 53% of the patients, and in the left bronchus in 15% of the patients (12). In the current study, foreign bodies were detected in the right bronchus at the rate of 54%, in the left at 38%, and at 8% in the main bronchus.

Lung X-ray is ordered routinely before bronchoscopy in case of foreign body aspiration. Hyperaeration, unilateral and/or localized hyperlucency, shift in mediastinum and opaque foreign bodies can be seen in positive cases. Radiological findings can occur both with and without a foreign body, therefore, although radiological examination is routine in FBA, it has little value in the differential diagnosis between FBA and respiratory tract infection (1). The sensitivity and specificity of chest X-rays has been reported as 62% and 57% respectively (6). Previous reports have documented normal chest x-rays in 18% to 60% of patients with FBA (1). In the current study, X-ray findings were normal in 42% of the cases with FBA. This is also compatible with the data literature. In a study by Çiftçi *et al.*, the normal radiological findings in 12% of the cases with FBA were attributed to the fact that most of the patients presented at more than two days after the event (1). In the current study, most of the patients presented on the first day.

Some authors have suggested the use of CT in unconfirmed FBA cases (13-15). Some studies have suggested that the use of CT scans decreases the rate of negative bronchoscopies (6). In the current study, CT was not performed on any patient. A selective approach should be adopted for CT, as it should be avoided as much as possible to prevent radiation exposure and the possible development of cancer, as children are more vulnerable to radiation than adults. Furthermore, anesthesia and bronchoscopy may also be needed after detection of a foreign body. Therefore, CT scans were not preferred in this study. Virtual bronchoscopy may also be performed for diagnostic purposes. However, since the patient is exposed to a significant amount of radiation through spiral CT in virtual bronchoscopy, it should only be performed on selective eligible cases. This method should be applied to patients who do not accept bronchoscopy under general anesthesia, and those with an unclear medical history and problematic indication (16). Virtual bronchoscopy was not applied to any patient in the current study.

According to June 2014 data of the Turkish Union of Chambers and Commodity Exchanges, there are 1,289 companies for dried nuts and fruits registered in the industrial database in Turkey (17). This may give an idea about the prevalence of nut consumption. The aspirated objects are associated with the socioeconomic status of the country and age of the patient. The most common foreign bodies aspirated

include nuts (48%), fruit and vegetable particles, and toys. However, plastic materials such as small toy parts are usually aspirated by children aged > 3 years (10). Çiftçi *et al.* reported that in 75% of cases, the aspirated material was organic (1). In line with the literature, the most common foreign body aspirated was nuts (87%) in the present study. Other inorganic material was detected less in this study. Therefore, consumption of such foods should be avoided in environments with young children, and families should be educated about this issue.

Since clinical presentation, symptoms and direct X-rays were not sufficient for diagnosis, negative bronchoscopy rates have been reported in the range of 16% to 57% in the literature (18, 6). Özsoylu *et al.* detected negative bronchoscopy prevalence as 38% (12). In the present study, the negative bronchoscopy rate was 49%, which is in line with the literature. Negative bronchoscopy rates may be associated with insufficiency of the evaluation through both clinical and radiological evaluation for diagnosis in FBA cases. In order to prevent this, medical history taking, and physical examination should be performed very carefully.

The basic diagnostic and therapeutic method for FBA is bronchoscopy performed using rigid or flexible bronchoscopes. Rigid bronchoscopy is a diagnostic and therapeutic procedure with an approximate success rate of 100% in experienced hands, and a complication rate of 2% to 8% (19). Bronchospasm, edema, pneumothorax, hypoxia, and tracheobronchial injury may be observed during rigid bronchoscopy (6). Late-term complications may include granuloma, atelectasis, abscess, and fistula. However, the complication rates decrease when the procedure is performed by an experienced physician. Complications during bronchoscopy usually develop because of technical faults and inadequate indications (19). In the current study, no complications were experienced during bronchoscopy. However, in all series of FBA, the mortality rate has been reported to be 3% - 4% depending on the localization and nature of the foreign body (20,21). The mortality rate of FBA was 1% in the present study. The retrospective design and low number of patients are the most important limitations of this study. In the light of these findings, there is a need for further prospective studies with more patients to be able to clarify the diagnosis and treatment of FBA.

As a conclusion, Foreign body aspirations should be suspected when there is a history of cough with sudden onset while eating something, abnormality detected by auscultation and radiological imaging, or persistent pulmonary infections. Witnessing of the event by the family and first day presentation are important findings that support FBA. In these cases, rigid bronchoscopy is the gold standard for diagnosis and treatment. However, as some complications of FBA may be irreversible, the most important issue to be considered is the taking of preventive measures and the education of families.

Conflict of Interest and Financial Status

The authors declare that there is no conflict of interest to declare. The author(s) received no specific funding for this work.

Research Contribution Rate Statement Summary

The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript

REFERENCES

1. Çiftçi AO, Bingöl-Koloğlu M, Şenocak ME, Tanyel FC, Büyükpamukçu N. Bronchoscopy for evaluation of foreign body aspiration in children. *J Pediatr Surg.* 2003 Aug;38(8):1170-6
2. Şenkaya I, Sağdıç K, Gebitekin C, Yılmaz M, Özkan H, Cengiz M. Management of foreign body aspiration in infancy and childhood. *Turk J Ped* 1997;39:353-62.
3. Smitheringale A. Management of foreign bodies of the tracheobronchial tree. In: Pearson editor. *Thoracic surgery.* Philadelphia: Churchill Livingstone; 1995. p. 1591-9.
4. Zekeriya İ. Çocuklarda Trakeobronşial Yabancı Cisim Aspirasyonu. *Kocaeli Tıp Dergisi* 2012;2: 47-54
5. Hsu Wc, Sheen Ts, Lin Cd, Tan Ct, Yeh Th, Lee Sy. Clinical experiences of removing foreign bodies in the airway and esophagus with a rigid endoscope: a series of 3217 cases from 1970 to 1996. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 Mar;122(3):450-4
6. Özyüksel G, Arslan UE, Boybeyi, Tanyel FC, Soyer T . New scoring system to predict foreign body aspiration in children, *J Pediatr Surg* 2020; 55: 1663–1666
7. Tütüncü AÇ, Dilmen ÖK, Özcan R, Emre Ş, Köksal G, Altıntaş F et al. Çocuk hastalarda yabancı cisim aspirasyonu nedeniyle uygulanan rijid bronkoskopi sonuçlarımız. *Turk Ped Arş* 2012;47:125-9.
8. Sarısoy Ö, Liman ŞT, Aydoğan M, Topçu S, Burç K, Hatun Ş. Çocukluk çağı yabancı cisim aspirasyonları: Klinik ve radyolojik değerlendirme. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007;50:96-101
9. Chouhan M, Sharma S. Tracheobronchial Foreign Bodies: The Importance of Timely Intervention and Appropriate Collaboration. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;71:972-97
10. Jaswal A, Jana U, Maiti PK. Tracheo-bronchial foreign bodies: a retrospective study and review of literature. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;66:156-60
11. Zhijun C, Fugao Z, Niankai Z, Jingjing C. Therapeutic experience from 1428 patients with pediatric tracheobronchial foreign body. *J Pediatr Surg.* 2008;43(4):718-21.
12. Özsoylu S, Akyıldız B, Dursun A. Yabancı Cisim Aspirasyonu: 6 yıllık deneyimlerimiz. *Bozok Tıp Derg* 2017;7(3):43-6
13. Tokar B, Ozkan R, Ilhan H. Tracheobronchial foreign bodies in children: Importance of accurate history and plain chest radiography in delayed presentation. *Clin Radiol.* 2004 Jul;59(7):609-15
14. Oncel M, Sunam GS, Ceran S. Tracheobronchial aspiration of foreign bodies and rigid bronchoscopy in children. *Pediatr Int.* 2012 Aug;54(4):532-5.
15. Hitter A, Hullo E, Durand C, Righini CA. Diagnostic value of various investigations in children with suspected foreign body aspiration: review. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2011 Nov;128(5):248-52.
16. Qiu W, Wu L, Chen Z. Foreign body aspiration in children with negative multi-detector Computed Tomography results: Own experience during 2011-2018. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;124:90-93.
17. <http://www.tuksiad.org/uploads/yuklemeler/tuksiad-m-da-2014>.
18. Mahafza T, Khader Y. Aspirated tracheobronchial foreign bodies: A Jordanian experience. *Ear Nose Throat J.* 2007 Feb;86(2):107-10.
19. Erginel B, Haspulat M, Soysal FG, Özber H, Keskin E, Karlı G et al. Rigid bronchoscopy in the treatment of foreign body aspiration. *J Ist Faculty Med* 2016; 79: 3
20. Yıldırım M, Doğusoy I, Okay T, Yaşaroğlu M, Demirbağ H, Aydemir B et al. Tracheobronchial foreign bodies. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;11:228-231
21. Ludemann JP, Hughes CA, Holinger LD. Management of foreign bodies of the airway. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, eds. *General Thoracic Surgery.* Philadelphia: WB Saunders, 2000;73:853-62

Senil Katarakta Sahip Hastalarda Cerrahi Öncesi ve Cerrahi Sonrası Görme Keskinliğinin Depresyon ile İlişkisinin İncelenmesi: Çok Merkezli Çalışma

Investigation of the Relationship Between Visual Acuity and Depression Before and After Surgery in Patients with Senile Cataract: A Multicenter Study

Abdullah BEYOGLU¹, Mustafa BEYOGLU², Selma URFALIOGLU¹, Dilek KUSASLAN AVCI³, Hüseyin Avni SAHİN³, Serek TEKİN⁴

¹Sütçü İmam University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Kahramanmaraş, Turkey

²Onikişubat District Health Directorate, Department of Family Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

³Yüzüncü Yıl University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine, Van, Turkey

⁴Yüzüncü Yıl University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Van, Turkey

Özet

Amaç: Senil katarakt olan hastaların cerrahi operasyonu öncesi ve cerrahi sonrasında görme işlevine bağlı yaşam kalitesinin depresyonla ilişkisini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntemler: Bir Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı (1. Merkez) ve bir Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları (2. Merkez) birimlerine başvuran senil katarakt tanısı ile cerrahi operasyon planlanan hastalara operasyon uygulanmadan önce ve operasyondan 1 ay sonra olmak üzere Geriatric Depression Scale (GDS) uygulandı. Hastaların tüm demografik verileri ile sistemik hastalıkları, operasyon öncesinde ve sonrasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) kaydedildi. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 22.0 istatistik programı kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların 53'ü kadın (%53) ve 47'si erkekti (%47). Yaş ortalaması 68.32 ± 9.20 (50-91 yaş) idi. Operasyon öncesi EİDGK Snellen eşeline göre 0.1 ± 0.11 sıra (0.05-0.3), operasyon sonrası 0.80 ± 0.16 sıra (0.05-1.0) idi ($p < 0.05$). Operasyon öncesi GDS puan ortalaması 11.69 ± 3.80 iken operasyon sonrasında 7.56 ± 3.50 ' e düştüğü tespit edildi ($p < 0.01$). Cinsiyet, yaş ve kronik hastalık karşılaştırmasında operasyon öncesi ile operasyon sonrası GDS puan ortalamaları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. (Sırası ile, $p = 0.12 / = 0.32 / = 0.93$) Ancak eğitim düzeyi sınıflamasında gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptandı. ($p < 0.01$).

Sonuç: Postoperatif senil katarakt hastalarının görme düzeylerindeki artışa bağlı olarak yaşam kalitesi artmış ve depresyona eğilim anlamlı bir şekilde azalmıştır. Bu azalma eğitim düzeyi arttıkça daha fazla gerçekleşmektedir.

Anahtar Kelimeler: Senil katarakt, Görme işlevi, Depresyon, Geriatrik depresyon skalası

Abstract

Objective: To evaluate the relationship between quality of life associated with visual acuity and depression in patients with senile cataracts before and after surgery.

Material and Methods: The Geriatric Depression Scale (GDS) was administered preoperatively and one month after surgery to patients scheduled for surgery with a diagnosis of senile cataract in a University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology and a State Hospital ophthalmology clinic. All demographic and systemic diseases data of patients, and best corrected visual acuity (BCVA) results before and after the operation were recorded. SPSS 22.0 statistics program was used to evaluate the data. P value of less than 0.05 was considered significant.

Results: Fifty-three of the patients were female (53%) and 47 of them were male (47%). The mean age was 68.32 ± 9.20 (50-91 years old). According to the Snellen scale, preoperative BCVA was 0.1 ± 0.11 (0.05-0.3) and postoperative was 0.80 ± 0.16 (0.05-1.0) ($p < 0.05$). While the preoperative mean GDS score was 11.69 ± 3.80 , it decreased to 7.56 ± 3.50 postoperatively ($p < 0.01$). There was no significant difference between the pre-operative and postoperative GDS scores in the comparison of gender, age and chronic disease. (Respectively, $p = 0.12 / = 0.32 / = 0.93$). However, a significant difference was found between the groups in the classification of education level ($p < 0.01$).

Conclusion: The quality of life of patients with postoperative senile cataracts has increased due to the increase in vision levels and the tendency to depression has decreased significantly. This decrease occurs more and more the higher the education level.

Key words: Senile cataract, Visual function, Depression, Geriatric depression scale

Yazışma Adresi: Abdullah BEYOGLU, Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları ABD, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +9005309604594, Mail: drabeyoglu@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 000-0003-1948-7755, 0000-0003-0367-5794, 0000-0002-3709-6988, 0000-0002-5412-1030, 0000-0002-8651-3469, 0000-0002-6660-8313

Geliş tarihi: 21.09.2020

Kabul tarihi: 12.10.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.795291

INTRODUCTION

Senile cataract is one of the leading causes of vision loss in the world (1). With the increasing life expectancy and increasing elderly population, the problem of senile cataract continues increasingly (1,2). It has been reported that at the end of this year, 17.7% of the population in the USA will consist of geriatric individuals, and this rate will reach 22% in the Netherlands (3). According to literature data, it is stated that there are 5.7 million elderly individuals (7.5%) in our country, and this number will be 8.6 million (10.2%) in 2023 (3,4). This situation appears as a global public health and serious economic problem (1). Good vision is an important consideration for physical and cognitive function (1,2,5). Disruptions in vital activities may occur with the decrease in visual function in patients with cataract. The problems vary from person to person, but are related to the type and degree of cataracts (6). Disturbances in vital functions can lead to mental pathologies such as depression, especially in elderly individuals (1,2,5,7). The rate of not being able to maintain self-care, performing daily life activities, being dependent on others and living with different obstacles increases in the elderly (7,8). One of the causes of disability is vision loss. Since vision loss directly affects the independence of the individual, it can lead to feeling dependent on others, useless, decreased self-esteem, and depression (8). Cataract surgery is a highly effective treatment that can result in almost instant vision improvement (5). There are data showing that cataract surgery can contribute positively to the improvement of depressive symptoms in patients (5,8). In this study, we aimed to investigate the relation of visual impairment with depression by applying GDS questionnaire to senile cataract patients before and one month after surgery.

MATERIAL and METHODS

Our study was carried out prospectively in central 1, Department of Ophthalmology and central 2, Eye Diseases Unit. Our study was conducted in accordance with the declaration of Helsinki by obtaining permission from the local ethics committee (decision number 03 date: 07/03/2017). Our study included 100 volunteers over 50 years of age, who were admitted to both centers with low vision complaints between March 2017 and September 2017, and who were found to have senile cataract after ophthalmologic examination and were recommended surgery. Patients who had difficulties in communicating, who could not attend the control examination, who had previously undergone ocular surgery, who had cataracts under the age of 50, and had cataracts for reasons other than senile cataracts were not included in the study. GDS was chosen because it measures the psychological symptoms of depression, not somatic symptoms that might be confused with cataract-related symptoms. The data were collected by face to face interview method. This method was developed by Yesevage *et al* in 1983. The validity and reliability study of this scale for the Turkish population was conducted by Associate Professor Turan Ertan of Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Istanbul University.(test-retest con-

sistency, $r=0.77$; internal consistency $\alpha=0.92$). GDS consists of 30 questions based on self-report. It is prepared in such a way that elderly people can easily answer "yes" or "no". The scoring of the scale was as follows: 0-10 points "no depression", 11-13 points "possible depression", 14 and above points "definite depression". When the threshold value for GDS is 14 points, its specificity approaches 100%. The scores obtained by the same researchers (AB, MB, ST) were evaluated. Those who scored between 11 and 14 in the scale were considered as probable depression, and those who scored 14 and above closer to depression.

Statistical Analysis

SPSS 22.0 was used for statistical analysis. The compatibility of the data to normal distribution was evaluated using the Shapiro-Wilk test. Categorical data were analyzed using the chi-square test. In group comparisons, it was observed that the data conformed to normal distribution. For this reason, Paired-samples T test was used in the analysis of dependent data and Independent-samples T test was used in the analysis of independent groups. Continuous data were expressed as mean \pm standard deviation (SD) values and categorical data as number (n) and percentage (%). P value less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 100 patients were included in our study, with 50 patients from two centers. 53 (53%) of the patients included in the study were female and 47 (47%) were male. The mean age of the patients was 68.32 ± 9.20 (50-91 years old) (Women: 67.96 ± 9.85 years, Men: 69.05 ± 8.72 years). There was no statistically significant difference between the genders in terms of age ($p=0.82$). The mean GDS score of the individuals before the operation was 11.69 ± 3.8 and the mean GDS score after the operation was 7.56 ± 3.5 . A statistically significant difference was found in terms of GDS within the centers and in total ($p<0.01$) (Table 1). Preoperative and postoperative mean visual acuities were 0.15 ± 0.12 and 0.8 ± 0.16 , respectively. There was a statistically significant difference in visual acuity before and after surgery ($p<0.01$) (Table 1).

When the GDS results were compared in terms of age, gender and chronic diseases, there was no significant difference before and after the operation in terms of GDS change between patients aged 50-65 and older than 65 years ($p=0.32$). When the GDS results between genders were examined, there was no statistical difference between preoperative and postoperative ($p=0.123$). In the presence of chronic disease, there was no statistical difference between the change in GDS before and after the surgery ($p=0.93$). No significant difference was found in the comparisons in terms of age, gender and chronic disease. As the education level increases, a positive change is observed in the GDS score. Highly educated patients apply to the hospital earlier for treatment. In our study, there was a significant difference before and after surgery in terms of the relationship between educational status and GDS change ($p<0.01$) (Table 2).

Table 1. Change of visual acuity and GDS with surgery.

		GDS				Visual Acuity			
		Min.	Max.	Mean	P value	Min.	Max.	Mean	P value
1.Center	Preop	5	26	14.58±4.75	<0.01	0.05	0.40	0.09±0.07	<0.01
	Postop	1	21	10.00±4.39		0.05	1.00	0.76±0.17	
2.Center	Preop	3	25	11.32±5.31	<0.01	0.05	0.50	0.21±0.12	<0.01
	Postop	1	20	6.88±4.48		0.50	1.00	0.85±0.14	
Total	Preop	3	26	12.95±5.27	<0.01	0.05	0.5	0.15±0.12	<0.01
	Postop	1	21	8.44±4.68		0.05	1.00	0.80±0.16	

*Paired-samples T test.
GDS: Geriatric Depression Scale
p value of <0.05 was considered as significant

Table 2. Relationship of age, gender, chronic illness, and education status with GDS and visual acuity.

	Age(n=100) (45/55)		Gender(n=100) (53/47)		Chronic Disease(n=100) (76/24)		Education Status(n=100) (51/49)	
	65>	65<	F	M	Yes	No	Literate	Illiterate
GDS difference	4.02±1.98	4.34±1.62	4.45±1.76	3.91±1.80	4.34±1.62	4.18±1.74	3.58±1.71	4.25±1.98
Vision difference	0.67±0.15	0.64±0.15	0.65±0.16	0.66±0.14	0.65±0.15	0.68±0.15	0.67±0.17	0.64±0.13
P GDS value*	0.37		0.13		0.87		P<0.01	
P Vision value*	0.44		0.72		0.40		0.47	

*Independent T test.
GDS: Geriatric Depression Scale
p value of <0.05 was considered as significant.

DISCUSSION

Having an adequate level of vision is an important consideration for physical and cognitive function. The decrease in vision can cause mental disorders, limitation in daily activities, various disabilities and mortality (1,2). Vision loss occurs more with aging. One of the major causes of visual impairment in elderly people is senile cataract (7). Cataract affects all segments of the society due to the increase in life expectancy (1,5,6). Cataract surgery is a treatment that can significantly restore vision after surgery (2,5). After improvement in visual acuity, physical, cognitive functions and mental status improve in patients (2). There are several studies in the literature showing improvement in the depressive symptoms of patients after surgery (1,2,5,10). Palagyi et al. (9) reported that patients with shorter waiting times for cataract surgery experienced earlier return to activities, increased confidence, and less anxiety. Harwood et al. (10) reported a significant reduction in symptoms of depression in those who had rapid cataract surgery within one month compared to a routine 12-month waiting period in the UK. Pellegrini et al. (2) stated in their study that vision loss caused by senile cataracts has a strong relationship with depressive symptoms, and that it can cause depression and cognitive disorders in elderly people, worsening the outcome of many diseases, and may cause disability and mortality. Kheirkhah et al. (7) stated in their study that there is a significant relationship

between increased visual acuity after surgery and a significant decrease in depressive symptoms. Similarly, we found a decrease in GDS scores after surgery in our study. With the increase in visual acuity, people realize their environmental communication more easily. We think that the increase in communication has a positive effect on rebuilding the hormonal and biological order of the elderly people by reducing their introversion. In addition to the decrease in visual perception, cataracts may also cause a decrease in non-visual light transmission due to the density it creates (11,12). Miyata et al. (5) reported that there was an increase in the amount of light reaching the retina after cataract surgery. They say that this is very important for the regulation of the biological clock. They reported that people who could not synchronize the circadian rhythm due to insufficient amount of light had a tendency to depression and a decrease in cognitive level. Ayaki et al. (13) reported that cataract surgery increases the quality of sleep by increasing the light transmittance required to maintain the circadian rhythm. Therefore, they reported that the transparent intraocular lens implanted surgically instead of the increased opacity lens increased the amount of light hitting the retina, and the increased melatonin secretion contributed positively to the regulation of the circadian rhythm, increasing the cognitive level and reducing depression (5,13,14). We did not examine the melatonin levels of the patients in our study. However, we think that the decrease in

GDS scores and positive changes in life styles after cataract surgery indicate an improvement in the circadian rhythm. Wang *et al.* (1) reported that depressive symptoms occurring in cataract patients were not only due to decreased visual acuity, but also that halos caused by light reflections, contrast impairment, and decreased light adaptation caused depressive symptoms. In addition, they say that the thought and fear of having surgery increases the level of depression. They report that all these symptoms cause more severe depressive symptoms in patients with senile cataracts without formal education. They associated this situation with people with high education levels having a better ability to cope with life difficulties. They reported that the inability to perceive the potential gains that can be achieved with surgery and to have insufficient knowledge will increase depressive symptoms by causing delays in treatment administration. In our study, a statistically significant relationship was found between the educational status of patients with senile cataracts and GDS scores. Depressive symptoms decreased as the education level increased. We can attribute this to the fact that patients notice the changes in their vision level early due to the increase in their socio-cultural level and reach the surgical intervention in the ideal time by applying to the hospital earlier. Pellegrini *et al.* (2) stated that they did not have clear information about whether the depressive improvement effect would be permanent in the long term after cataract surgery. They predict that when there is a problem caused by cataracts or surgical procedures, the effect may gradually decrease with time after the operation. In another study, it was reported that cataract surgery had positive effects on preventing cognitive decline during the 13-year follow-up period (15). In a study using magnetic resonance (MR) in cataract patients, an increase in brain gray matter volume, frequency and signal improvements in areas related to vision and cognition were found after surgery (16). Long-term follow-up was not performed in our study. In our study, the GDS test scores applied to patients in two different centers one month after the operation was found to be significantly lower than the preoperative test scores. Patients whose vision level has decreased due to the opacification that may occur after a long period in the posterior capsule of lenses implanted into the eye should be evaluated separately. Such a study will be a guide to understand whether the improvement in depressive symptoms will continue. The limitations of our study are that the melatonin level affecting the cognitive level was not measured and the patients were not re-evaluated in the long term after surgery. We did not divide chronic diseases into subgroups. However, our study seems to be strong compared to other studies in the literature due to its multi-center nature, including patients with a socio-cultural difference and chronic diseases. As a result, due to the increase in vision levels of patients with postoperative senile cataract, the quality of life has increased and the tendency to depression has decreased significantly. It can be said that early intervention in patients with senile cataracts contributes to social life by improving the quality of life of

patients and preventing the tendency to depression. In order to better understand the long-term effect of cataract surgery on depression, longer-term and large-scale studies that take hormone tests into account are needed.

Authors' contributions

AB and DKA designed it. AB, ST and MMB collected data. AB and SU made statistics. AB, MMB and HAŞ scanned the literature. AB and MMB wrote.

Conflict of Interest and Financial Status

Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject

REFERENCES

1. Wang H, Sun HP, Wang P, Xu Y, Pan CW. Cataract and Depressive Symptoms among Older Chinese Adults. *Optom Vis Sci.* 2016 Dec;93(12):1479-84.
2. Pellegrini M, Bernabei F, Schiavi C, Giannaccare G. Impact of Cataract Surgery on Depression and Cognitive Function: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Exp Ophthalmol.* 2020 Jul;48(5):593-601.
3. Gul HL, Evcili G, Karadaş O, Gul ES. Geriatric Depression and Associated Risk Factors: The Level of Depression Symptom at Elderly Living in Nursing Home. *J Clin Anal Med.* 2012;3(3):302-4.
4. Tel H, Tay BN, Canbay M, Akaya I, Yalçınkaya S. Disability and Depression among The Elderly People with Chronic Physical Disease. *F. N. Hem. Derg* 2014;22(2):69-75.
5. Miyata K, Toshikawa T, Morikawa M, Mine M, Okamoto N, Kurumatani N, *et al.* Effect of Cataract Surgery on Cognitive Function in Elderly: Results of Fujiwara-kyo Eye Study. *PLoS One.* 2018 Feb 20;13(2):e0192677.
6. Bayraktar S, Cebeci Z, Gozum N, Gucukoglu A. Assessment of Vision-Related Quality of Life Before and After Cataract Surgery Among Senile Cataract Patients. *Clinical Research. J Ist Faculty Med.* 2016;79(2):54-60.
7. Kheirkhah F, Roustaei GA, Abivardi EM, Hamidia A, Kutenai SJ. Improvement in Cognitive Status and Depressive Symptoms Three Months after Cataract Surgery. *Caspian J Intern Med.* Fall 2018;9(4):386-92.
8. Zhang D, Fan Z, Gao X, Huang W, Yang Q, Li Z, *et al.* Illness Uncertainty, Anxiety and Depression in Chinese Patients with Glaucoma or Cataract. *Sci Rep.* 2018 Aug 3;8(1):11671.
9. Palagyi A, Rogers K, Meuleners L, McCluskey P, White A, Ng JQ, *et al.* Depressive Symptoms in Older Adults Awaiting Cataract Surgery. *Clin Exp Ophthalmol.* 2016 Dec;44(9):789-96.
10. Harwood RH, Foss AJ, Osborn F, Gregson RM, Zaman A, Masud T. Falls and Health Status in Elderly Women Following First Eye Cataract Surgery: A Randomised Controlled Trial. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:53-9.
11. Kessel L, Lundeman JH, Herbst K, Andersen TV, Larsen M. Age-related Changes in The Transmission Properties of The Human Lens and Their Relevance to Circadian Entrainment. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(2):308-312.
12. Turner PL, Mainster MA. Circadian Photoreception: Ageing and The Eye's Important role in Systemic Health. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(11):1439-44.
13. Ayaki M, Muramatsu M, Negishi K, Tsubota K. Improvements in Sleep Quality and Gait Speed After Cataract Surgery. *Rejuvenation Res.* 2013;16:35-42.

14. Nishi T, Saeki K, Miyata K, Yoshikawa T, Ueda T, Kurumatani N, et al. Effects of Cataract Surgery on Melatonin Secretion in Adults 60 Years and Older: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2020 Mar 5. Doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.0206. Online ahead of print.
15. Maharani A, Dawes P, Nazroo J, Tampubolon G, Pendleton N, SENSE-Cog WP 1 Group. Cataract Surgery and Age-related Cognitive Decline: A 13-year Follow-up of The English Longitudinal Study of Ageing. *PLoS One.* 2018; 13:e0204833.
16. Lin H, Zhang L, Lin D, Chen W, Zhu Y, Chen C, et al. Visual restoration after cataract surgery promotes functional and structural brain recovery. *EBioMedicine.* 2018;30:52-61.

Tonsil Hipertrofinde Bağ Dokusu ve Lenfoid Dokunun Rolü

The Role of Connective and Lymphoid Tissues in Tonsil Hypertrophy

Mehmet Emre SIVRICE¹, Hasan YASAN¹, Gamze ERKILINC², Nermin KARAHAN², Vural AKIN¹

¹ Department of Oto-Rhino-Laryngology and Head&Neck Surgery, Faculty of Medicine, Süleyman Demirel University, Isparta, Turkey

² Department of Pathology, Faculty of Medicine, Süleyman Demirel University, Isparta, Turkey

Amaç: Bu çalışmada tonsillektomi materyallerindeki mikroanatomik yapı farklılıklarını belirlemek için bağ dokusu ve lenfoid doku oranlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Tonsillektomi materyalleri 3-13 yaş arası hastalardan toplandı ve üç grup oluşturuldu. Grup 1'de tonsil hacmi 3 cc'den fazla olup rekürren tonsillit öyküsü olan hastalar, grup 2'de tonsil hacmi 3 cc'den fazla olup rekürren tonsillit öyküsü olmayan hastalar ve grup 3'te tonsil hacmi 2 cc'den az olup rekürren tonsillit öyküsü olan hastalar yer aldı. Masson's Trichrome ile boyanan kesitler bağ ve lenfoid doku açısından değerlendirildi. Python programlama dili kullanılıp piksel sayımı yapılarak bağ dokusu alanlarının yaklaşık oranı hesaplandı.

Bulgular: Ortalama bağ dokusu yüzdeleri grup 1'de 5.45 ± 2.50 , grup 2'de 5.45 ± 2.42 ve grup 3'te 10.90 ± 3.41 'di. Grup 3'te grup 1 ve grup 2'ye göre anlamlı olarak daha yüksek bağ dokusu oranları tespit edildi ($p=0.001$). Lenfoid doku, grup 1 ve grup 2'de grup 3'e göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.001$). Folikül sayıları üç grup arasında anlamlı olarak farklıydı ($p=0.032$).

Sonuç: Tonsil hipertrofinin oluşum mekanizması henüz aydınlatılmamıştır. Biz tonsil hacmi arttıkça lenfoid dokunun da arttığı sonucuna ulaştık. Başka bir deyişle, hipertrofik tonsillerde tonsil hacminin artışına neden olan kısım lenfoid dokudur. Tekrarlayan inflamasyon ile palatin tonsilin mikroanatomik yapıları arasındaki ilişki, önceden tahmin edilen bilgilerden daha karmaşık görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Palatin tonsil, Hipertrofi, Bağ dokusu, Lenfoid doku

Abstract

Objective: This study aimed to investigate connective tissue and lymphoid tissue ratios in tonsillectomy specimens to determine differences between microanatomical structures.

Material and Methods: Tonsillectomy materials were collected from patients aged 3-13 years and three groups were created. Patients with larger tonsils than 3 cc and had recurrent tonsillitis history were included to the group 1, larger tonsils than 3 cc without recurrent tonsillitis history were included to the group 2 and tonsil sizes less than 2 cc with recurrent tonsillitis history were included to the group 3. Masson's Trichrome stained slides were evaluated to determine the connective and lymphoid tissues. We use Python programming language and count pixels to calculate the approximate ratio of the connective tissue area.

Results: The mean connective tissue percentages were 5.45 ± 2.50 in group 1, 5.45 ± 2.42 in group 2 and 10.90 ± 3.41 in group 3. There was significantly higher connective tissue ratios in group 3 compared to group 1 and group 2 ($p=0.001$). Lymphoid tissue was significantly higher in group 1 and group 2 compared to group 3 ($p=0.001$). Follicle numbers were significantly different among 3 groups ($p=0.032$).

Conclusion: The mechanism of the tonsillar hypertrophy has not been elucidated, yet. We found that; as long as the tonsil volume increases, lymphoid tissue ratio increases to. In other words, the lymphoid region is the main part responsible for the enlargement of the tonsil in hypertrophic tonsils. Relationship between recurrent inflammation and microanatomical structures of the palatine tonsil seem to be more complicated than previously supposed knowledge.

Keywords: Palatine tonsil, Hypertrophy, Connective tissue, Lymphoid tissue

Yazışma Adresi: Mehmet Emre SIVRICE, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB ABD, Isparta, Türkiye,

Telefon: +905447724319, Mail: emresivrice@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-2396-6794, 0000-0002-5470-6784, 0000-0003-4704-7415, 0000-0003-0883-4037, 0000-0002-0050-4837

Geliş tarihi: 07.09.2020

Kabul tarihi: 02.10.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.791243

INTRODUCTION

Tonsils are secondary lymphoid organs, which are located at the beginning of the respiratory tracts. They belong to Waldeyer's ring and their primary work is antibody secretion against antigens (1).

Adenoidectomy, tonsillectomy and adenotonsillectomy are three of the most common Ear Nose Throat (ENT) operations in the pediatric population (2). The most common indications for tonsillectomy in the pediatric population are obstructive sleep apnea (OSA) and recurrent tonsillitis. Tonsil hypertrophy and adenoid hypertrophy are the main causes of OSA in children. Although tonsil hypertrophy and recurrent tonsillitis are the most common indications for tonsillectomy, the pathogenic mechanism underlying the tonsillar hypertrophy is still unclear. Recurrent tonsillitis may present either as a small tonsil or tonsillar hypertrophy. On the other hand tonsillar hypertrophy may occur without recurrent infection. Also the cause of hypertrophy in asymmetric tonsils and indications for surgery remains controversial (3).

Kalcioglu *et al.* concluded that histopathological examination of routine tonsillectomy specimens is not necessary but histologic structural evaluation may be useful for determination of tonsillar hypertrophy etiology (4). To our knowledge the data on the histologic evaluation of tonsillar connective tissue is lacking and there are no studies focusing on tonsillar connective tissue. In this study we used a programming language to read the images and compare connective tissue ratios in tonsil hypertrophy to find an answer to this questions; which part of tonsils (connective or lymphoid) enlarge in hypertrophic tonsils and what are striking features of microanatomical structures of tonsils either hypertrophied or not?

MATERIAL and METHODS

Patient Selection and Study Design

This study was conducted between January 2018-December 2018 at our department of Otolaryngology Head and Neck Surgery. Hospital database were reviewed for tonsillectomy patients between the ages of 3 and 13. Patients who met the following criteria were included: Children without chronic diseases such as diabetes mellitus, hepatic or renal disease, haematological disease, autoimmune disease or known allergic diseases. Patients who did not meet the inclusion criteria and had tonsil volume between 2-3 cc were excluded from the study. Traditional tonsillectomy by use of cold knife dissection and snare was performed by one (same) surgeon. The study was carried out in accordance with international ethical standards of the Helsinki Declaration. The ethics committee of the institution approved the study protocol (date: 05.02.2019, number: 58). Informed consent was obtained from the parents of all participants.

The real tonsil volumes were measured using Archimedes principle. Removed tonsils were placed into a syringe with

full of water in the operating room. Water displaced by tonsils was measured using 50 mL syringes to determine the real tonsil volume (5).

Three groups were created according to real tonsil size and the medical history of tonsillar infections. The patients who had larger tonsils than 3 cc and had recurrent tonsillitis (at least four times a year for more than two years) were included to the group 1. The patients who had larger tonsils than 3 cc without recurrent tonsillitis were included to the group 2. The patients who had tonsil sizes less than 2 cc and had recurrent tonsillitis (at least four times a year for more than two years) were included to the group 3. We had 11 patients in each group.

Pathologic Evaluation

Weight and size of the specimens were recorded. Outer and section surfaces of the specimens were examined macroscopically for evaluating occupying lesions. The specimens were cut in to 4-5 mm sections. One or two samples that represented entire specimen were taken in the absence of detectable lesion. Routine tissue follow up was performed. Paraffin embedded samples were cut in to 5 μ m sections stained with Masson's Trichrome stain (ChemBio Laboratory Research, Istanbul, Turkey).

Staining procedure was performed according to directions of manufacturer company. The collagen (connective tissue) is in blue colour, the cytoplasm is in red colour and the nuclei are in black colour when staining is performed with Masson's Trichrome.

Masson's Trichrome stained slides were evaluated to determine the ratio of connective tissue and lymphoid tissues. Pictures including entire section surface were taken (30-80 photos for each case). All pictures were combined into one picture using Image Composite Editor Program (version 2.0.3.0. (64 bit)) (Microsoft, Albuquerque, New Mexico, USA).

For all combined pictures Python programming language and the open source computer vision library (OpenCV) were used to read the images and convert into Hue, Saturation, and Brightness Value (HSV) colour space. We found an average colour range in HSV colour space to detect the pixels which represented the area affected. We count those pixels to calculate the ratio of the area to the total area. Figure 1-2-3 are samples for each group (group 1-2-3 respectively). A section of the figures shows Masson's Trichrome staining and B section shows the HSV colour space. The white areas in section B represent connective tissue.

Statistical Methods

The statistical analyses of the study were performed by SPSS 20.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA) software. Descriptive statistics were presented as mean \pm SD (median, min, max) for numerical variables, and frequency (percentage) for categori-

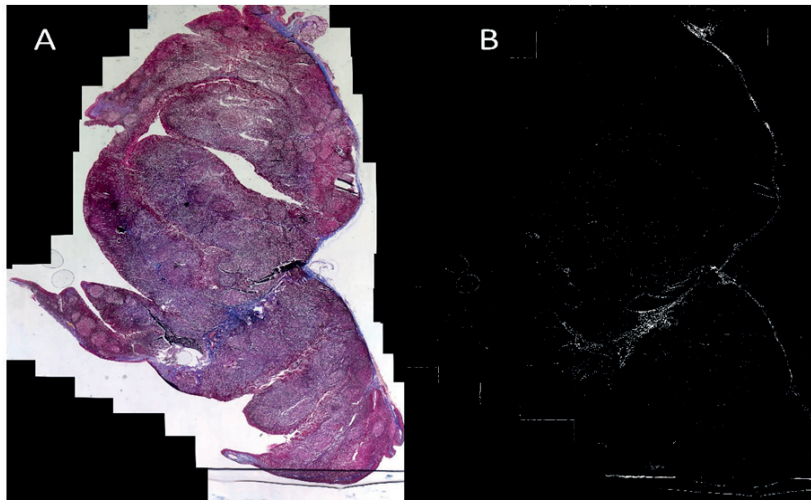


Figure 1. Group 1-Tonsil hypertrophy with increased follicle numbers (A section-Masson's Trichrome staining, B section-HSV colour space 'white areas represents connective tissue')

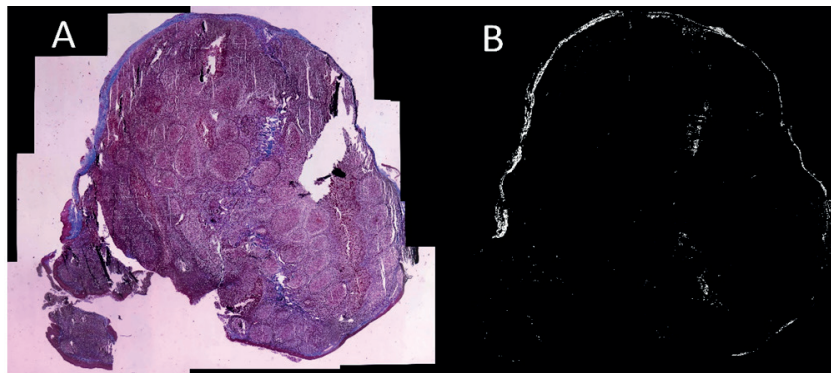


Figure 2. Group 2- Tonsil hypertrophy without recurrent tonsillitis (A section-Masson's Trichrome staining, B section- HSV colour space 'white areas represents connective tissue')

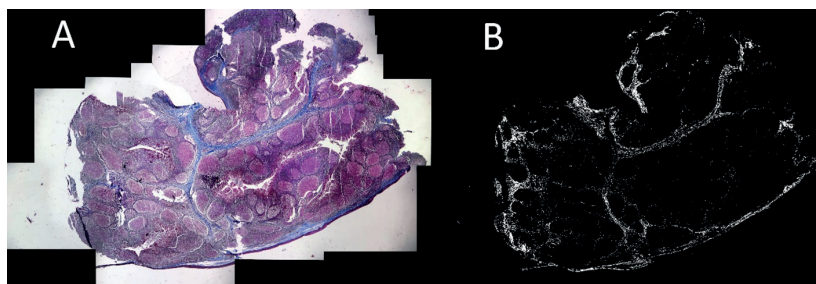


Figure 3. Group 3- Non-hypertrophic tonsils without recurrent tonsillitis and with increased connective tissue (A section-Masson's Trichrome staining, B section-HSV color space 'white areas represents connective tissue')

cal variables. Kruskal-Wallis test was used for comparison of study groups since the distribution of the numerical variables is not normal. Post-hoc test for Kruskal-Wallis was used to make the pairwise comparisons. The relations were calculated by Spearman's Rho correlation analysis in each groups. $P < 0.05$ value was considered as statistically significant results for 5% type-I error.

RESULTS

The mean age of patients at the time of tonsillectomy were 6.8 ± 3.06 in group 1, 4.81 ± 1.40 in group 2 and 5.72 ± 2.45 in group 3. No statistically significant difference was found among the 3 groups in terms of age and gender ($p = 0.301$ and $p = 0.88$ respectively). **Table 1** summarises demographic features.

The mean connective tissue percentages were 5.45 ± 2.50 in group 1, 5.45 ± 2.42 in group 2 and 10.90 ± 3.41 in group 3 (Figure 4). There was significantly higher connective tissue ratio in group 3 compared to group 1 and group 2 ($p=0.001$, group 1 vs group 3 $p=0.05$ -group 2 vs group 3 $p=0.05$).

Table 1. Kruskal-Wallis test results between groups

	Group I	Group II	Group III	p
Age	6.81±3.06	4.81±1.40	5.72±2.45	0.301
Gender				0.88
Female	7 (63.6)	7 (63.6)	6 (54.5)	
Male	4 (36.4)	4 (36.4)	5 (45.5)	

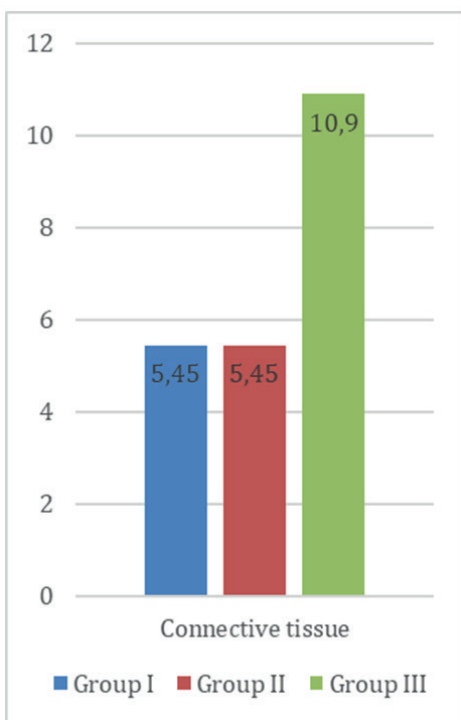


Figure 4. Connective tissue results of the groups ($p=0.001$)

Lymphoid tissue percentages are shown in Figure 5. Lymphoid tissue (percentage of tonsillar area excluding connective tissue and surface epithelium) was significantly higher in group 1 and group 2 compared to group 3 ($p=0.001$, group 1 vs group 3 $p=0.05$ -group 2 vs group 3 $p=0.05$). AGA IgG/IgM, EMA, and tTG IgG/IgM were tested in all patients. Follicle numbers of the groups are shown in Figure 6. Follicle number differences was significant among 3 groups ($p=0.032$ and group 1 vs group 3 $p=0.03$).

According to Spearman’s correlation test, only in the third group a significant relationship was observed between

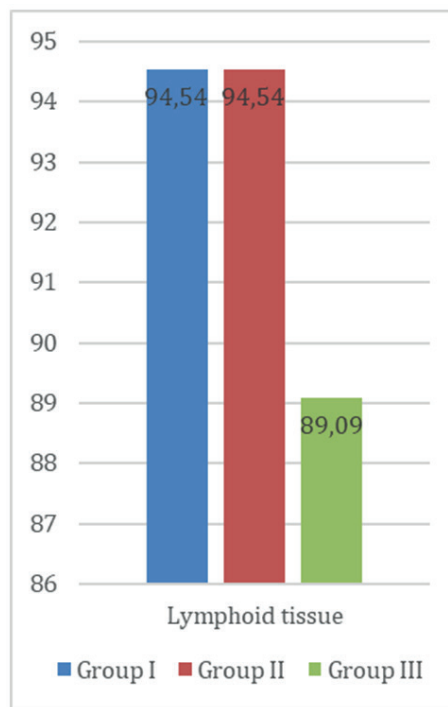


Figure 5. Lymphoid tissue percentages of the groups ($p=0.001$)

connective tissue and tonsil volume ($Rho=0.613$, $p=0.045$). Correlation was not observed among other variables.

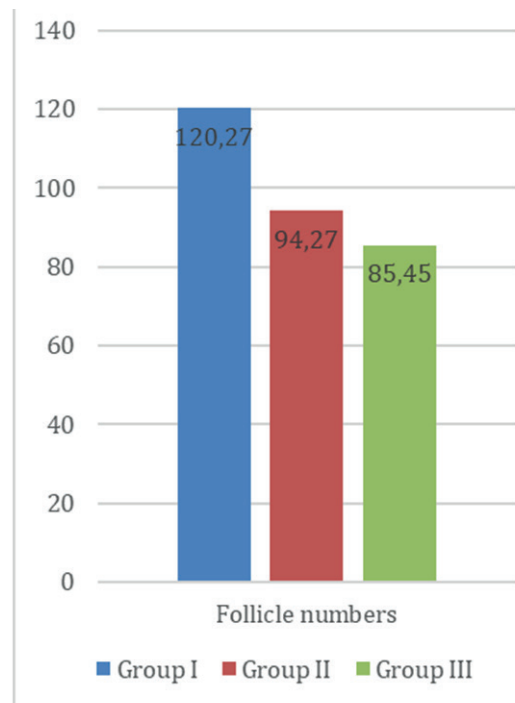


Figure 6. Follicle numbers of the groups ($p=0.032$)

DISCUSSION

Many factors have been supposed to be responsible for the etiology of tonsil hypertrophy but it remains unclear. The current study focused on histologic evaluation of tonsil hypertrophy with Masson Trichrome stain by using a programming language software. The main finding was that patients with tonsil size less than 2 cc and had recurrent tonsillitis showed higher connective tissue scores but lymphoid tissue is the major part in hypertrophic tonsils.

Koch *et al.* blamed chronic and recurrent infections of palatine tonsils for tonsillar hypertrophy (6). Bieluch *et al.* found that increased T and B cell numbers had a positive correlation with bacterial growth and tonsil size (7). Alatas and Baba indicated that tonsillar hypertrophy was related with increased follicle diameter, area and number but Zhang *et al.* indicated that tonsillar hypertrophy was related with increased lymphoid follicle size, but not the number of follicles (8,9). In our study we found follicle numbers was significantly higher in group 1 compared to group 2 and 3 ($p=0.032$). We observed that tonsillar hypertrophy was related with increased follicle numbers in patients that has hypertrophied tonsils with recurrent tonsillitis. But we did not observed this increased numbers of follicles in patients with idiopathic tonsillar hypertrophy. Unlike the other two studies we divided tonsillar hypertrophy into two groups and found this result. We believe that the underlying mechanism of the difference between these two groups needs further investigation.

Yilmaz *et al.* determined that inflammation in tonsil tissue does not always cause hypertrophy and sometimes inflammation can result with replacement of the lymphatic tissue to fibrotic tissue (10). In our study we found connective tissue ratio is significantly higher in group 3. And according to Spearman's correlation test, only in the third group a significant relationship was observed between connective tissue and tonsil volume ($Rho=0.613$, $p=0.045$). Our results are compatible with this study. But the underlying mechanism between hypertrophy and fibrosis still unclear.

Allergy is also blamed as an important risk factors for adenoid and tonsillar hypertrophy in children. Endo and Bellioni have shown in different studies that allergic reactions of the nasal mucosa are also present in pharyngeal tonsillar tissues (11,12). Zielinski described that lymphatic follicles are various and bigger in children with allergic rhinitis (13). Sadeghi-Shabestari *et al.* found 70.3% of children with adenotonsillar hypertrophy had positive skin prick test. But only 10% of children in control group had positive skin prick test. So they concluded controlling the allergy may play a role in reducing adenotonsillectomy operations (14). In our study we included patients who were not previously diagnosed with allergic diseases so we cannot make a comment on the role of allergy in tonsillar hypertrophy.

Yasan *et al.* determined that objective tonsil volume is correlated with subjective tonsil size in patients with recurrent acute tonsillitis (15). But current tonsil measure classifications, such as Friedman classification assess tonsil size medial to tonsillar columns relative to oropharyngeal orifice diameter in coronal plane; tonsil size deep to the tonsillar columns and tonsil size in sagittal plane are not assessed (16). This staging may be a reason for false comparison of the connective tissue area. So in this study we calculated the real tonsil volumes according to the Archimedes principle to overcome this problem (5).

In this study we compared connective tissue ratios between 3 groups. Connective tissue ratio is significantly higher in group 3. Lymphoid tissue was significantly higher in group 1 and group 2 compared to group 3. Follicle numbers was significantly higher in group 1 compared to group 2 and 3. According to our results, we confirmed that palatine tonsil hypertrophy is caused by increased lymphoid tissue. Connective tissue volume is also low against to the total tonsil volume. But in order to reach this conclusion, it was necessary to carry out such a study, which focused on connective tissue. To our knowledge this is the first study which used Masson's Trichrome staining in tonsillectomy materials and connective tissue areas are calculated for the first time by our method. Our results also demonstrated another fact. Recurrent tonsil infections cause hypertrophy in some patients but not in all patients.

The main weaknesses of the present study was the limited number of cases. Another weakness of our study is the exclusion of patients with history of allergic diseases. We believe these groups should also be studied for allergic patients.

As a conclusion, Etiology of the tonsillar hypertrophy has not been elucidated, yet. Tonsillary connective tissue volume is higher in patients with recurrent tonsillitis without hypertrophy than the others. These finding may be related with correlation of long term inflammation and increased fibrosis. In hypertrophic tonsils, the major part responsible for the enlargement of the tonsil size is the lymphoid region. So the attention should be focused on lymphoid tissue hyperplasia in order to prevent tonsillar enlargement in long term course. Relationship between the inflammation and microanatomical structures of the palatine tonsil should be focused to understand the etiology.

Research Contribution Rate Statement Summary

Idea: M.E.S.-H.Y. Design: M.E.S.-H.Y. / Data Collection: M.E.S.-H.Y.-V.A. / Analysis: G.E.-N.K. / Writing: M.E.S.-H.Y.-G.E.-V.A.

Conflict of Interest and Financial Status

Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

REFERENCES

1. Ogra PL. Mucosal immune response in the ear, nose and throat. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(5):4-8.
2. Parker NP, Walner DL. Trends in the indications for pediatric tonsillectomy or adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75(2):282-285.
3. Hanege FM, Acar GO, Tekin M, Ozkanlı S, Saygı HI. What is the cause of hypertrophy in asymmetric tonsils?. *B-ENT*. 2016;12(3):175-179.
4. Kalcioğlu MT, Gurses I, Erdem T. Is the pathological examination of routine tonsillectomy and adenoidectomy specimens necessary? A retrospective study of 559 adenoidectomy and 1132 tonsillectomy specimens and a literature review. *B-ENT*. 2010;6(2):91-95.
5. Sağıroğlu A, Acer N, Okuducu H, Ertekin T, Erkan M, Durmaz E, et al. Palatine tonsil volume estimation using different methods after tonsillectomy. *Anat Sci Int*. 2017;92(4):500-508.
6. Koch RJ, Brodsky L. Qualitative and quantitative immunoglobulin production by specific bacteria in chronic tonsillar disease. *Laryngoscope*. 1995;105(1):42-48.
7. Bieluch VM, Martin ET, Chasin WD, Tally FP. Recurrent tonsillitis: histologic and bacteriologic evaluation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989;98(5):332-335.
8. Alatas N, Baba F. Proliferating active cells, lymphocyte subsets, and dendritic cells in recurrent tonsillitis: their effect on hypertrophy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134(5):477-483.
9. Zhang PC, Pang YT, Loh KS, Wang DY. Comparison of histology between recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2003;28(3):235-239.
10. Yılmaz T, Kocan EG, Besler HT, Yılmaz G, Gursel B. The role of oxidants and antioxidants in otitis media with effusion in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131(6):797-803.
11. Bellioni P. Histological changes in chronic allergic tonsillitis. *Clin Otolaryngol*. 1968;20(2):116-124.
12. Endo LH, Vassalo J, Leitão SR. Allergic tonsillitis: histopathological study. *Adv Otolaryngol*. 1992;47:41-45.
13. Zieliński A, Dobek-Smiech J, Fortak W, Brzezińska H, Zakrzewska A. Clinical and histological studies of pharyngeal tonsil in children. *Otolaryngol Pol*. 1985;39(1):47.
14. Sadeghi-Shabestari M, Moghaddam YJ, Ghaharri H. Is there any correlation between allergy and adenotonsillar tissue hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75(4):589-591.
15. Yasan H, Aynali G, Erdogan O, Yarıktas M. Does subjective tonsillar grading reflect the real volume of palatine tonsils. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75(5):618-619.
16. Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, Landsberg R, Vaidyanathan K, Pieri S, et al. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 1999;109(12):1901-1907.

Malign Mezotelyoma ile Reaktif Mezotelyal Hiperplazi Ayrımında, Effüzyon Materyallerinde GLUT-1, CD147 ve Proexc'nin Tanısal Değeri

Diagnostic Value of GLUT-1, CD147, Proexc in the Differential Diagnosis Between Malign Mesothelioma and Reactive Mesothelial Hyperplasia in Effusion Materials

Tolga BAĞLAN¹, Nural ONARAN ERDOĞAN²

¹Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Sitoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Sitoloji Bilim Dalı (Emekli Öğretim Üyesi) Ankara, Türkiye

Amaç: Effüzyon materyallerinde malign mezotelyoma (MM) ile reaktif mezotelyal hiperplazi (RMH) ayırıcı tanısı önemli bir sorundur. Bu sorunun çözümü için immünohistokimyasal antikorlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, MM'yi RMH'den ayırt etmede GLUT-1, CD147 ve ProExC'nin tanısal değerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: İmmünohistokimyasal çalışma, klinik ve histopatolojik korelasyonu olan 26 MM olgusu ile 26 RMH olgusuna ait hücre bloğu kesitlerinden yapıldı. Antikorlar; boyanma yüzdesi ve boyanma şiddetine göre semi kantitatif olarak değerlendirildi. Her bir antikorun tek başına ve kombine tanısal performansları hesaplandı.

Bulgular: GLUT-1 ile 26 MM olgusunun 25'inde (%96.1), 26 RMH olgusunun ise 6'sında (%23) immünohistokimyasal ekspresyon izlendi. MM ve RMH olguları arasında GLUT-1 ile boyama yüzdesi ve yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0.001$). MM ve RMH olgularının tümünde CD147 ile pozitiflik saptandı. CD147 ile MM ve RMH olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ProExC'nin ortalama boyanma yüzdesi, MM olgularında %14, RMH olgularında ise %3.5 bulundu ($p<0.001$). MM'yi RMH'den ayırt etmede ProExC'nin en iyi kesim değeri %7 olarak hesaplandı.

Sonuç: GLUT-1, MM'nin RMH'den ayırıcı tanısını sağlayan duyarlı ve özgül bir immünohistokimyasal belirteçtir. ProExC, MM'yi RMH'den ayırmada faydalı olabilir. CD147 ise MM ile RMH'nin ayırıcı tanısında yararlı değildir.

Anahtar Kelimeler: PGLUT-1, CD147, ProExC, Mezotelyoma, Effüzyon, İmmünohistokimya

Abstract

Objective: The differential diagnosis of malignant mesothelioma (MM) and reactive mesothelial hyperplasia (RMH) is an important problem in effusion materials. Immunohistochemical antibodies are widely used to solve this problem. The purpose of this study is to determine the diagnostic value of GLUT-1, CD147 and ProExC in distinguishing MM from RMH.

Material and Methods: Immunohistochemical studies were performed on cell block sections from 26 cases of clinic and histopathologic confirmed MM and 26 RMH. The antibodies were evaluated semi-quantitatively based on the percentage and intensity of staining. The diagnostic performance of each antibody alone and combined was calculated.

Results: Immunohistochemical GLUT-1 expression was seen in 25 of 26 (96.1%) MM and in 6 of 26 (23%) RMH. There was statistically significant difference between MM and RMH cases in terms of the percentage and intensity of staining with GLUT-1 ($p<0.001$). CD 147 was found positive in %100 of MM cases and RMH cases. There was not statistically significant difference between MM and RMH cases with CD147. The mean staining percentage of ProExC was found 14% in MM cases and 3.5% in RMH cases ($p<0.001$). The best cut-off value of ProExC in distinguishing MM from RMH was calculated as 7%.

Conclusion: GLUT-1 is a sensitive and specific immunohistochemical marker enabling differential diagnosis of MM from RMH. ProExC can be useful in differentiating MM from RMH. CD147 is not useful in the differential diagnosis of MM and RMH.

Keywords: GLUT-1, CD147, ProExC, Mesothelioma, Effusion, Immunohistochemistry

Yazışma Adresi: Tolga BAĞLAN, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Kampüsü, Dekanlık Binası (Taş Bina), Sitoloji Bilim Dalı, Adnan Saygun Caddesi, Altındağ, Ankara, Türkiye

Telefon: 05053119224, Mail: tbaglan06@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-0520-541, 0000-0003-2704-1307

Geliş tarihi: 23.01.2021

Kabul tarihi: 31.01.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.866929

GİRİŞ

Malign Mezotelyoma (MM) seröz zarları döşeyen, mezotelyal hücrelerden köken alan agresif bir tümördür. Olguların yaklaşık %80'i plevrada, diğerleri ise periton, perikard ve tunika vajinalis'de izlemektedir. İlk kez 1960'da Wagner ve arkadaşları tarafından Güney Afrika'da asbest maruziyeti ile MM arasında ilişki tanımlanmıştır (1). Asbest ana etyolojik faktör olmakla birlikte, ülkemizde erionit (fibröz zeolit) olarak bilinen fibröz mineral lif, İç Anadolu, Doğu ve Güney Doğu Anadolu bölgelerinde MM epidemisine yol açmaktadır. Özellikle İç Anadolu bölgesinde asbest ilişkili MM insidansı milyonla 50 olarak bildirilirken, bu oran erionit ilişkili MM'de milyonda 2200-8000'e ulaşmaktadır (2).

Malign mezotelyal hücrelerin monoton sitomorfolojik özelliklere sahip olması ve doku invazyonunun effüzyon materyallerinde değerlendirilememesi, effüzyon materyallerinde MM tanısındaki en önemli sorunlardır. Ayrıca reaktif mezotelyal proliferasyonun belirgin sitolojik atipi gösterebilmesi de bu sorunu büyütülmektedir. MM tanısında sitolojinin duyarlılığı diğer maligniteler ile karşılaştırıldığında oldukça düşük kalmakta ve %32-53 arasında değişmektedir (3). Sitolojik yaymalar ve hücre bloğu (HB) materyallerine uygulanabilen histokimyasal, immünohistokimyasal (İHK) ve moleküler yöntemler doğru tanı olasılığını önemli ölçüde arttırmaktadır. Epitelial membran antijen (EMA), glikoz transporter (GLUT)-1, IMP3, p53 ve Desmin gibi İHK belirteçlerin kombine kullanımı ile MM ile Reaktif Mezotelyal Hiperplazi (RMH) ayırımında yüksek tanısal doğruluk oranlarına ulaşılmıştır (4-7).

GLUT-1; glukozun hücre içine sodyum bağımlı olarak taşınmasını sağlayan bir membran proteinidir. GLUT-1 çoğu normal dokuda ve benign tümörlerde tespit edilemeyecek düzeydedir. Tümör hücreleri ise enerji ihtiyaçları karşılamak ve hücre içine glukoz girişini kolaylaştırmak için adaptif cevap olarak GLUT-1 başta olmak üzere GLUT ailesi proteinlerinin ekspresyonunu arttırmırlar. MM'inde içinde olduğu pek çok tümörde GLUT-1 ekspresyonunda artış tespit edilmiştir. Özellikle MM ile RMH ayırımında tek başına veya diğer belirteçler ile kombine olarak en yaygın kullanılan İHK belirteçlerdir.

CD 147 (EMMPRIN/Basigin) immünglobülin süperaillesinin bir üyesi olan adezyon molekülüdür. CD 147 hücrede bulunan monokarboksilat taşıyıcı proteinler, integrinler, siklofilinler ve caveolin-1 gibi proteinler ile kompleks bağlantılar oluşturarak, bazal membran oluşumu, hücre adezyonu, anjiogenezis, matriks mettaloproteinaz (MMP) üretimi ve kemotaksis gibi farklı süreçlerde düzenleyici rol oynayan membrana bağlı bir glikoproteindir. Kanser hücrelerinden ve fibroblastlardan MMP-1, MMP-3, MMP-9 ve membran tip 1-MMP salgılanmasını kolaylaştırarak bazal membranın ve ekstrasellüler matriksin degradasyonuna yol açar ve böylece tümör proliferasyonu, invazyonu ve metastazında önemli rol oynar. Ayrıca tümör hücreleri yanıra tümör stromal hücrelerde vasküler endotelial büyüme faktörü düzeyini arttırarak anjiogenezisin devamını sağlar. CD147'nin birçok solid tümörde ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir (8).

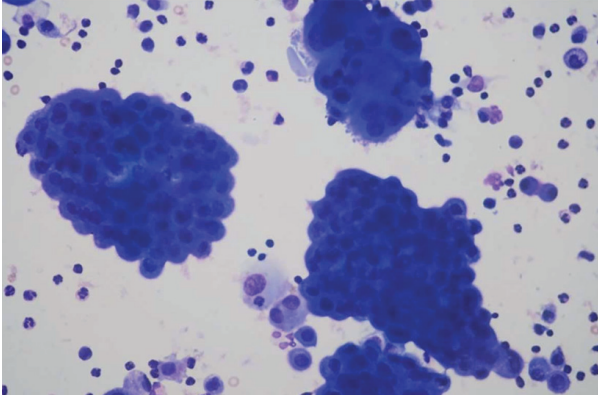
ProExC; topoizomeraz II alfa (TOP2A) ve minichromosome maintenance protein 2 (MCM2)'ye karşı monoklonal antikorlar içeren kokteyl İHK belirteçlerdir. Hücre siklusu S-faz gen ürünleri olan bu proteinler, DNA replikasyonu, transkripsiyonu, kromozomların ayrılması ve hücre siklusunun ilerlemesinde görev alırlar. TOP2A; DNA çift sarmalının her iki zincirini kesebilen ve yeniden birleştirebilen 170 kDa ağırlığında bir enzimdir. Hücre siklusunda geç S, G2 ve M fazında eksprese olur. MCM2 ise G1'den S fazına geçişte, DNA sentezinin başlamasında etkili olan MCM ailesi proteinlerinden biridir. Bu hücre siklusu S-faz gen ürünlerinin neoplastik hücreler ve HPV ile enfekte hücrelerde nükleusta aşırı eksprese oldukları gösterilmiştir (9).

Son yıllarda moleküler yöntemlerdeki gelişmeler, MM'deki genetik değişiklikleri anlamamızı sağlamıştır. Özellikle 9p21 lokalizasyonundaki CDKN2A/p16, CDKN2B/p15, Methyladenozin fosforilaz (MTAP) ve 3p21'de lokalize BRCA-1 ilişkili protein-1 (BAP1) gibi tümör baskılayıcı genlerde saptanan delesyon, mutasyon ve yapısal yeniden düzenlemelerin MM'deki temel genetik değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Floresan in-situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile CDKN2A/p16 homozigot delesyonunun ve İHK ile BAP-1, MTAP ekspresyon kaybının gösterilmesi, duyarlılık seviyeleri istenilen düzeyde olmasa bile %100 özgüllük oranı ile MM tanısını koydurabilmektedir (10,11,12). Bu belirteçlerin kombine kullanımı MM tanısında duyarlılığı önemli ölçüde arttırmaktadır (13). Ancak FISH yönteminin pahalı olması, CDKN2A/p16 homozigot delesyonu, BAP-1, MTAP'ın İHK olarak ekspresyon kaybını değerlendirmedeki zorluklar ve delesyon/ekspresyon kaybı için kesim değerlerinin belirlenmemiş olması nedeni ile yeni ve güvenilir belirteçlere ihtiyaç devam etmektedir. Biz bu çalışmamızda effüzyon materyallerinden elde ettiğimiz hücre bloklarında, GLUT-1, CD 147 ve ProExC'nin tek tek ve kombine kullanımının MM ile RMH ayırımındaki tanısal değerini araştırdık.

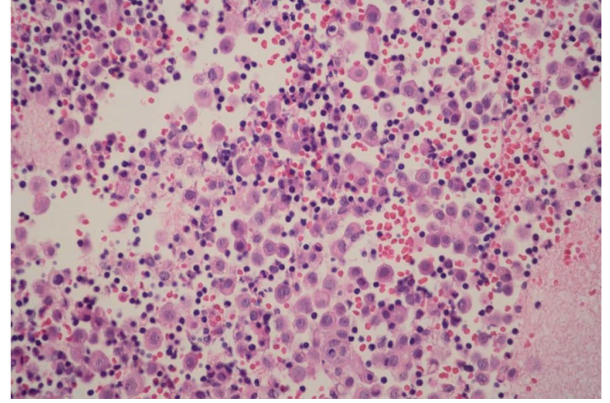
GEREÇ ve YÖNTEMLER

Olguların Seçimi

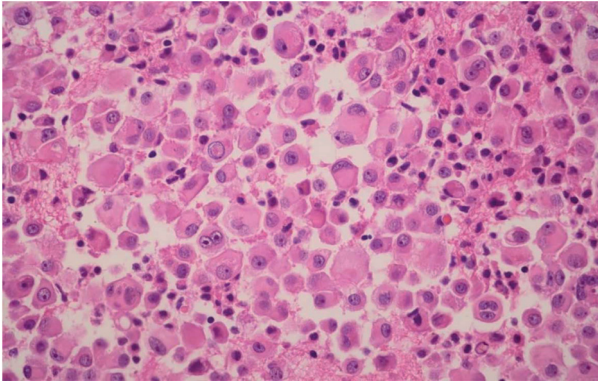
Bu çalışmanın etik kurul onayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 07.10.2013 tarih ve 15-583-13 sayı numarası ile alınmıştır. Çalışmaya; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Sitoloji Bilim Dalı'na, Ocak 2006 ile Haziran 2011 yılları arasında gelen effüzyon materyallerinden, klinikopatolojik korelasyonu ve hücre bloklarında yeterli tümör hücresi bulunan 26 MM olgusu ile herhangi bir malignite bulgusu olmayan, hücre blokları yeterli sellüleriteye sahip 26 RMH olgusu dahil edildi. Olguların sitolojik yaymaları, Hematoksilin Eozin (HE) boyalı HB kesitleri, İHK bulguları ve HB'e ait parafin bloklar gözden geçirildi (**Resim 1a-d**). 26 MM olgusunun 8'inin (%30.7) doku tanısı (6 olgu epitelooid MM, 2 olgu bifazik MM) mevcuttu. Doku tanısı olmayan 18 olgu, klinik ve radyolojik bulguları ile MM kabul edilip tedavi altına alınmıştı. On sekiz olgunun 3'ü klinik takipleri sırasında çok kısa süre (5 gün-1.5 ay) içinde kaybedilmişti.



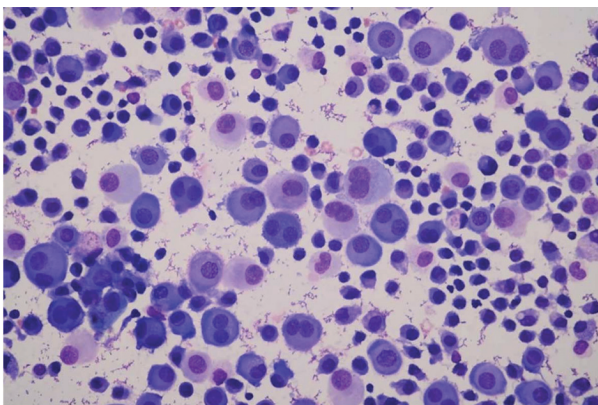
Resim 1a. Malign Mezotelyoma olgusunda, çok sayıda, böğürtlen benzeri geniş tabakalar oluşturan veya izole diskoheziv hücreler halinde, yuvarlak, santral/parasantal yerleşimli nükleuslara sahip, geniş siyanofilik sitoplazmalı atipik mezoteloid hücreler izlenmektedir (May-Grünwald Giemsa X200)



Resim 1d. Reaktif mezotelyal hiperplazisi olgusunda ait hücre bloğu kesitinde, kan-fibrin kitlesi içinde, küçük tabakalar veya izole diskoheziv hücreler halinde, belirgin küçük nükleollere sahip mezoteloid hücreler ve bu hücrelere eşlik eden lenfositler görülmektedir (Hematoksilen-Eozin X200).



Resim 1b. Malign Mezotelyoma olgusuna ait hücre bloğu kesitinde, izole diskoheziv hücreler halinde, yuvarlak-oval nükleuslu, makronükleollere sahip, geniş eozinofilik sitoplazmalı atipik mezoteloid hücreler izlenmektedir. Atipik mezoteloid hücrelerde binükleasyon/multinükleasyon dik-kati çekmektedir. (Hematoksilen-Eozin X200)



Resim 1c. Reaktif mezotelyal hiperplazi olgusunda, izole diskoheziv hücreler halinde, yuvarlak santral/parasantal yerleşimli nükleuslu, belirgin küçük nükleollü, binükleasyonlar gösteren, proliferen mezotelyal hücreler izlenmektedir. Arada lenfositler ve seyrek makrofajlar göze çarpmaktadır (May-Grünwald Giemsa X200).

İmmünohistokimyasal Değerlendirme

İmmünohistokimyasal çalışma, GLUT-1 (Cell Marque; Rabbit Polyclonal; dilüsyon 1:100), CD 147 (Santa Cruz; 8D6; dilüsyon 1/125) ve ProExC (Tripath Imaging; MCM 2: 26H6.19, MCM2: 27C5.6, TOP2A:SWT3D1; kullanıma hazır) antikorları, uygun pozitif kontroller eşliğinde, Ventana Ultraview Dab Detection Kit kullanılarak, İHK otomatik boyama makinasında (Ventana Benchmark XT, Roche Diagnostic) yapıldı. GLUT-1 ve CD147 için %1 ve üzeri membranöz boyanmalar, ProExC için ise %1 ve üzeri nükleer boyanmalar pozitif kabul edildi. GLUT-1 ve CD147 için pozitif kabul edilen olgular, boyanma yüzdesine göre %10'un altı +1, %10-50 +2 ve %50'in üzeri +3 olacak şekilde semikantitatif olarak skorlandı. Boyanma izlenmeyen veya sitoplazmik boyanan olgular skor 0 olarak kabul edildi. Bu antikorlar ile boyanma şiddeti ise semikantitatif olarak 0/+1 (zayıf), +2 (orta) ve +3 (şiddetli) olarak skorlandı.

ProExC için RMH ve MM olgularında en az 500 reaktif ve malign mezotel hücresi sayılıp, nükleer boyanma gösteren hücre yüzdesi hesaplandı. MM olgularının 3'ünde, RMH olgularının ise 2'sinde yeterli hücre sayısına ulaşamadığı için bu olgular değerlendirme dışı bırakıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel verilerin analizi için SPSS 11.5 paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-kare, Fisher'in kesin sonuçlu Ki-kare testi ile değerlendirildi. MM ve RMH ayırımında ProExC'nin değeri ROC analizi ile eğri altında kalan alan hesaplanarak belirlendi. Bu belirteçlerin MM ile RMH'yi ayırt etmede birlikte etkileri Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon analizi ile değerlendirildi. Her bir belirteç için Odds oranı ve %95 güven aralığı hesaplandı. P<0.05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

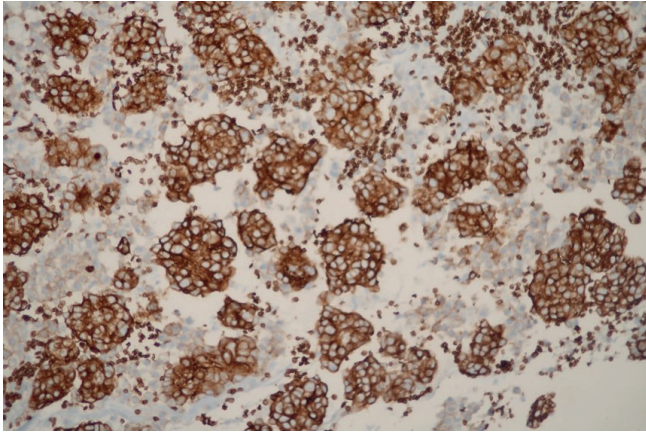
Çalışmaya dahil edilen 26 MM olgusu ile 26 RMH olgusu arasında yaş, cinsiyet ve lokalizasyon açısından istatistiksel

olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 1**). 26 MM olgusunun 25'inde (%96.1) GLUT-1 ile pozitiflik izlendi (**Resim 2a-c**). Pozitiflik izlenen 25 olgunun 14'ünde (%53.8) boyanma yüzdesi +3, 8'inde (%30.8) +2 ve 3'ünde (%11.5) ise +1 idi. 26 RMH olgusunun ise 6'sında (%23) GLUT-1 ile pozitiflik saptandı. 6 olgunun 1'inde (%3.8) boyanma yüzdesi +2, 5'inde (%19.2) ise +1 idi.

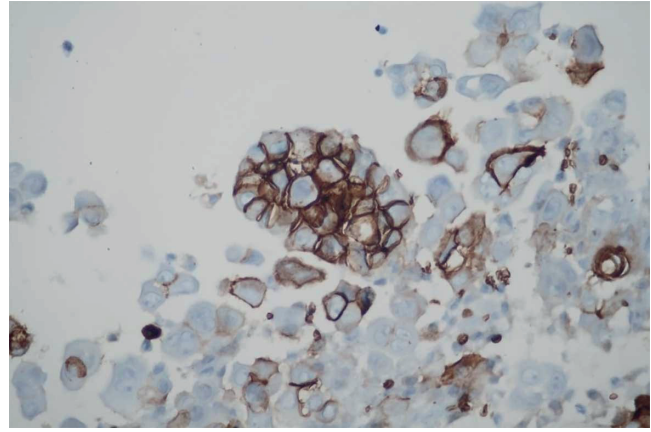
MM ile RMH ayırımında GLUT-1 boyanma yüzdesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). GLUT-1 ile boyanma şiddetleri karşılaştırıldığında, GLUT-1 pozitif 25 MM olgusunun 22'sinde (%88) skor +3, 3'ünde (%12) ise skor +1 idi. RMH tanılı 6 olgunun ise 5'inde (%83.3) skor +1, 1'inde (%16.7) ise skor +2 idi. MM ile RMH ayırımında GLUT-1 boyanma şiddetine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$) (**Tablo 1**). GLUT-1'in boyanma yüzdesi ve boyanma şiddetine göre duyarlılığı %84.6, seçiciliği %96.2, pozitif tahmin değeri (PTD) %95.6 ve negatif tahmin değeri (NTD) ise %86.2 idi (**Tablo 2**).

CD147 ile MM ve RMH olgularının tümünde pozitiflik izlendi (**Resim 3a,b**). MM olgularının 20'sinde (%76.9) boyanma yüzdesi +3, 5'inde (%19.2) +2 ve 1'inde (%3.9) ise +1 idi. RMH olgularının ise 13'ünde (%50) boyanma yüzdesi +3, 9'unda (%34.6) +2 ve 4'ünde (%15.4) ise +1 idi. MM ile RMH ayırımında boyanma yüzdesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.101$). CD147 ile boyanma şiddetleri karşılaştırıldığında, 26 MM olgusunun 23'ünde (%88.5) skor +3, 2'sinde (%7.7) skor +2 ve 1'inde (%3.8) ise skor +1 idi. RMH olgularının 17'sinde (%65.4) skor +3, 3'ünde (%11.5) skor +2 ve 6'sında (%23.1) ise skor +1 idi. MM ile RMH ayırımında boyanma şiddetine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.079$) (**Tablo 1**). CD147'nin boyanma yüzdesi ve boyanma şiddetine göre duyarlılığı %76.9, %88.5, seçiciliği %50, %34.6, PTD %60.6, %57.5 ve NTD ise %68.4, %75'di (**Tablo 2**).

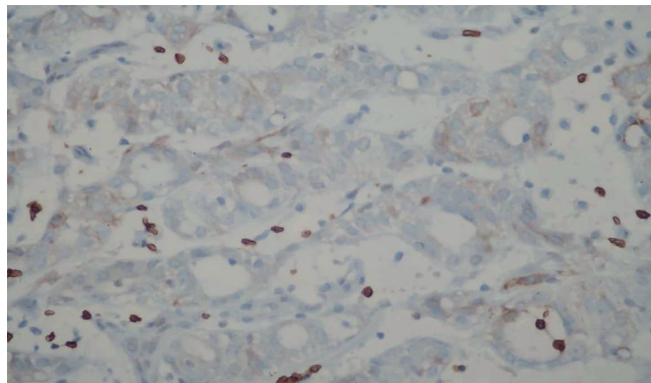
ProExC ile 23 MM olgusunun 23'ünde (%100), 24 RMH olgusunun 23'ünde (%95.8) pozitiflik izlendi (**Resim**



Resim 2a. GLUT-1 antikoruna karşı güçlü membranöz pozitiflik gösteren malign mezotelyoma olgusu (İmmünohistokimya X200)



Resim 2b. GLUT-1 antikoruna karşı güçlü membranöz pozitiflik gösteren malign mezotelyoma olgusu (İmmünohistokimya X200)

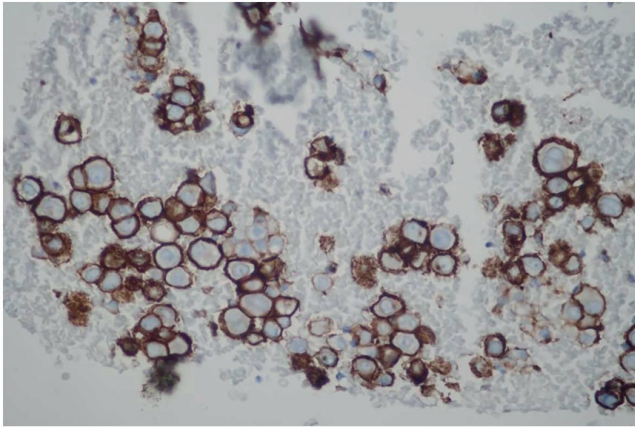
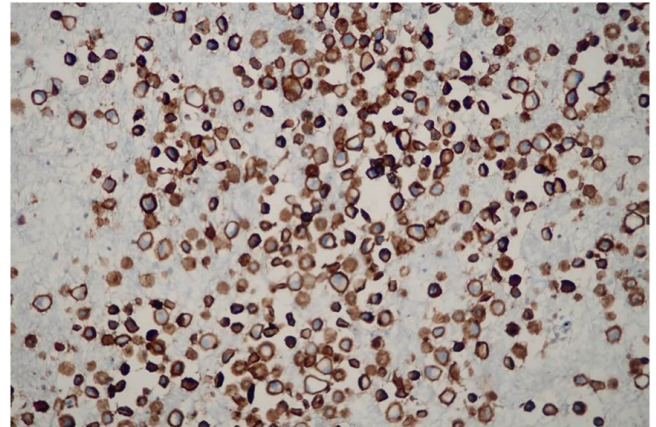
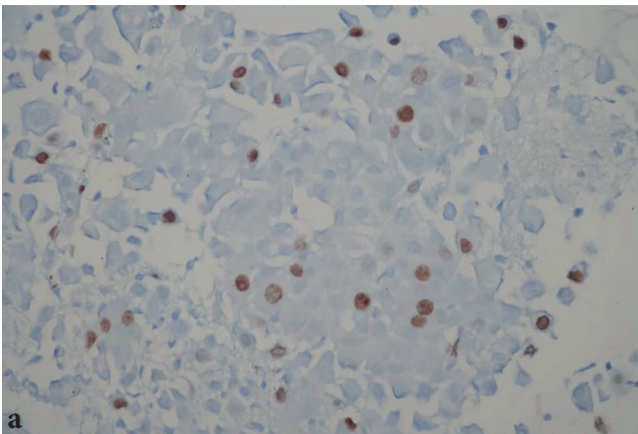
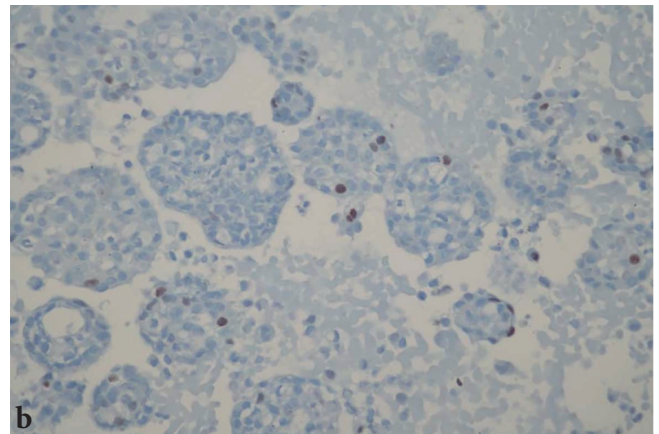


Resim 2c. GLUT-1 antikoruna karşı pozitiflik saptanmayan malign mezotelyoma olgusu. Zeminde pozitif kontrol olarak eritrositlerde pozitiflik izlenmektedir (İmmünohistokimya X200).

Tablo 1. MM ile RMH ayırımında GLUT-1, CD147 ve ProExC'nin tanısal performans sonuçları.

	GLUT-1		CD147		ProExC
	BY	BŞ	BY	BŞ	BY >%7
Duyarlılık	%84.6	%84.6	%76.9	%88.5	%87
Seçicilik	%96.2	%96.2	%50	%34.6	%75
PTD	%95.7	%95.7	%60.6	%57.5	%76.9
NTD	%86.2	%86.2	%68.4	%75	%85.7
Odds oranı (%95 güven aralığı)	14. 298 (3.67-55.7)	10.101 (3.1-32.93)	2.603 (1.01-6.66)	2.648 (1.01-6.91)	20.00 (4.35-91.92)
p değeri	<0.001	<0.001	<0.046	<0.047	<0.001

BY: Boyanma Yüzdesi, BŞ: Boyanma Şiddeti, PTD: Pozitif Tahmin Değeri, NTD: Negatif Tahmin Değeri.

**Resim 3a.** CD147 antikoruna karşı diffüz kuvvetli membranöz pozitiflik gösteren malign mezotelyoma olgusu (İmmünohistokimya X200).**Resim 3b.** CD147 antikoruna karşı diffüz kuvvetli membranöz pozitiflik gösteren reaktif mezotelyal hiperplazi olgusu (İmmünohistokimya X200).**Resim 4a-b.** ProExC antikoruna karşı değişik oranlarda nükleer pozitiflik gösteren malign mezotelyoma olguları (İmmünohistokimya X200).

4a,b). MM olgularında ProExC ile en düşük boyanma yüzdesi %2'iken, en yüksek %32'idi (ortalama %14). RMH olgularında ise en düşük boyanma yüzdesi %0, en yüksek %20'idi (ortalama %3.5). MM olgularında ortalama ProExC boyanma yüzdesi RMH olgularına göre daha yüksek olup iki grup

arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). ProExC'ye ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan 0.865'di (%95 Güven aralığı: 0.761-0.969). MM ile RMH'i ayırt etmede ProExC'ye ait en iyi kesim noktası %7 olarak saptandı. En iyi kesim noktasına göre ProExC'nin duyarlılığı %87, seçiciliği %75, PTD %76.9, NTD %85.7'idi (**Tablo 2**).

TARTIŞMA

Effüzyon materyallerinde MM ile RMH ayrımı için EMA, Desmin, GLUT-1, p 53, IMP-3, P-glikoprotein ve Bcl-2 gibi immünohistokimyasal belirteçler kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda kullandığımız GLUT-1'in cerrahi ve effüzyon materyallerinden yapılan çalışmalarda, MM ile RMH ayrımında duyarlılığı %40-100, seçiciliği ise %80-100 arasında değişmektedir (14,15, 16). Çalışmalardaki bu farklı sonuçların antiklon klonları, dilüsyonlar, antijen retrieval metodları ve pozitif/negatif ayrımındaki kesim değeri farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca hemorajik nitelikteki effüzyon materyallerinde yaygın eritrosit pozitifliğinin GLUT-1 ekspresyonunu değerlendirmeyi zorlaştırdığı belirtilmektedir (17). Bizim çalışmamızda GLUT-1 ile 26 MM olgusunun 25'inde, 26 RMH olgusunun ise sadece 6'sında pozitiflik saptadık. MM olgularında GLUT-1 ile daha yaygın ve kuvvetli membranöz pozitiflik izlerken, RMH olgularında fokal ve zayıf GLUT-1 pozitifliği gözledik. MM ve RMH ayrımında GLUT-1'in duyarlılığını %84.6, seçiciliği ise %96.2 olarak hesapladık. Ayrıca hemorajik hücre bloğu materyallerinde yaygın eritrosit pozitifliğinin GLUT-1 ekspresyonunu değerlendirmeyi güçleştirdiğini gördük. GLUT-1 için elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile uyumlu olup GLUT-1'in MM ile RMH ayrımında duyarlı ve seçici bir belirteç olduğu görülmektedir.

CD147'nin kolorektal karsinom, endometriyal karsinom, serviks karsinomu ve meme karsinomu gibi çok sayıda tümörde ekspresyonunun artmış olduğu ve artmış CD147 ekspresyonu ile kötü prognoz arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (8). Aratake ve ark. tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yaymaları ve cerrahi rezeksiyon materyallerinden yaptıkları çalışmada CD147'nin differansiyasyon kaybı gösteren tiroid kanserlerinde, differansiye tiroid karsinomlarına göre daha yüksek ekspresyon gösterdiğini belirtmişlerdir (18). Bir başka çalışmada folliküler karsinomlarda, adenomlara göre CD147'nin ekspresyonunun önemli ölçüde artmış olduğu gösterilmiştir (19). Chen ve ark. primer kutanöz malign melanoma olgularında yüksek CD147 ekspresyonu ile artmış tümör kalınlığı ve yüksek Clark seviyesi ile anlamlı ilişki bulmuşlardır (20). MM ile RMH ayrımında Pinherio ve ark. yaptıkları çalışmada 9 MM olgusunun 8'inde (%90), 11 RMH olgusunun ise 1'inde (%9) CD147 ve GLUT-1 ekspresyonu bildirmektedir (21). Bu ayırımı CD147 ve GLUT-1'in duyarlılığını %88.8, seçiciliği ise %90.9 bulmuşlardır. Ayrıca CD147'nin GLUT-1'den farklı olarak eritrositlerde ekspresyon göstermediği için immünohistokimyasal değerlendirmenin daha kolay olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise MM olgularında CD147'nin boyanma yüzdesi ve boyanma şiddeti RMH olgularına göre artış göstermekle birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulmadık. Çalışmamızda CD147'nin boyanma yüzdesi ve şiddetine göre duyarlılığı ve seçiciliği sırası ile %76.9, %50 ve %88.5, %34.6'dı. İki çalışma

arasındaki farkın CD147'nin farklı klonlarına bağlı olabileceğini ve CD147'nin MM ile RMH ayrımındaki değerinin anlaşılabilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

ProExC'in özellikle yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyonlarında yüksek oranda eksprese olduğu gösterilmiştir (22). Wang ve ark. ise özefagus biyopsi ve rezeksiyon materyallerinden yaptıkları çalışmada ProExC'nin %93.3 duyarlılık, %96.2 seçicilik ile skuamöz intraepitelyal neoplaziyi, hiperplastik/normal özefagus mukozasından ayırt edebileceğini belirtmişlerdir (23). Moatamed ve ark. benign ve malign tanısı alan idrar materyellerinden yaptıkları çalışmada benign, malign ayrımında ProExC'nin duyarlılığını %92.3, seçiciliğini ise %100 bulmuşlardır. Aynı çalışmada atipik tanısı alan 35 olguda ise ProExC'nin duyarlılığı %70.8, seçiciliği ise %90.9'dur (24). Kimura ve ark. ise effüzyon materyallerinde MCM7, TOP2A ve Ki-67 antiklonlarını kullanarak yaptıkları çalışmada, MM ile RMH ayrımında en iyi kesim değerini MCM7 ve Ki-67 için %30, TOP2A için %15 bulmuşlardır. Bu kesim değeri dikkate alındığında TOP2A'nın duyarlılığını %89.3, seçiciliği ni %92.9, MCM7'nin duyarlılığı ve seçiciliğini %100, Ki-67'in ise duyarlılığını %64.3, seçiciliğini ise %92.9 bulmuşlardır. Özellikle MCM7 ve TOP2A'nın MM ile RMH ayrımında güvenilir belirteçler olduğunu belirtmişlerdir (25). Hücre proliferasyon belirteçleri Ki-67, TOP2A, MCM7 ve Geminin ile yapılan bir başka çalışmada ise TOP2A'nın kesim değeri %11 olarak alındığında duyarlılığı %88, seçiciliği ise %92, MCM7'nin kesim değeri %20 olarak alındığında ise duyarlılığı ve seçiciliğini %100 bulunmuştur (26).

Bizim çalışmamızda ise ProExC'nin kesim değeri %7 olarak alındığında duyarlılığı %87, seçiciliği ise %75'idi. Çalışmamızda ProExC için elde ettiğimiz duyarlılık düzeyi literatürde TOP2A için elde edilen duyarlılık düzeyi ile uyumludur. Seçiciliğinin ise daha düşük düzeyde kaldığı görülmüştür.

Çalışmamız MM ile RMH ayrımında GLUT-1, CD147 ve ProExC'nin birlikte kullanıldığı literatürdeki ilk çalışmadır. Sonuçlarımız GLUT-1'in MM ile RMH ayrımında hem tek başına hem de ProExC ile birlikte yararlı bir belirteç olduğunu göstermektedir. ProExC'nin ise tek başına MM ile RMH ayrımında tanısal performans düzeyinin orta derecede başarılı olduğunu ve İHK paneline eklenme potansiyeli olduğunu düşünmekteyiz. CD147 ise bu ayırımı yarar sağlamamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 13L3330007 proje numarası ile desteklenmiştir.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti

Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler

KAYNAKLAR

1. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med.* 1960 Oct;17(4):260-271.
2. Dikensoy O. Mesothelioma due to environmental exposure to erionite in Turkey. *Curr Opin Pulm Med.* 2008 Jul;14(4):322-325.
3. Lepus CM, Vivero M. Updates in Effusion Cytology. *Surg Pathol Clin.* 2018 Sep;11(3):523-544.
4. Lee AF, Gown AM, Churg A. IMP3 and GLUT-1 immunohistochemistry for distinguishing benign from malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol.* 2013 Mar;37(3):421-426.
5. Chang S, Oh MH, Ji SY, Han J, Kim TJ, Eom M et al. Practical utility of insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3, glucose transporter 1, and epithelial membrane antigen for distinguishing malignant mesotheliomas from benign mesothelial proliferations. *Pathol Int.* 2014 Dec;64(12):607-612.
6. Attanoos RL, Griffin A, Gibbs AR. The use of immunohistochemistry in distinguishing reactive from neoplastic mesothelium. A novel use for desmin and comparative evaluation with epithelial membrane antigen, p53, platelet-derived growth factor-receptor, P-glycoprotein and Bcl-2. *Histopathology.* 2003 Sep;43(3):231-238.
7. Hasteh F, Lin GY, Weidner N, Michael CW. The use of immunohistochemistry to distinguish reactive mesothelial cells from malignant mesothelioma in cytologic effusions. *Cancer Cytopathol.* 2010 Apr 25;118(2):90-96.
8. Xin X, Zeng X, Gu H, Li M, Tan H, Jin Z et al. CD147/EMMPRIN overexpression and prognosis in cancer: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016 Sep 9;6:32804.
9. Guo M, Baruch AC, Silva EG, Jan YJ, Lin E, Sneige N et al. Efficacy of p16 and ProExC immunostaining in the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2011 Feb;135(2):212-220.
10. Kinoshita Y, Hida T, Hamasaki M, Matsumoto S, Sato A, Tsujimura T et al. A combination of MTAP and BAP1 immunohistochemistry in pleural effusion cytology for the diagnosis of mesothelioma. *Cancer Cytopathol.* 2018 Jan;126(1):54-63.
11. Cozzi I, Oprescu FA, Rullo E, Ascoli V. Loss of BRCA1-associated protein 1 (BAP1) expression is useful in diagnostic cytopathology of malignant mesothelioma in effusions. *Diagn Cytopathol.* 2018 Jan;46(1):9-14.
12. Walts AE, Hiroshima K, McGregor SM, Wu D, Husain AN, Marchevsky AM. BAP1 Immunostain and CDKN2A (p16) FISH Analysis: Clinical Applicability for the Diagnosis of Malignant Mesothelioma in Effusions. *Diagn Cytopathol.* 2016 Jul;44(7):599-606.
13. Chevrier M, Monaco SE, Jerome JA, Galateau-Salle F, Churg A, Dacic S. Testing for BAP1 loss and CDKN2A/p16 homozygous deletion improves the accurate diagnosis of mesothelial proliferations in effusion cytology. *Cancer Cytopathol.* 2020 Dec;128(12):939-947.
14. Kato Y, Tsuta K, Seki K, Maeshima AM, Watanabe S, Suzuki K et al. Immunohistochemical detection of GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma. *Mod Pathol.* 2007 Feb;20(2):215-220.
15. Shen J, Pinkus GS, Deshpande V, Cibas ES. Usefulness of EMA, GLUT-1, and XIAP for the cytologic diagnosis of malignant mesothelioma in body cavity fluids. *Am J Clin Pathol.* 2009 Apr;131(4):516-523.
16. Monaco SE, Shuai Y, Bansal M, Krasinskas AM, Dacic S. The diagnostic utility of p16 FISH and GLUT-1 immunohistochemical analysis in mesothelial proliferations. *Am J Clin Pathol.* 2011 Apr;135(4):619-627.
17. Ikeda K, Tate G, Suzuki T, Kitamura T, Mitsuya T. Diagnostic usefulness of EMA, IMP3, and GLUT-1 for the immunocytochemical distinction of malignant cells from reactive mesothelial cells in effusion cytology using cytospin preparations. *Diagn Cytopathol.* 2011 Jun;39(6):395-401.
18. Aratake Y, Marutsuka K, Kiyoyama K, Kuribayashi T, Miyamoto T, Yakushiji K et al. EMMPRIN (CD147) expression and differentiation of papillary thyroid carcinoma: implications for immunocytochemistry in FNA cytology. *Cytopathology.* 2010 Apr;21(2):103-110.
19. Bryson PC, Shores CG, Hart C, Thorne L, Patel MR, Richey L et al. Immunohistochemical distinction of follicular thyroid adenomas and follicular carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Jun;134(6):581-586.
20. Chen T, Zhu J. Evaluation of EMMPRIN and MMP-2 in the prognosis of primary cutaneous malignant melanoma. *Med Oncol.* 2010 Dec;27(4):1185-1191.
21. Pinheiro C, Longatto-Filho A, Soares TR, Pereira H, Bedrossian C, Michael C et al. CD147 immunohistochemistry discriminates between reactive mesothelial cells and malignant mesothelioma. *Diagn Cytopathol.* 2012 Jun;40(6):478-483.
22. Shroyer KR, Homer P, Heinz D, Singh M. Validation of a novel immunocytochemical assay for topoisomerase II-alpha and minichromosome maintenance protein 2 expression in cervical cytology. *Cancer.* 2006 Oct 25;108(5):324-330.
23. Wang WC, Wu TT, Chandan VS, Lohse CM, Zhang L. Ki-67 and ProExC are useful immunohistochemical markers in esophageal squamous intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol.* 2011 Oct;42(10):1430-1437.
24. Moatamed NA, Rao JY, Alexanian S, Cobarrubias M, Levin M, Lu D et al. ProEx C as an adjunct marker to improve cytological detection of urothelial carcinoma in urinary specimens. *Cancer Cytopathol.* 2013 Jun;121(6):320-328.
25. Kimura F, Kawamura J, Watanabe J, Kamoshida S, Kawai K, Okayasu I et al. Significance of cell proliferation markers (Minichromosome maintenance protein 7, topoisomerase IIalpha and Ki-67) in cavital fluid cytology: can we differentiate reactive mesothelial cells from malignant cells? *Diagn Cytopathol.* 2010 Mar;38(3):161-167.
26. Kimura F, Okayasu I, Kakinuma H, Satoh Y, Kuwao S, Saegusa M et al. Differential diagnosis of reactive mesothelial cells and malignant mesothelioma cells using the cell proliferation markers minichromosome maintenance protein 7, geminin, topoisomerase II alpha and Ki-67. *Acta Cytol.* 2013;57(4):384-390.

Semen pH ve Likefaksiyon Süresi Motilite ve Morfoloji Üzerinde Etkili midir?

Is Seminal pH and Liquefaction Time Effective on Motility and Morphology?

Mehmet Kutlu DEMİRKOL¹, Sefa RESİM¹, Neslihan TEMİZ DOĞAN², Mustafa Bilal HAMARAT³, Osman BARUT¹

¹Kahramanmaraş Sıtcu İmam University School of Medicine, Department of Urology, Kahramanmaraş, Turkey

²Kahramanmaraş Sıtcu İmam University School of Medicine, Andrology Laboratory, Kahramanmaraş, Turkey

³Health Sciences University, Konya Health Application and Research Center, Department of Urology, Konya, Turkey

Özet

Amaç: Likefaksiyon süresi ve semen pH değerlerinin sperm fonksiyonları ile ilişkili olup olmadığı konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu çalışmada pH ve likefaksiyon süresi ile ana semen parametreleri arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirilmesi hedeflendi.

Gereç ve Yöntemler: İnfertilite açısından değerlendirilen 964 hastadan azospermi, şiddetli oligozoospermi (<1 milyon/ml) ve aynı katılımcının birden fazla semen örneği olanlar çıkarıldıktan sonra 600 hastanın semen örneği çalışmaya dahil edildi. Veriler normal ve anormal olarak gruplara ayrıldı ve pH ve likefaksiyon süreleri açısından karşılaştırıldı. Örnekler ayrıca semen pH değerine göre asidik (<7.2), normal (7.2-8.0) ve bazik (> 8.0) ve likefaksiyon süresine göre normal sıvılaştırma (≤30 dak.) ve yavaş sıvılaştırma (> 30 dak.) şeklinde gruplandırıldı, ve daha sonra konsantrasyon, motilite ve morfoloji bozuklukları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: 600 semen örneğinden 400'ü (% 66.7) anormal, 200'ü (% 33.3) normal olarak gruplandırıldı. Anormal grubun medyan pH ve sıvılaşma süresi normal gruptan istatistiksel olarak daha yüksekti (her ikisi de, p <0.01). Semen pH ve likefaksiyon süreleri astenoospermi, teratozoospermi ve astenoteratozoospermi gruplarında anlamlı olarak daha yüksekti (tümü için p <0.01). Bazik pH (> 8.0) grubunun konsantrasyonu, progresif motilitesi ve morfolojisi hem asidik hem de normal pH gruplarından anlamlı olarak daha düşüktü (hepsi için p <0.01). Bunun aksine, sıvılaşma zaman gruplarının morfolojileri arasında sadece anlamlı fark vardı (p = 0.02).

Sonuç: Anormal ve normal gruplarda semen pH ve likefaksiyon süresi değerleri anlamlı derecede farklıydı ve bu fark astenoospermi, teratozoospermi ve astenoteratozoospermisi olanlarda belirgindi. Bu ilişkileri daha iyi anlamak için kontrol grubu olarak kanıtlanmış fertil erkeklerle çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Likefaksiyon süresi, Morfoloji, Motilite, Semen pH

Abstract

Objectives: There are not enough reports about whether liquefaction time and semen pH values are related to sperm functions. Therefore, this study aimed to evaluate whether there is a relationship between pH and liquefaction time and major semen parameters.

Material and Methods: After excluding patients with azoospermia, severe oligozoospermia (<1 million/ml) and multiple semen samples from the same participant from 964 patients evaluated for infertility, semen samples of 600 patients were included in the study. The data were divided into groups as normal and abnormal and compared in terms of pH and liquefaction times. The samples were also grouped according to semen pH as acidic (<7.2), normal (7.2-8.0) and basic (>8.0) and liquefaction time as normal liquefying (≤30 min.) and slow liquefying (> 30 min.), and then were compared in terms of the normal/abnormal status of concentration, motility and morphology.

Results: Of the 600 semen samples, 400 (66.7%) were grouped as abnormal and 200 (33.3%) as normal. The median pH and liquefaction time of the abnormal group were statistically higher than the normal group (both, p <0.01). The seminal pH and liquefaction times were significantly higher in asthenozoospermia, teratozoospermia and asthenoteratozoospermia groups (for all, p <0.01). The concentration, progressive motility and morphology of the basic pH (>8.0) group was significantly lower than both acidic and normal pH groups (for all, p <0.01). Unlike, there was only significant difference between the morphologies of liquefaction time groups (p=0.02).

Conclusion: The seminal pH and liquefaction time values in the abnormal and normal groups were significantly different and this difference was evident in those with asthenozoospermia, teratozoospermia and asthenoteratozoospermia. To understand these relationships better, studies with proven fertile men as a control group should be performed.

Keywords: Liquefaction time, Morphology, Motility, Semen pH

Yazışma Adresi: Mehmet Kutlu DEMİRKOL, Kahramanmaraş Sıtcu İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji ABD, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +90 530 9375484, Mail: kutludemirkol@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-1678-9889, 0000-0003-1652-4792, 0000-0002-5140-8896, 0000-0002-3987-7016, 0000-0002-8296-9717

Geliş tarihi: 20.11.2020

Kabul tarihi: 05.12.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.828863

INTRODUCTION

Semen analysis is routinely performed during infertility assessment. The results of this procedure are guiding when making treatment decisions. Therefore, standardization of analysis is important. The World Health Organization (WHO) laboratory manual for the examination and processing of human semen was lastly revised in 2010, and lower reference limits for semen characteristics were standardized (1). The main parameters taken into attention in semen analysis are motility, morphology and concentration. Male factor infertility is considered, if abnormalities are detected in consecutive semen analysis according to WHO criteria.

Ejaculated semen is composed of spermatozoa and secretions of prostate and seminal vesicle (2). After ejaculation, first, a soft seminal coagulum is formed and then that liquefies macroscopically within 5-20 minutes at room temperature, generally completed within 30 minutes (3-5). Then, it is tried to discriminate liquefaction macroscopically and microscopically. Spermatozoa are immobile during liquefaction process and immobilized spermatozoa can gain ability to move when semen liquefies. Semen analysis should not be started within 30 minutes in non-liquefied samples, and a further 30 minutes should be waited (1). In cases of infertility or subfertility, semen has been observed to have slow or non-liquefaction (6). Slow-liquefying samples that liquefied 30 minutes after ejaculation had more significant decrease in all the prostate-specific components of semen than normally liquefying ejaculates (5).

Semen pH is mainly determined by two accessory gland secretions, seminal vesicle and prostate, which are alkaline and acidic, respectively (1). The pH of seminal plasma may affect sperm function. The normal value of seminal fluid pH was accepted to be between 7.2 and 8.0 in WHO laboratory manual in 1992 revision. When the pH of the ejaculate is acidic (<7.2), there may be occlusion of the seminal vesicles, however, it may be related to infections with an alkaline pH (8.0) (7). Presently, there are not enough reference values for the seminal pH of fertile men. The last revised WHO laboratory manual did not change the consensus value of 7.2 as a lower threshold value. Therefore, new data is expected to be presented in the literature (1).

By the knowledge that spermatozoa can gain movement by liquefaction, liquefaction time may affect semen parameters. There is not enough study about whether liquefaction time and semen pH values are related to sperm functions. While Banjoko *et al.* showed no significant difference in seminal pH values in hypomotile and normal motile groups (8), in another study patients with oligospermia or asthenospermia have been shown to have a semen pH <7.2 (9). In the light of these data, we aimed to evaluate whether there is a relationship between seminal pH and liquefaction time and major semen parameters such as sperm motility, morphology and concentration.

MATERIAL and METHODS

Study Design and Samples

The semen analysis of patients attended or consulted for infertility in our Andrology Laboratory between July 2018 and March 2019 were reviewed retrospectively. The study was carried out appropriate to the latest version of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Kahramanmaraş Sutcu Imam University (approval number: 118 - 2019/07).

In this laboratory analysis, 964 semen samples taken for infertility evaluation were obtained. After excluding samples with azoospermia and severe oligozoospermia (< 1 million/ml) and more than one samples of the same participants, 400 abnormal and 200 normal semen samples were included in the study. If all parameters of a semen sample such as semen volume, total sperm number, sperm concentration, total motility, progressive motility, vitality and sperm morphology were above the latest reference value recommended by the WHO, it was accepted as normal. To accept that the semen sample was abnormal, it was enough that only one of the parameters was below the reference value.

The data were divided into groups as normal and abnormal. The samples that also grouped according to status of oligozoospermia (O), asthenozoospermia (A), teratozoospermia (T), oligoasthenozoospermia (OA), oligoteratozoospermia (OT), astenoteratozoospermia (AT) and oligoastenoteratozoospermia (OAT), were compared in terms of semen pH and liquefaction times. In addition, study samples were grouped according to semen pH as acidic (<7.2), normal (7.2-8.0) and basic (>8.0) and liquefaction time as normal liquefying (≤30 min.) and slow liquefying (> 30 min.), and then were compared in terms of the status of O, A, T, OA, OT, AT and OAT.

Semen analysis

After a sexual break of 3-5 days, semen samples were collected in the laboratory by masturbation and the analysis was performed according to the latest WHO criteria. After the specimens were incubated at 37 ° C for liquefaction, the liquefaction times were recorded. Then, the volume and pH of the samples were measured by gravimetric and volumetric methods and by pH strip, respectively. The analysis was performed under a phase-contrast microscope (Olympus). Samples were analyzed for sperm motility, vitality, concentration and morphology.

Statistical Analysis

The median (interquartile range (IQR)) and the percentage of data from the basic descriptive statistics were used for all study groups. Due to the abnormal distribution of data, Mann-Whitney U test and Kruskal Wallis test were used for comparison of two groups and more than two groups, respectively. Chi-Square test was used for testing relationships between categorical variables. The statistical significance was defined as $p < 0.05$ and the results evaluated at 95% confidence.

ce interval. For all statistical analysis, SPSS software (version 22.0, IBM, USA) was used.

RESULTS

The median (IQR) age, pH and liquefaction time of all data were 31 (28-34), 7.5 (7.0-8.0) and 20 (20-30), respectively. Of the 600 semen analysis results, 400 (66.7%) were grouped as abnormal and 200 (33.3%) as normal. In all cohort, the groups with the highest percentages were A (64.3%), T(62.8%), AT (60.5%), normal pH(7.2-8.0) (40.7%) and normal liquifying (≤ 30 min) (82.5%) groups (**Figure 1**). In the group with the abnormal semen analysis, 278 (69.5%) patients had a semen pH ≥ 7.2 , whereas in the normal group, the pH of 112 (56%) patients was <7.2 .

The median pH and liquefaction time of the group with abnormal semen analysis were statistically higher than the normal group(both, $p < 0.01$) (**Table 1**). The seminal pH and liquefaction times were significantly higher in A, T and AT groups ($p < 0.01$ for all). However, there were no significant differences in pH and liquefaction time of O, OA, OT and OAT groups (**Table 2**).

There were significant differences between concentrations, progressive motilities and morphologies of semen pH groups (for all, $p < 0.01$). The concentration, progressive motility and morphology of the basic pH group was significantly lower than both acidic and normal pH groups (for all, $p < 0.01$). There was also significant difference between the morphologies of acidic and normal pH groups ($p < 0.01$).

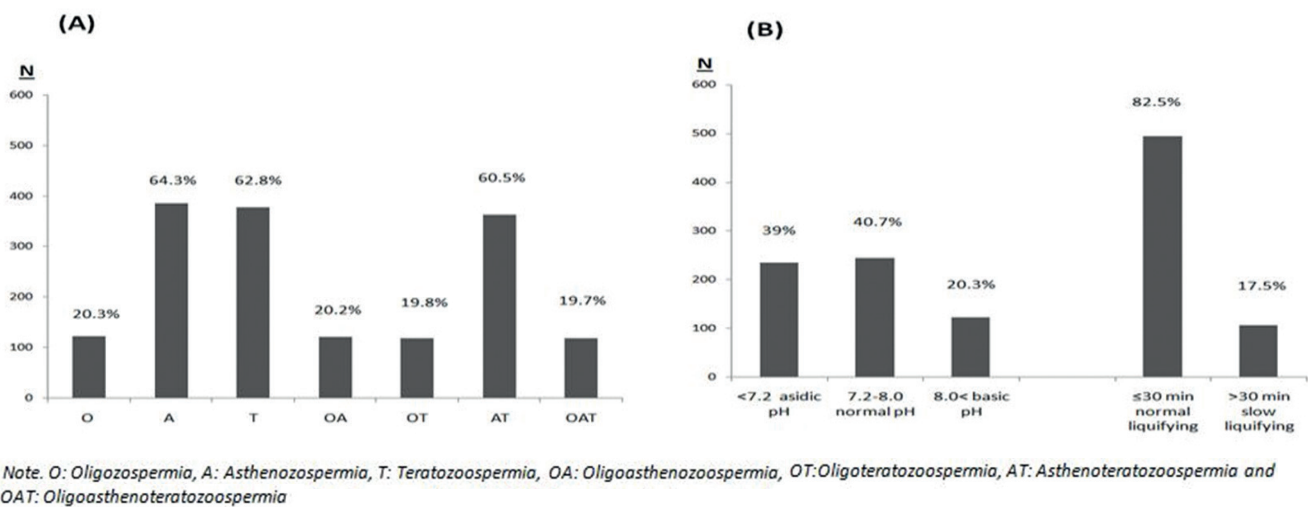


Figure 1. The percentage and count of semen parameters (A). The percentage and count of O,A,T,OA,AT and OAT groups, (B). The percentage and count of seminal pH and liquefaction time groups.

Table 1. Comparison of demographics and sperm parameters between abnormal and normal semen analysis groups.

	Abnormal semen analysis (N:400)	Normal semen analysis (N:200)	p* value
Age	32 (28-36)	31 (29-35)	0.56
Volume (ml)	3.4 (2.6-4.6)	3.2 (2.6-4.4)	0.83
pH	8.0 (7.0-9.0)	7.0 (7.0-8.0)	<i><0.01</i>
Liquefaction time (min)	25 (20-30)	20 (20-25)	<i><0.01</i>
Concentration (million/ml)	24 (12-42)	53 (32-68)	<i><0.01</i>
Progressive motility (%)	18 (10-24)	36 (32-38)	<i><0.01</i>
Morphology (%)	0 (0-2)	4 (4-6)	<i><0.01</i>
Vitality (%)	65 (59-70)	74 (73-76)	<i><0.01</i>

*Comparison between groups were made using Mann-Whitney U test. Summary statistics are presented as median (interquartile range). Statistical significance was at $p < 0.05$ and shown in bold and italic.

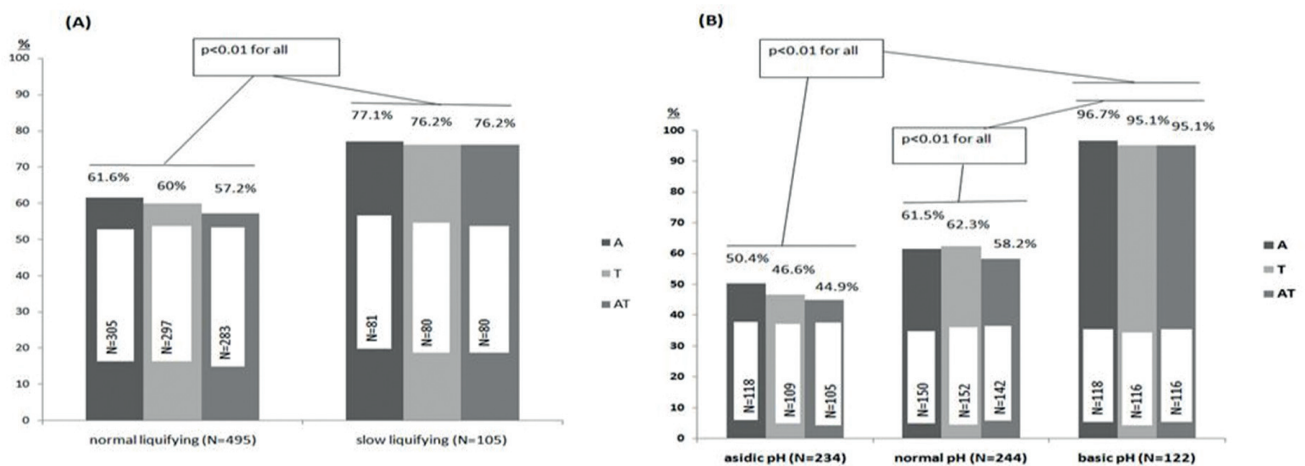
Unlike, it was observed that there was only significant difference between the morphologies of liquefaction time groups ($p=0.02$) (**Table 3**). In addition, O, A, T, OA, OT, AT and OAT rates were examined in pH and liquefaction subgroups. There were differences in only A, T and AT rates of both pH

and liquefaction subgroups. Semen samples with slow liquefying had higher rates of A, T and AT than normal liquefying ones (for all $p<0.01$). Semen samples with basic pH had higher rates of A, T and AT than both acidic and normal pH ones (for all $p<0.01$) (**Figure 2**).

Table 2. Seminal pH and liquefaction time difference between O, A, T, OA, OT, AT and OAT status groups.

		pH Median (IQR)	p value	Liquefaction time Median (IQR)	p* value
O status	Yes	7.5 (7.0-9.0)	0.20	20 (20-30)	0.97
	No	7.5 (7.0-8.0)		20 (20-30)	
A status	Yes	8.0 (7.0-9.0)	<0.01	25 (20-30)	<0.01
	No	7.0 (7.0-8.0)		20 (20-25)	
T status	Yes	8.0 (7.0-9.0)	<0.01	25 (20-30)	<0.01
	No	7.0 (7.0-8.0)		20 (20-25)	
OAT status	Yes	7.5 (7.0-9.0)	0.16	20 (20-30)	0.91
	No	7.5 (7.0-8.0)		20 (20-30)	
OA status	Yes	7.5 (7.0-9.0)	0.16	20 (20-30)	0.99
	No	7.5 (7.0-8.0)		20 (20-30)	
OT status	Yes	7.5 (7.0-9.0)	0.19	20 (20-30)	0.87
	No	7.5 (7.0-8.0)		20 (20-30)	
AT status	Yes	8.0 (7.0-9.0)	<0.01	25 (20-30)	<0.01
	No	7.0 (7.0-8.0)		20 (20-25)	

*Comparison between groups were made using Mann-Whitney U test. Summary statistics are presented as median (IQR). Statistical significance was at $p<0.05$ and shown in bold and italic. O: Oligospermia, A: Asthenozoospermia, T: Teratozoospermia, OA: Oligoasthenozoospermia, OT: Oligoteratozoospermia, AT: Asthenoteratozoospermia and OAT: Oligoasthenoteratozoospermia



Note. Chi-square test was used for statistics. Bonferroni correction was used for p value in B. Statistical significance was at $p < 0.05$. A: Asthenozoospermia, T: Teratozoospermia and AT: Asthenoteratozoospermia

Figure 2. Differences of A,T and AT in semen pH and liquefaction groups.

Table 3. Comparison of concentration, progressive motility and morphology in seminal pH and liquefaction time subgroups.

		Concentration (million/ml)		Progressive motility(%)		Morphology (%)	
		Median (IQR)	p	Median (IQR)	p	Median (IQR)	p
*pH groups	Asidic pH	33.5 (21.0-56.0)		31.0 (17.8-36.0)		4.0 (0.0-5.0)	
	Normal Ph	32.0 (19.0-58.0)	<0.01^a	24.0 (14.3-32.0)	<0.01^b	2.0 (0.0-4.0)	<0.01^c
	Basic pH	27.0 (13.0-40.5)		19.0 (8.0-22.0)		0.0 (0.0-2.0)	
**Liquefaction time groups	Normal(≤30min)	32.0 (17.0-54.0)	0.85	24.0 (13.0-32.0)	0.26	2.0 (0.0-4.0)	0.02
	Slow (>30min)	32.0 (21.5-46.0)		22.0 (14.0-28.5)		1.0 (0.0-3.0)	

Note. Summary statistics are presented as median (IQR). Statistical significance was at $p < 0.05$ and shown in bold and italic.

*. Comparison between groups was made using Kruskal-Wallis analysis and post hoc multiple comparisons were made Mann-Whitney U test with Tamhane's correction.

** Mann-Whitney U test was used for comparison.

^a. $p < 0.01$ for ph asidic pH vs basic pH groups and normal pH vs basic pH groups (post hoc analysis).

^b. $p < 0.01$ for ph asidic pH vs basic pH groups and normal pH vs basic pH groups (post hoc analysis).

^c. $p < 0.01$ for all group comparisons (post hoc analysis).

DISCUSSION

The normal value of seminal fluid pH was accepted to be between 7.2 and 8.0 in WHO laboratory manual in 1992 (7), than the lower threshold value of 7.2 was accepted as the consensus value in last version of WHO laboratory manual (1). Currently, there is not enough reference value for the pH of semen from fertile males. Therefore, the last manual needs more data for revision.

In the semen analysis of 207 men who underwent infertility evaluation, the seminal pH was consistently above 8.0 by using pH meter and pH paper at different times (30 and 60 min) (10). Harraway et al. with median 8.2 (range 7.3-9.5), semen pH values of the populations (N = 1199) were higher than WHO reference values (7.2-8.0). In addition, the semen pH values of 602 patients with normal sperm concentration and motility and 597 patients with abnormal parameters were similar (both medians, 8.2) (11). In our study, the median pH of the abnormal semen analysis group was 8.0 (IQR, 7.0-9.0) and the number of patients with $pH \geq 7.2$ was 278 (69.5%). Moreover, the normal semen analysis group which was normozoospermic had 112 (56%) samples with $pH < 7.2$. As shown in these reports and our study, pH could be higher than 7.2 in populations with abnormal semen parameters and could be lower than 7.2 in the normozoospermic patients (for semen $pH \geq 7.2$ for fertile men in last WHO). Although the normal semen analysis group in our study did not fully represent samples from normal fertile men, our results also supported the need for new studies on pH value.

In a study of 80 semen samples taken from men admitted to the infertility clinic, patients were divided into groups as hypomotility and normal motility according to 60% motility and no difference was found between the pH values of the groups (7.51 ± 0.02 and 7.54 ± 0.02 , respectively), ($p = 0.21$) (8). In our study, the pH values in the abnormal and normal semen analysis groups were statistically different (median 8.0

(IQR, 7.0-9.0) and 7.0 (IQR, 7.0-8.0), respectively, $p < 0.01$). In the subgroup analysis, this difference was found to be related to motility and morphology and pH values were higher in the groups with A and T ($p < 0.01$).

In another study of 136 fertile healthy men, the purified sperm were resuspended in the sperm feeding solution of pH 5.2, 6.2, 7.2, and 8.2 and divided into groups. It was revealed that the pH 7.2 and 8.2 appeared to be the optimal condition for total motility and progressive motility of human sperm (9). At the present study, semen samples with basic pH (> 8.0) had higher rates of A, T and AT than both acidic (< 7.2) and normal pH (7.2-8.0) ones (for all $p < 0.01$). This difference may be due to more alkaline pH (> 8.0) usually associated with infections (7) that may affect motility and morphology.

Ejaculated semen is composed of spermatozoa and prostate and seminal vesicle secretions. After the semen coagulum forms, it begins to liquefy and is usually completed within 30 minutes (3-5). In the literature, there was no study comparing liquefaction time with main semen parameters such as concentration, motility and morphology. In our report, the liquefaction time was longer in the abnormal sperm analysis group, especially in the A, T and AT subgroups than in normozoospermic patients ($p < 0.01$). In addition, only the morphology of the slow liquefying group was lower than the normal liquefying group ($p = 0.02$). Furthermore, the slow liquefying group had higher rates of A, T and AT than the normal

The present study has a few limitations, including its retrospective nature, relatively few samples and/or the absence of a proven fertile control group. Nevertheless, this study provides valuable information about the relationship of pH and liquefaction time to the main semen parameters.

As a conclusion; The seminal pH and liquefaction time values in the abnormal and normal semen analysis groups were significantly different and this difference was evident in

those with A, T and AT. While all three main parameters were significantly affected in basic pH (>8.0), only morphology was significantly affected in those with slow liquefying (>30 min) samples. However, both the basic pH and slow liquefying samples had higher rates of A, T and AT. To understand these relationships better, studies with proven fertile men as a control group should be performed.

Conflict of Interest and Financial Status

Conflict of Interest and Financial Status: Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

Author Contribution

All authors contributed equally to the article.

REFERENCES

1. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010.
2. Amelar RD, Hotchkiss RS. The split ejaculate: its use in the management of male infertility. *Fertility and sterility*. 1965;16:46-60.
3. Tauber PF, Propping D, Schumacher GFB, Zaneveld LJD. Biochemical Aspects of the Coagulation and Liquefaction of Human Semen. *Journal of andrology*. 1980;1(6):281-288.
4. Mandal A, Bhattacharyya AK. Some preliminary observations on the liquefaction of human semen. *Andrologia*. 1985;17(3):228-233.
5. Mandal A, Bhattacharyya AK. Biochemical Parameters of Slowly Liquefying Human Ejaculates. *Archives of Andrology*. 1988;20(2):141-145.
6. Bhushan S, Pandey RC, Singh SP, Pandey DN, Seth P. Some observations on human semen analysis. *Indian journal of physiology and pharmacology*. 1978;22(4):393-396.
7. World Health O. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 3rd ed. Cambridge [England]; Published on behalf of the World Health Organization by Cambridge University Press; 1992.
8. Banjoko SO, Adeseolu FO. Seminal Plasma pH, Inorganic Phosphate, Total and Ionized Calcium Concentrations In The Assessment of Human Spermatozoa Function. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2013;7(11):2483-2486.
9. Zhou J, Chen L, Li J, Li H, Hong Z, Xie M, et al. The Semen pH Affects Sperm Motility and Capacitation. *PloS one*. 2015;10(7):e0132974.
10. Haugen TB, Grotmol T. pH of human semen. *Int J Androl*. 1998;21(2):105-108.
11. Harraway C, Berger NG, Dubin NH. Semen pH in patients with normal versus abnormal sperm characteristics. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000;182(5):1045-1047.

Karpal Tünel Sendromu ve Ortalama Trombosit Hacmi Arasındaki İlişki

The Relation Between Mean Platelet Volume and Carpal Tunnel Syndrome

Fatih DOĞAR¹, Kaan GURBUZ²

¹Kahramanmaraş Sutcu İmam University School of Medicine, Departments Orthopedics and Traumatology, Kahramanmaraş, Turkey.

²Kayseri City Hospital, Departments of Orthopedics and Traumatology, Kayseri, Turkey.

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Karpal Tünel Sendromu (KTS) ile anjiyogenez, tromboz, immünite ve inflamasyonla sonuçlanan ortalama trombosit hacmi (MPV) arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: 2013 ve 2019 yılları arasında, 1660 hastaya mini-açık dekompresyon uygulandı ve sırasıyla 1056 sağlıklı birey kontrol grubu olarak retrospektif çalışmaya dahil edildi. Dışlama kriterleri sağlandıktan sonra 166 KTS hastası (141 kadın, 25 erkek) ve 156 kontrol hastası (80 kadın, 76 erkek) olarak iki grup belirlendi. KTS ve kontrol gruplarında, 12 saat aç kalandıktan sonra alınan venöz kan örneklerinden ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit sayısı (PLT), trombosit dağılım genişliği (PDW), beyaz kan hücre (WBC) sayısı, hemoglobin (Hb), ESR ve CRP düzeyleri elde edildi ve hastane veri tabanında geriye dönük olarak kaydedildi. Ayrıca KTS grubundaki hastalardan postoperatif 6. ve 12. ay kontrollerinde kan örnekleri alınarak operasyon öncesi çalışılan değerler dosyadan tekrardan kaydedildi.

Bulgular: KTS hastaları arasında, ameliyat sonrası 6 ayda ortalama MPV'de bazal değere kıyasla anlamlı bir fark vardı ($p = 0,027$). Ortalama MPV'de 1. yılda bazal değere göre anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0,70$). Ek olarak, KTS'li hastalar ve kontrol grubundaki hastalar arasında MPV değerlerinde veya diğer kan parametrelerinde (trombosit sayısı, beyaz kan sayımı, trombosit dağılımı genişliği ve hemoglobin) anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: Çalışmamızda KTS ile MPV arasında önemli bir ilişki bulunmadığını tespit ettik. Bu konuyu aydınlatmak için daha büyük örneklem büyüklüğüne ve geniş prospektif çalışmaların gerekli olduğuna inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Karpal Tünel Sendromu, Ortalama Trombosit Hacmi, Trombosit, İlişki

Abstract

Objective: The aim of this study was to evaluate the relationship between Carpal tunnel syndrome (CTS) and mean platelet volume (MPV) in which is related with angiogenesis, thrombosis, immunity and inflammation.

Material and Methods: Between 2013 and 2019, 1660 patients underwent mini-open decompression and 1056 healthy individuals were included in the retrospective study as study and control group respectively. After the exclusion criteria are provide, patients were determined 166 CTS patients and 156 control patients in two groups. In the CTS and control groups, mean platelet volume (MPV), platelet count (PLT), platelet distribution width (PDW), white blood cell(WBC) count, haemoglobin (Hb), ESR and CRP levels were obtained from venous blood samples drawn after 12-h fasting and were recorded retrospectively from the hospital database. In addition, blood samples were taken from the patients in the CTS group at the postoperative 6th and 12th month controls and the values studied before the operation were re-recorded from the file.

Results: Among the CTS patients, only there was a significant difference in the mean MPV at 6 months postoperatively compared to baseline ($p=0.027$). No significant difference was detected in the mean MPV at 1 year compared to baseline ($p=0.70$). In addition, no significant differences were found in MPV values or in other blood parameters (platelet count, white blood count, platelet distribution width and haemoglobin) between patients with CTS and controls.

Conclusion: We found that no significant relationship was detected between CTS and MPV in our study. We believe that further prospective studies with larger sample size are needed to elucidate this topic.

Keywords: Carpal Tunnel Syndrome, Mean Platelet Volume, Platelet, Relation.

Yazışma Adresi: Fatih DOĞAR, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji ABD, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +90-530-4045489, Mail: drfatihdogar@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-3848-1017, 0000-0002-0144-5517

Geliş tarihi: 14.10.2020

Kabul tarihi: 12.11.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.810636

INTRODUCTION

Carpal tunnel syndrome (CTS) is one of the most frequently seen entrapment neuropathies (1). The syndrome generally occurs bilaterally and is more prominent in the dominant hand in 76% to 87% of the cases (2). It is more common in women and its incidence increases with advancing age. CTS is characterized by clinical symptoms, such as pain, paresthesia, hand dysfunction, muscular atrophy and weakness (1-3). Surgery is indicated in one-third of patients (1-3). The etiology of CTS is multifactorial, with the most relevant risk factors being female gender, pregnancy, obesity, greater body mass index, age >30 years, fractures involving the wrist, systemic diseases, such as diabetes mellitus, rheumatoid arthritis and hypothyroidism and repetitive use of the dominant hand (3).

Platelets play a role in angiogenesis, thrombosis, immunity and inflammation (4, 5). The mean platelet volume (MPV) is a marker of platelet function and activation, and is low during active disease periods in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis (4-6). In addition, MPV is significantly higher in patients with psoriasis than in controls (7). In another study, MPV was significantly lower in osteoarthritis patients with active synovitis than in controls (8).

Although many studies have reported that MPV is predictive in several chronic inflammatory disorders, to our knowledge there is none that shows the relationship between MPV and CTS in a controlled study. In this study, we hypothesized that there is a relationship between CTS, which has been classified as a chronic inflammatory disorder. Thus, MPV values were compared pre and postoperatively in patients with CTS and between patients with CTS and healthy controls.

MATERIAL and METHODS

Among 3528 patients with CTS who underwent open decompression surgery at our two clinics (Kayseri City Training and Research Hospital and Kahramanmaraş Sutcu Imam University Faculty of Medicine) between January 2013 and December 2019, 1660 were included in the retrospective study. In addition, 1060 healthy individuals served as controls. Patients with myeloproliferative disorders, immune thrombocytopenia, disseminated intravascular coagulation, and thrombotic thrombocytopenic purpura, which can alter the MPV value, and those who underwent bilateral surgery for CTS were excluded, as were patients with a previous history of acute myocardial infarction, elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP), previous bypass surgery and/or angiography, rheumatoid disease, renal disease, antithrombotic drug use, diabetes mellitus and a history of chronic disease.

In the CTS and control groups, MPV, platelet count (PLT), platelet distribution width (PDW), white blood cell (WBC) count, haemoglobin (Hb), ESR and CRP levels were obtained from venous blood samples drawn after 12-h fasting and were

recorded retrospectively from the hospital database. In addition, blood samples were taken from the patients in the CTS group at the postoperative 6th and 12th month controls and the values studied before the operation were recorded from the file. The patients with a WBC >103/μL, ESR >20 mm/s and CRP >0.5 mg/dL were excluded. In this study conducted in two centers, the operations were performed by two surgeons and blood samples were studied in biochemistry laboratories in two centers.

CTS was diagnosed using a 4-channel electroneuromyography device when the peak sensorial conduction velocity of the median nerve was slower than 44 m/s recorded in the second finger and/or the distal motor latency was longer than 3.6 m/s recorded at the abductor pollicis brevis muscle after stimulation of the median nerve at the 5 cm² wrist segment.

The study protocol was approved by the Ethics Committee of Kahramanmaraş Sutcu Imam University Faculty of Medicine (Decided no: 07, approval date 30.09.2020, session: 2020/18). All patients provided informed consent prior to study entry, and the study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 22.0 program (IBM SPSS for Windows version 22, IBM Corporation, Armonk, New York, United States). Frequency analysis was performed for categorical variables. The data was expressed in numbers and percentages. Whether acceptable variables fit the normal distribution, Single Sample was determined by Kolmogorov Smirnov test, Paired Student's t-test in non-parametric parameter analysis and Pearson chi-square test were used to compare categorical data groups. A *p* value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

There were 141 women and 25 men in the CTS group, and 80 women and 76 men in the control group. There was no significant difference between the groups regarding sex (*p*=0.274). The mean age was 55.2 years in the CTS group and 54.6 years in the control group (*p*=0.340). Among the patients with CTS, the only significant difference was found between mean MPV values obtained at baseline (9.02) compared to those at 6 months postoperatively (9.36, *p*=0.027, see **Table 1**).

There was no significant difference between baseline and 1-year postoperative MPV values (8.97, *p*=0.700). When other blood parameters obtained at baseline were compared to those obtained at 6 months and 1 year postoperatively, no significant differences were found in mean PLT count (baseline, 290.04 compared to 6 months, 288.10 and 1 year, 297.83; *p*=0.780 and *p*=0.290, respectively), mean PDW (baseline, 19.21 compared to 6 months, 19.71 and 1 year, 18.42; *p*=0.340 and *p*=0.060, respectively), mean WBC (baseline, 7895.51 compared to 6 months, 7661.26 and 1 year,

Table 1. The comparison of laboratory findings of the CTS and control groups.

	CTS			Control Group	P Value
	Preoperative	Postoperative (6.month)	Postoperative (12. month)		
MPV (fL)	9.3 ± 1.2	9.6± 1.4 [‡]	8.9 ±1.3	9.2± 1.2	
Hb (g/dL)	14.1 ± 2.2	14.9± 6.3	14.7±2.08	15.0 ±2.1	
WBC (10 ³ /uL)	7895.5 ±1261.4	7961.7 ± 1214.7	7965.2 ±1369.3	7835.6 ±1223.8	
PLT (10 ³ /uL)	290.5± 63.7	288.1 ±65.2	297.3± 61.8	293.4 ±70.1	P>0.05
PDW (%)	19.2± 1.2	19.7 ± 4.8	18.4 ±4.13	19.0±4.5	*

Abbreviations: CTS; Carpal tunnel syndrome, MPV; Mean platelet volume, Hb; Hemoglobin, WBC; White blood cells, PLT; Platelet count, PDW; platelet distribution width.
[‡]The difference between preoperative and sixth month postoperative is statistically significant (p<0.05).
* There were no significant differences between groups.

7965.72; $p=0.630$ and $p=0.580$, respectively) and mean Hb (baseline, 14.16 compared to 6 months, 14.99 and 1 year, 14.96; $p=0.105$ and $p=0.150$, respectively).

In the control group, mean MPV was 9.21, mean platelet count was 293.47, mean PDW was 19.39, mean WBC was 7835.26 and mean Hb was 15.07. No significant difference was detected in mean MPV value ($p=0.560$), mean PLT count ($p=0.410$), mean PDW ($p=0.220$), mean WBC ($p=0.770$) and mean Hb ($p=0.940$) at baseline in the CTS group compared to those in the controls.

DISCUSSION

We hypothesized that there is a relationship between CTS, which has been classified as a chronic inflammatory disorder. Thus, MPV values were compared pre and postoperatively in patients with CTS and between patients with CTS and healthy controls. In addition, we believe that our study contributed to the understanding of CTS and helped clarify the relationship between MPV and CTS.

MPV demonstrates platelet function and activation (9). When platelets, which have a main role in haemostasis, are activated, inflammatory pathways are promoted by growth factors, cytokines and other bioactive substances that are released. MPV has been shown to be predictive in many chronic inflammatory diseases, ranging from stroke to osteoarthritis (10-13).

Previous studies have shown that PLT decreases in cases when MPV is increased. This finding is attributed to increased production of platelets with enhanced aggregation in bone marrow. However, elevated interleukin-6 levels (IL-6) have been proposed to stimulate platelet production and lead to release of platelets with greater volume from bone marrow (13-15). It has been shown that platelets have a role in angiogenesis, thrombosis and immunity. The relationship of platelet value with inflammation was investigated in several studies, reporting that inflammation is an important stimulus for platelets (16). Proinflammatory cytokines, es-

pecially IL-6, have a primary role in the pathogenesis of inflammatory arthritis (6, 14, 15). Kısacık et al. (6) reported that a low MPV value was associated with inflammation in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis and increased with anti-inflammatory treatment. Osteoarthritis is a common disease that mainly involves joints, causing synovitis and tendinitis in the joints involved (17). In a study on osteoarthritis, MPV values were significantly lower in patients with knee osteoarthritis and active synovitis than in those with osteoarthritis but without active synovitis (8). Canpolat et al. (18) found that the MPV was higher in psoriasis patients with arthritis than in those without arthritis and that there was a significant positive correlation between MPV and disease duration. Cardiovascular disease and carotid intima-media thickness are associated with CTS in those 60 years or older (19). Park et al. (20) found that carotid intima-media thickness was greater in patients with CTS than in controls; however, they suggested that an independent association exists between carotid intima-media thickness and CTS, which can be due to chronic inflammation.

Our study has several limitations. First, the study has a retrospective design. Second, sample size was small and may not reflect the general population. In some studies, the relationship between MPV, which is considered to be a simple, readily available inflammatory marker, and chronic inflammatory diseases has been investigated but no clear association could be established.

In conclusion, we found that no significant relationship was detected between CTS and MPV in our study. We believe that further prospective studies with larger sample size are needed to elucidate this topic.

Conflict of Interest and Financial Status

Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject

Research Contribution Rate Statement Summary

The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

1. Werner RA, Andary M. Carpal tunnel syndrome: pathophysiology and clinical neurophysiology. *Clin Neurophysiol.* 2002;113(9):1373-1381.
2. Reinstein L. Hand dominance in carpal tunnel syndrome. *Arch Phys Med Rehabil.* 1981;62(5):202-203.
3. Becker J, Nora DB, Gomes I, Stringari FF, Seitensus R, Panosso JS, et al. An evaluation of gender, obesity, age and diabetes mellitus as risk factors for carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2002;113(9):1429-1434.
4. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35:622-626.
5. Wagner DD, Burger PC. Platelets in inflammation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:2131-2137.
6. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2008;75:291-294.
7. Karabudak O, Ulusoy RE, Erikci AA, Solmazgul E, Dogan B, Harmanyeri Y. Inflammation and hypercoagulable state in adult psoriatic men. *Acta Derm Venereol* 2008;88:337-340.
8. Balbaloglu O, Korkmaz M, Yolcu S, Karaaslan F, Beceren NG. Evaluation of mean platelet volume (MPV) levels in patients with synovitis associated with knee osteoarthritis. *Platelets.* 2014;25:81-85.
9. Parh Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: Methodological Issues. *Platelets.* 2002;13:301-306.
10. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med.* 2009;37:2259-2272.
11. Nguyen RT, Borystein J, McInnis K. Applications of platelet rich plasma in musculoskeletal and sports medicine: an evidence based approach. *PM&R.* 2011;3:226-250.
12. Down RB. The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. *Aust J Med Sci.* 1994;15:12-15.
13. Bancroft AJ, Abel EW, McLaren M, Belch JJ. Mean thrombocyte volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. *Platelets.* 2000;11(7):379-387.
14. Gasparyan AY, Ayyavazyan L, Mikhailidis DP, Gitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17:47-58.
15. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood.* 2001;98:2720-2755.
16. Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, Morrell CN, Hoffman MR, Arepally GM, et al. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1759-1766.
17. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1237-1247.
18. Canpolat F, Akpınar H, Eskioglu F. Mean platelet volume in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2010;29:325-328.
19. Shiri R, Heliovaara M, Moilanen L, Viikari J, Liira H, Viikari-Juntura E. Associations of cardiovascular risk factors, carotid intima-media thickness and manifest atherosclerotic vascular disease with carpal tunnel syndrome. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:80.
20. Park JH, Kim SN, Han SM, Cheon KY, Han SW, Kim JY, et al. Carotid intima-media thickness in patients with carpal tunnel syndrome. *J Ultrasound Med.* 2013;32:1753-1757.

İlk Trimester Tarama Testi Risk Kategorilerinin Gebelik Sonuçları ile İlişkisi

The Association Between First Trimester Screening Test Risk Category and Pregnancy Outcomes

Ümran KILINÇDEMİR TURGUT, Mekin SEZİK

Süleyman Demirel Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, Isparta, Türkiye

Özet

Amaç: İlk trimester tarama testinde nuchal saydamlık (NT) artışının, fetal anomali varlığının ve kombine testte risk artışının genetik hastalıklarla ilişkisi bilinmektedir. Ancak, kombine testte 1/250-1/2000 olarak belirlenen orta riskli grubun yönetimi tartışma konusudur. NT artışının, fetal anomali varlığının ve kombine testte yüksek ve orta risk gruplarının gebelik sonuçlarına dair veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Buna dayanarak mevcut araştırmada, ilk trimesterde patolojik bulgu saptanan fetüslerin gebelik sonuçlarının değerlendirilerek, takip ve tedaviye yönelik sonuçlara varılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Yirmi aylık dönemde ilk trimester tarama testi ve ikinci trimester ayrıntılı fetal muayenesi tek bir perinatoloji ünitesinde tamamlanmış ve gebelik sonucu dökümanite edilmiş 268 gebe çalışmaya dahil edildi ve fetal anomali varlığı, NT artışı (3.5 mm ve üzeri) ve kombine testte risk artışı olarak gruplara ayrıldı. Yüksek risk, kombine test riski 1/250 üzerinde ve/veya NT 3.5 mm üzerinde olması; orta risk ise kombine test riski 1/250-1/2000 arasında saptanması olarak kabul edildi. İnvaziv test uygulanan gebeliklerin fetal genetik sonuçlarına, spontan veya indüklenmiş terminasyonların ise fetal otopsi ve genetik sonuçlarına ulaşıldı. Veriler frekans (n) ve yüzde (%) olarak değerlendirildi. İlk trimester tarama testi için pozitif prediktif değer (PPD) hesaplamaları yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 268 tekil gebeliğin 46'sında (%17) sonografide anomali (n=18, %39) veya kombine test tarama sonucunda >1/2000 risk artışı (n=28, %61) saptandı. Merkezi sinir sistemi anomalileri en sık saptanan anomaliydi (9/18, %50). Anöploidi oranı en yüksek (%57) patoloji hidrops fetalis idi. Trizomi 21 saptanan fetüslerin %50'sinde (2/4) sonografik taramalar normaldi. Kombine testte yüksek ve orta riskin pozitif prediktif değeri sırası ile %29.4 ve %12.5 olarak hesaplandı.

Sonuç: Trizomi 21 olgularının en az yarısında sonografik bulgu olmayabileceğinden, ultrason ve serum parametreleri kombine olarak ele alınmalıdır. Kombine testte orta riskli her 8 fetüsün birinde genetik anomali saptanabileceğinden, bu gruptaki gebeler için ileri tanı ve takip seçenekleri dikkatli şekilde planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Birinci trimester tarama, Fetal anomali, Kombine test

Abstract

Objective: It is well known that increased fetal nuchal translucency (NT), presence of fetal anomaly, increased combined test risk is associated with genetic diseases. However, management of the so-called intermediate-risk (1/250-1/2000) group in the first trimester screening test is controversial. Data on pregnancy outcomes of increased fetal NT, presence of fetal anomaly, high- and intermediate-risk groups in the combined test are needed. Therefore, the current study aims to assess the outcomes of fetuses with risk calculation in the first trimester, providing an insight for follow-up and treatment.

Material and Methods: Throughout a 20-month period, 268 pregnancies with first trimester screening test and second trimester fetal examination performed in a single perinatology unit and had subsequent documentation of pregnancy outcomes were included and grouped considering increased NT (3.5 mm and above), presence of fetal anomaly, increased combined test risk. A combined test result >1/250 risk and/or nuchal translucency (NT) \geq 3.5 mm was considered as high-risk, whereas combined test risk between 1/250-1/2000 was denoted as intermediate-risk. Pregnancy outcomes included fetal genetic results if invasive tests were performed and fetal autopsy in cases of spontaneous or induced terminations. Data were expressed as frequency (n) and percentage (%). Positive predictive values were calculated for first trimester risk categories.

Results: Forty-six out of included 268 pregnancies (17%) had any fetal anomaly on ultrasound (n=18, 39%) or increased combined test risk of >1/2000. Central nervous system defects were the most common anomalies (9/18, 50%). Fetal hydrops had the highest aneuploidy rate (57%). Sonographic screening was normal in 50% (2/4) of fetuses with trisomy 21. Positive predictive value for high- and intermediate-risk was 29.4% and 12.5%, respectively.

Conclusion: Since at least half of the trisomy 21 cases may have no sonographic findings, ultrasound and serum parameters should be evaluated together. The intermediate-risk group merits special attention considering diagnostic and follow-up options, every eight fetus in this group could have an anomaly.

Key words: Combined test, Fetal anomaly, First trimester screening, Sonography scan

Yazışma Adresi: Ümran KILINÇDEMİR TURGUT, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Süleyman Demirel Üniversitesi Yerleşkesi, 32260 Çütür, Isparta, Türkiye

Telefon: +905053589705, Mail: umrankilincdemir@hotmai.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-2513-5297, 0000-0002-6989-081X

Geliş Tarihi: 21.09.2020

Kabul Tarihi: 25.11.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.798187

GİRİŞ

Ultrasonografinin fetal görüntüleme kullanılmaya başlaması ile prenatal tarama ve tanı testlerinde ilerlemeler kaydedilmiştir. Nicolaides ve ark. ense saydamlığı (NT) ölçümünün Down sendromu taramasında kullanılmasını 1992'de tanımlamıştır (1). Gebeliğin 11-14. haftalarında kullanılmak üzere serum serbest beta human koryonik gonadotropin (beta-hCG), "pregnancy-associated placental protein" (PAPP-A), NT ve maternal yaşın kullanıldığı birinci trimester anöploidi taraması günümüzde kullanılmaktadır. Prospektif bir doğrulama çalışmasında, ilk trimester kombine test, sırasıyla trizomi 21, 18 ve 13 vakalarını %90, %97 ve %92'sini saptayabildi. Aynı çalışma için yanlış pozitiflik değeri %4 olarak belirlendi (2). Kombine test kesme değerinin önceki yıllarda, invaziv girişim ile fetal kayıp riskinin yaklaşık olarak dengelendiği değer olan 1/250 olarak alınması öne sürülmüştür. Fakat yeni araştırmalar da koryon villüs örnekleme (CVS) veya amniyosentez ile fetal kayıp riskinin, uygun şartlar sağlandığında ve aynı gebelik haftasında beklenen doğal ölümler çıkarıldığında, çok daha düşük risk taşıdığı gösterilmiştir (3-5). Bunlara ek olarak, 1/250-1/2000 olarak ele alınabilecek orta riskli grup için nasıl bir yönetim izleneceği tartışma konusudur (6). Ayrıca bazı çalışmalarda orta risk olarak 1/100-1/2500 ve hatta 1/30-1/900 gibi farklı aralıklar kabul edilmiştir (7). Genel olarak, orta risk saptanan fetüsler için öncelikle maternal kanda fetal DNA tarama testi (noninvaziv prenatal tarama) önerilmekle beraber uygun danışmanlık sonrasında invaziv tanı seçeneği de sunulmaktadır (8).

Birinci trimester taramaları ise gebeliğin erken döneminde fetal durumun değerlendirilmesi, aileye fetal durum hakkında bilgi vermesi ve ileri tanı testleri için zaman kazandırması açısından önemlidir. Ancak, birinci trimester tarama testinde kombine riski yüksek ve orta olarak değerlendirilen gebeliklerin sonuçlarına dair veriye ihtiyaç duyulmaktadır.

Mevcut çalışmanın amacı; 11-14 hafta ultrasonografi (USG) taramasında fetal anomali, belirgin (≥ 3.5 mm) NT artışı ve kombine testte yüksek veya orta derecede risk artışı saptanan gebeliklerin sonuç verilerine ulaşılarak, tarama testlerini gebelik sonuçları ile ilişkilendirmektir. Bu ilişkilerin daha net ortaya konulmasının, ilk trimesterde fetal genetik anomali açısından riskli gebeliklerin yönetimi ve danışmanlığına katkı sağlaması beklenmektedir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (22.05.20, karar no:160) onay alındı. Geriye yönelik olarak, Süleyman Demirel Üniversitesi Perinatoloji Bilim Dalı'na Ocak 2017- Eylül 2019 tarihleri arasında 11-14. gebelik haftası arası başvuru yapan 330 gebe içinden ilk trimester fetal USG anomali taraması ile kombine test yaptırmış ve gebeliğin devamı halinde ikinci trimester sonografi taraması tamamlanmış 268 gebe çalışmaya dahil edildi (dahil edilme oranı: %81.2). Tüm fetal USG taramaları, perinatoloji uz-

manı veya yan dal uzmanlık öğrencisi tarafından 2-5 MHz konveks transabdominal üç boyutlu transdüser ile donatılmış bir Voluson E6 (GE Medical Systems, Milwaukee, WI) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Uygulayıcının isteğine göre transvaginal uygulama taramaya eklendi.

İlk trimester USG taramasında NT, baş-popo mesafesi (CRL) ve biparyetal çap (BPD) ölçümlerine ek olarak kraniyum, spinal kord, kalpte situs, fetal kalp atım hızı, dört odacık ve büyük damar çıkışları, diyafram, renal arterler ve böbrekler, mide, mesane, umbilikal damarlar, abdominal duvar ve ekstremiteleri kapsayacak şekilde anatomik görüntüleme gerçekleştirildi. NT ölçümü 3.5 mm altında ve organ taraması normal olarak saptanan gebelerden serum beta-hCG ve PAPP-A ölçümlerini de içeren kombine test istendi. Kombine test risk hesaplamasında anne yaşı ve vücut ağırlığı gibi bazal verilere ek olarak NT, beta-hCG ve PAPP-A değerleri temel alındı. Nazal kemik, triküs pit kaçak ve duktus venozus akımları değerlendirme dışında tutuldu. Kombine testte 1/2000 üzerinde risk raporlanması durumunda non-invaziv prenatal tarama testi (anne kanında serbest fetal DNA taraması) ve/veya invaziv tanı testi önerildi. NT ≥ 3.5 mm saptanan veya USG taramada majör fetal anomali belirlenen gebelere doğrudan invaziv genetik tanı önerildi veya yaşamla bağdaşmayan ciddi anomali saptanan gebelere terminasyon seçeneği sunuldu.

Riskli grup NT ≥ 3.5 mm veya kombine test risk 1/250 ve üzeri, orta riskli grup ise kombine test riski 1/250-1/2000 arasında saptanan gebelikler olarak ele alındı. Risk artışı veya USG anomali bulgusu olup invaziv tanı testlerini veya terminasyon seçeneğini kabul etmeyen gebeler ikinci trimester fetal USG muayenesi ve rutin gebelik takibine alındı. İlk trimester USG taraması normal veya kombine teste risk artışı tespit edilmeyen ($< 1/2000$) gebeliklerin de ikinci trimester taraması sonuçlarına ulaşılarak tüm taramaları normal olarak raporlanan gebeler belirlendi.

Gebelik canlı doğum ile sonuçlanması durumunda, yenidoğana ait veriler hastane verilerinden elde edildi. Ayrıca, ailelere telefon ile ulaşılarak bebeğin mevcut durumu hakkında da bilgi edinildi. Gebeliğin fetal anomaliye bağlı terminasyon veya ölü doğum ile sonuçlanması durumunda ise fetal genetik ve otopsi gibi patoloji sonuçlarına ulaşıldı. Bu sayede, ilk trimester USG taraması ve kombine test yapılmış olan gebeliklerin kısa dönem sonuçları geriye yönelik olarak detaylı şekilde taranmış ve kaydedilmiş oldu.

Veriler frekans (n) ve yüzde (%) olarak belirtildi. Devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında "student's t-test", kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Fisher'in kesin testi kullanıldı.

BULGULAR

Dahil edilen 268 gebelik içinde 254 tekil (%94.8) ve 14 ikiz (%5.2) olarak belirlendi. İkiz gebeliklerin %21.4'ü (n=3) monokoryonik gebelikti. Dikoryonik ikiz gebeliklerin (n=11) biri dördüz olarak başlayıp reduksiyon sonrasında dikoryonik ikiz gebelik olarak devam etmişti.

Tablo 1. Kombine risk artışı saptanan gebelerin sonuçları

	Maternal yaş	Gebelik haftası	Birinci trimester tarama	Kombine risk	İkinci trimester taraması	Genetik	Gebelik takibi
1	35	13	Normal	1/800	Normal	Diploid*	Sağlıklı yenidoğan
2	22	12+2	Normal	1/100	Normal	Diploid*	Sağlıklı yenidoğan
3	33	11+6	Normal	1/763	Normal	Diploid*	Sağlıklı yenidoğan
4	31	11+2	Normal	1/59	-	Tri 21	18. haftada terminasyon
5	29	13+6	Normal	1/500	Normal	Diploid*	Sağlıklı yenidoğan
6	39	12+5	Normal	1/60	Normal	Diploid	Sağlıklı yenidoğan
7	30	13	Normal	1/1200	Normal	Diploid*	Sağlıklı yenidoğan
8	25	12+3	Normal	1/250	Normal	Diploid	Sağlıklı yenidoğan
9	27	12+4	Normal	1/830	Normal	Diploid*	Sağlıklı yenidoğan
10	31	12	Normal	1/500	Normal	Diploid	Sağlıklı yenidoğan
11	35	12+3	Normal	1/300	Normal	Diploid	Sağlıklı yenidoğan
12	28	12+3	Normal	1/250	Normal	Diploid	Sağlıklı yenidoğan
13	28	13	Normal	1/300	-	46 rob21 q10;q10 trans (Down)	16. haftada terminasyon

*Herhangi bir kromozomal anomali bulgusu olmayan sağlıklı yenidoğan. NT: Nukal saydamlık, Tri: Trizomi

Tablo 2. Ense saydamlığı artışı saptanan fetüslerin sonuçları

	Maternal yaş	Gebelik haftası	Birinci trimester tarama	Kombine risk	İkinci trimester taraması	Genetik	Gebelik takibi
1	32	12+6	NT: 3.8 mm	-	Diyafram hernisi	Diploid	Yenidoğan ölümü
2	27	12+6	NT> 6mm + hidrops fetalis	-	-	-	15 hafta fetal ölüm
3	37	13	NT: 3.8mm	-	Normal	Diploid	Sağlıklı yenidoğan
4	26	12+5	NT: 3.5mm	-	Normal	Diploid	Sağlıklı yenidoğan
5	30	13+5	NT: 3.5 mm	-	Normal	Diploid*	Sağlıklı yenidoğan
6	29	12+5	NT: 4.0 mm + hidrops	-	-	Tri 21	Terminasyon
7	38	13	NT: 6.0 mm + hidrops fetalis	-	-	Tri 18	Terminasyon
8	28	12+5	NT: 3.6 mm	-	Normal	Diploid*	Sağlıklı yenidoğan
9	30	11+5	NT: 3.5mm	-	Normal	Diploid	Sağlıklı yenidoğan
10	33	13	NT: 5mm + hidrops fetalis	-	-	Tri 18	Terminasyon
11	33	13+4	NT:3.5	-	Tek taraflı PEV	Üreme olmadı.	20 hafta in utero ex, terminasyon
12	23	13+6	NT: 4.5 mm + hidrops fetalis	-	-	Tri 21	Terminasyon
13	41	11+5	NT: 3.5 mm	-	Fetal kayıp	Üreme olmadı	13 hafta in utero ex
14	35	12+5	NT: 5 mm+ hidrops	-	-	Diploid	Terminasyon
15	37	13+2	Hidrops fetalis	-	-	Diploid	Terminasyon

*Herhangi bir kromozomal anomali bulgusu olmayan sağlıklı yenidoğan. NT: Nukal saydamlık, Tri: Trizomi

Tablo 3. Sonografide organ anomalisi saptanan fetüslere ait sonuçlar

	Maternal yaş	Gebelik haftası	Birinci trimester tarama	Kombine risk	İkinci trimester taraması	Genetik	Gebelik takibi
1	31	13	Hafif piyelektazi + mesane çapı: 5 mm	-	Oligo + bilateral pyelektazi megasistis	Diploid	Terminasyon
2	35	14	Fetal büyüme kısıtlılığı + oligohidroamniyoz	-	Serebellar agenezi+ ventrikül genişliği	Rob (13;14)+ Trip 18	Terminasyon
3	31	13+2	Cantrell pentalojisi	-	-	Üreme olmadı	Terminasyon
4	30	14+1	limon belirtisi trokalomber bölgede spina bifida	-	-	Diploid	Terminasyon
5	28	12	Fetal taşikardi + anhidroamniyoz	-	-	-	14 hafta fetal ölüm sonrası terminasyon
6	29	13+1	Şiddetli lateral ventrikül genişliği	-	-	-	Terminasyon
7	29	13	Akrani	-	-	Üreme olmadı	Terminasyon
8	40	12+1	Oksipital bölgede ensefalosel + trakolomber spina bifida	-	-	Diploid	Terminasyon
9	21	13	Akrani	-	-	Diploid	Terminasyon
10	31	15	Multikistik-hiperekojenik böbrek + Anhidroamniyoz	-	-	Diploid	Terminasyon
11	28	13	Omfalosele	-	-	Diploid	Terminasyon
12	38	11+5	Anensefali	-	-	-	Terminasyon
13	38	13	Akrani	-	-	Diploid	Terminasyon
14	28	13	Büyük arterlerin transpozisyonu	-	BAT	Diploid	Doğum sonrası BAT nedeniyle opere
15	36	12	Akrani	-	-	Diploid	Terminasyon
16	33	13	Omfalosele + PEV+NT: 4.4mm	-	-	Diploid	Terminasyon
17	23	11+6	Body-stalk anomali	-	-	Diploid	Terminasyon
18	36	14	Anensefali	-	-	Üreme olmadı	Terminasyon

BAT: Büyük arterlerin transpozisyonu, NT: Nükleer saydamlık, Oligo: Oligohidroamniyoz, PEV: pes ekinovarus, rob: Robertsonian translokasyon,

Çoğul gebeliklerde anormal birinci trimester tarama bulgusuna rastlanmazken, tüm grup içinde 46 tekil gebelik için (%17.2) sonografik veya kombine tarama test sonucunda anormal bulgu saptandı (**Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3**). Bunların 18'inde (%39.1, 18/46) ilk veya ikinci trimester sonografisinde organ anomalisi saptanırken (Tablo 3), 13 gebelikte (%28.2, 13/46) ilk trimester tarama testinde kombine risk artışı ve 15 gebede (%32.6, 15/46) ciddi NT artışı (≥ 3.5 mm) mevcuttu (**Tablo 1, Tablo 2**). Geriye kalan ve normal birinci trimester tarama sonucuna sahip 222 gebelik içinden ise 2 gebeliğin (%0.7) ikinci trimesterde fetal ölüm ile sonuçlandığı saptandı.

Sonografik fetal anomali bulgusu saptanan 18 gebeliğe ait detaylar Tablo 3'de verilmektedir. En sık saptanan anomali (%50, n=9) fetal merkezi sinir sistemi defektleri olup bunla-

rın tümünün invaziv test yapılmadan gebelik terminasyonu gerçekleştirildiği saptandı. Gebelik materyali karyotip incelenmesi sonuçlandırılan 6 fetüsün kromozom dizilimi diploid olarak saptandı ve bunların tamamında postmortem inceleme ile tanı doğrulandı (**Tablo 3**). Başka türlü sınıflandırmayan 2 fetüs mevcuttu: İlki, erken başlangıçlı ciddi fetal büyüme kısıtlılığı, oligohidroamniyoz ve muhtemel serebellar agenezi saptanması nedeni ile CVS uygulanan ve karyotip sonucu Rob (13;14)+Tri18 olarak raporlanması sonrasında tıbbi sonlandırılmasına uygulanan gebelikti. Diğer fetüste ise fetal taşikardi ve anhidroamniyoz saptanması sonrasında spontan fetal ölüm gerçekleşmişti.

İlk trimester tarama testinde risk artışı saptanan 13 gebeye invaziv test önerilmiş olmasına rağmen bunların 6'sına girişimsel tanı testi uygulandığı saptandı (kabul etme oranı:

Tablo 4. Birinci trimesterde anormal bulgu saptanan fetüslerin klinik sonuçları

Birinci trimester anormal bulgu		Sayı	Terminasyon	Karyotip anomalisi	Fetal kayıp	Yenidoğan ölümü	Girişimsel işlem sayısı
Merkezi sinir	Kraniyal	7	7	-	-	-	0
	Spinal	1	1	-	-	-	0
	Birlikte	1	1	-	-	-	0
Kalp		1	0	-	-	-	0
Genitoüriner		2	2	-	-	-	2
Ön duvar		1	1	-	-	-	1
Çoklu anomali		3	3	-	-	-	1
Kombine risk artışı		13	2	2	-	-	6
Nedeni bilinmeyen fetal kayıp		2	-	-	2	-	0
NT >3.5mm	Hidrops ile	7	6	4	1	-	7
	İzole	8	0	-	2	1	4
Sınıflama Yapılamayan		2	1	1	1	-	1

Tabloda frekans (n) verilmiştir

Tablo 5. Yüksek ve orta riskli kombine test sonuçlarının fetal genetik hastalık açısından dağılımı

	Yüksek risk (kombine test >1/250 veya NT>3.5mm)*	Orta risk (kombine risk 1/250-1/2000 arası)	Toplam
Genetik inceleme ile anomali saptanmış	5	1	6
Genetik inceleme ile normal karyotip veya normal fenotip saptanmış	12	7	19
Toplam	17	8	25

Tabloda frekans (n) verilmiştir. * Yüksek risk saptanan 3 fetüsün inceleme sonucuna ulaşılammıştır. NT: Nukal saydamlık.

%46.1). Kombine riskli 1/59 olarak raporlanan bir gebede trizomi 21 ve kombine riskli 1/300 olan diğer bir gebede ise translokasyon tipi trizomi 21 saptanıp tıbbi terminasyon yapılmıştı (**Tablo 4**). Girişimsel test sonucu diploid normal karyotip olarak raporlanan ve/veya invaziv testi kabul etmeyenlerde, doğum sonrası yenidoğanlarda ek anomali veya genetik hastalık belirtisi mevcut değildi.

İlk trimester sonografisinde NT 3.5 mm ve üzeri ölçümlere sahip 15 gebelik mevcut iken bunların 7'sine (%46.6) fetal hidrops bulguları da eşlik etmekteydi (**Tablo 2**). Hidropslu fetüslerin 4'ünün (%57.1) CVS sonucunda anöploid saptanması nedeni ile termine edildiği saptandı (**Tablo 2**). Normal karyotip saptanan 3 fetüsün biri fetal ölüm ile sonuçlanırken diğer ikisi ciddi hidrops ve/veya ileri haftalarda saptanan ek bulgular nedeni ile tıbbi olarak sonlandırılmıştı (**Tablo 2**). Hidrops bulguları olmayan ancak ciddi NT artışına (≥ 3.5 mm) sahip 8 gebeliğe CVS önerilmesine

rağmen invaziv işlem kabul etme oranı %50 (4/8) idi. CVS uygulanan 4 fetüsün tümünün karyotip analizi normal diploid olarak rapor edilmiş olmasına rağmen bunların birinde, ikinci trimester sonografi taramasında diyafram hernisi tanısı konulduğu ve gebeliğin yenidoğan ölümü ile sonuçlandığı görüldü. Ciddi NT artışı saptanan 2 gebelikte (%25, 2/8) ileri haftalarda fetal ölüm gerçekleştiği saptandı. Bunlara, invaziv işlem kabul edilmediği için CVS veya amniyosentez uygulanmamıştı ve sonografik takipte bir fetüsteki unilaterale pes ekinovarus dışında anatomik anomali mevcut değildi (**Tablo 2**).

Geriye kalan sonografi taramasında anormal bulgu saptanmayan ve kombine risk artışı olmayan 222 gebenin, ikinci trimesterde fetal ölüm gerçekleşen ikisi dışında (binde 9), ikinci trimesterde fetal anomali sonografik taramaları normal olarak değerlendirildi. Bu 220 fetüste doğumda da majör anomali bulgusuna rastlanılmadığı belirlendi.

Tablo 5'te yüksek ve orta riskli birinci trimester tarama test sonuçlarının gebelik sonuçlarına göre dağılımı özetlenmektedir. Kombine testte yüksek ve orta riskin pozitif prediktif değeri sırası ile %29.4% ve %12.5 olarak hesaplandı.

TARTIŞMA

Mevcut çalışmada ilk trimester sonografide majör anomali saptanan 18 fetüsün, yarısının merkezi sinir sistemi anomalisi olduğu görülmüştür. Dolayısıyla, ilk trimesterde en sık merkezi sinir sistemi anomalilerinin, özellikle akrani-anensefali sekansının saptandığı söylenebilir. Mevcut sonuçlarımız, önceki bir araştırmanın bulguları ile uyumlu gözükmektedir. Anılan çalışmaya 800 gebe dahil edilmiş ve birinci trimester sonografi taramasında fetüslerin %1'inde anatomik anomali ve bunların da yarısında (%0.5) merkezi sinir sistemi defektleri saptanmıştır. Çalışmamızdaki bulgular ile aynı şekilde tüm anomalilerin %50'si ile bu grup anomaliler en sık saptanan sistem anomalisi olarak belirtilmiştir (9).

Mevcut olgularımız içinde 14. gebelik haftasında fetal büyüme kısıtlılığı ve oligohidramniyoz nedeni ile takibe alınan bir gebede ikinci trimesterde ek intrakraniyal defektler saptanması dikkat çekicidir. Literatürde de 13. gebelik haftasında transvaginal sonografi ile geniş posterior fossa kisti ön tanısı konulan bir gebelikte ileri haftada Dandy-Walker sendromu tanısının kesinleştirildiği bir olgu sunumu mevcuttur (10). Belirli merkezi sinir sistemi defektlerinin kesin tanısının ilk trimesterde konulması zor olmakla beraber, erken haftalardaki sonografik taramalarda şüpheli bulgular mevcut olabilir. Bu bulguların takibe alınması ve ikinci trimesterde posterior fossa, kavum septum pellucidum ve korpus kallozum gibi intrakraniyal yapıların detaylı şekilde değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Ancak, Dandy-Walker sendromu veya korpus kallozum agenezi gibi tanıların 18-20 haftadan önce kesinleştirilmesi önerilmemelidir.

İlk trimesterde NT artışı saptanan gebeliklerin takibi önem taşımaktadır. Bir çalışmada NT artışı nedeniyle takip edilen fetüslerin %37'sinde bulguların ileri haftalarda gerileyerek gebeliğin sağlıklı yenidoğan ile sonuçlandığı belirtilmektedir. Anılan çalışmada, NT artışı olan fetüslerin geri kalanında en sık trizomi 21 ve trizomi 18 saptandığı, fetal hidrops ile fetal ölüm sıklığının da NT artışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (11). Bizim çalışmamızda ise 3.5 mm ve üzerinde NT değeri saptanan fetüslerin üçte birinin sağ ve sağlıklı yenidoğan ile sonuçlandığı saptandı ve bunların tümünde NT artışı izole bulguydu. Bizim bulgularımız da genel olarak önceki verileri ile uyumlu olup NT artışının görünürde izole olması ve ikinci trimesterde ense kalınlığı (nukal fold) artışı olarak sebat etmemesinin iyi prognoz göstergesi olduğu sonucuna varılabilir. Ayrıca, 3.5 mm üzerindeki NT ölçümlerinin üçte birinin "normal" yenidoğanlar ile sonuçlanması da perinatal danışmanlık açısından önem taşımakta olup bu durumda ailelerin önemli anksiyete yaşadıkları unutulmamalı, dengeli bir danışmanlık ve tıbbi yaklaşım benimsenmelidir.

Çalışma grubumuzda kombine riski 1/2000 üstünde gelen ve CVS ile trizomi 21 tanısı konulan ve sırasıyla 16 ve

18. gebelik haftasında tıbbi terminasyon uygulanan 2 fetüsün detaylı sonografik muayenelerinde ek bulgu mevcut değildi. Diğer bir deyişle, Down sendromlu fetüslerin yarısında herhangi bir sonografi bulgusu yoktu. Benzer bir çalışmada, 245 Down sendromu olgusunun 115'inde (%46) sonografi taraması normal olarak belirtilmiştir. Yazarlar, trizomi 21 tanısı için sonografiye mutlaka biyokimyasal parametrelerin eklenerek kombine tarama testinin eklenmesini önermiştir (12). Bu bulgu, gebe ve yakınlarının bilgilendirilmesi açısından önem taşımaktadır. Down sendromunda sonografik bulguların "silik" olabileceği ve detaylı bir sonografik taramada dahi olguların %50'sinin gözden kaçabileceği akılda tutulmalı, bu yönde bilgilendirme ve danışmanlık verilmelidir. Sonuç olarak, ilk trimester sonografisine ek olarak kombine test yapılması daha uygun görülmektedir. Ayrıca, Down sendromunu dışlamak için sadece ikinci trimester sonografi taraması yetersizdir (13).

Çalışmamızda kombine riski 1/250 ila 1/2000 arasında (orta risk) olan grup için gebeliğin fetal anomali ile sonuçlanması açısından pozitif prediktif değer %12.5 olarak hesaplanmış olması nedeni ile "orta risk" olarak tanımlanan bu gruba özellikle dikkat edilmesi önerilmelidir. Klinik pratikte, bu orta risk grubunda yer alan gebeliklerin test sonucunun "normal" veya "sorunsuz" olduğu yönünde danışmanlık verilebilmektedir. Ancak, risk hesaplamalarının, sonuç itibarı ile istatistiksel bir modelleme olduğu unutulmamalıdır. Örneğin, teorik olarak 1/100 ve 1/500 riskleri arasında 5 kat fark olduğu açık olmakla beraber bu farkın klinik anlamının daha cüzi olduğu ve mutlak risk artışının sadece binde 8 olduğu (binde 10'a karşılık binde 2) söylenebilir. İlk riske (1/100) sahip gebeye invaziv test veya noninvaziv anne kanında fetal DNA tarama testi önerilmesi, ancak diğerine (1/500 risk) sonuçların "normal ve risksiz bölgede" olduğu yönünde danışmanlık verilmesi, riskin devamlı bir değişken olduğunun göz ardı edilmesi anlamına gelebilir. Bunlara dayanarak, özellikle sınır değer olarak belirlenen 1/250 riskine yakın değerler başta olmak üzere, orta risk grubuna daha dikkatli yaklaşılması gerektiği anlaşılmaktadır.

Mevcut çalışmanın bazı kısıtlılıkları tanımlanmalıdır. Bunlar şu şekilde özetlenebilir: (i) ultrason bulguları normal ve kombine test düşük riskli olarak raporlanan gebelerin doğum sonrası sonuçlarına ulaşılmaması, (ii) retrospektif olarak tarama yapılması nedeniyle ultrason görüntülemeleri ve raporları üzerinden veri elde edilmesi, ve (iii) dahil edilen gebelik sayısının nispeten az olmasıdır. Bunlara rağmen, mevcut çalışma ile ilk trimesterde risk hesaplaması yapılan fetüslerin gebelik sonuçlarının detaylı olarak elde edilmesi ile takip ve tedaviye yönelik pratik klinik sonuç ve önerilere varılmıştır.

Sonuç olarak, İlk trimester fetal değerlendirme için ultrasonografi ile anomali taramasına ek olarak biyokimyasal parametreler ile kombine test verileri önem taşımaktadır. Fetal NT artışının hidrops ile birliktelik göstermesi halinde, anöploidi ile birlikteliği sıktır ve prognozu kötüdür. Down

sendromu olgularının yarısında sonografi bulgusu mevcut değildir ve her gebe mutlaka birinci trimester sonografi taramasına ek olarak kombine risk sonucu eşliğinde değerlendirilmelidir. Kombine risk değeri orta risk olarak raporlanan gebeler daha dikkatli değerlendirilmeli, anne kanında serbest fetal DNA tarama testi gibi ileri tetkikler hakkında bilgilendirilmelidir.

Çıkar çatışması ve finansman beyanı

Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti

Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler

KAYNAKLAR

1. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*. 1992 ;304(6831):867-9.
2. Santorum M, Wright D, Syngelaki A, Karagiotti N, Nicolaides KH. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017;49(6):714-20.
3. Odibo AO, Gray DL, Dicke JM, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Revisiting the fetal loss rate after second-trimester genetic amniocentesis: A single center's 16-year experience. *Obstet Gynecol*. 2008 ;111(3):589-95.
4. Müngen E, Tütüncü L, Muhcu M, Yergök YZ. Pregnancy outcome following second-trimester amniocentesis: A case-control study. *Am J Perinatol*. 2006;23(1):25-30.
5. Seeds JW. Diagnostic mid trimester amniocentesis: How safe? *Am J Obstet Gynecol*. 2004 ;191(2):607-15.
6. Sahota DS, Leung TY, Chan LW, Law LW, Fung TY, Chen M, et al. Comparison of first-trimester contingent screening strategies for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 ;35(3):286-91.
7. Charoenratana C, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert E, Srisupundit K, Luewan S, et al. Optimal risk cut-offs for down syndrome contingent maternal serum screening. *J Matern Neonatal Med*. 2018;17;31(22):3009-13.
8. Li SW, Barrett AN, Gole L, Tan WC, Biswas A, Tan HK, et al. The assessment of combined first trimester screening in women of advanced maternal age in an Asian cohort. *Singapore Med J*. 2015 ;56(1):47-52.
9. Achiron R, Tadmor O. Screening for fetal anomalies during the first trimester of pregnancy: transvaginal versus transabdominal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1991 1;1(3):186-91.
10. Achiron R, Achiron A, Yagel S. First trimester transvaginal sonographic diagnosis of Dandy-Walker malformation. *J Clin Ultrasound*. 1993 ;21(1):62-4.
11. Bronshtein M, Rottem S, Yoffe N, Blumenfeld Z. First-trimester and early second-trimester diagnosis of nuchal cystic hygroma by transvaginal sonography: Diverse prognosis of the septated from the nonseptated lesion. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 ;161(1):78-82.
12. Smith-Bindman R, Chu P, Goldberg JD. Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome. *Prenat Diagn*. 2007 ;27(6):535-44.
13. Uzun I, Sayin C, Erzincan S, Inan C, Sutcu H, Varol F. Analysis of antenatal sonographic features of the fetuses with trisomy 21. *Iran J Radiol*. 2018 24;15(2).

Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği'nin Türkçeye Uyarlanması

Adaptation to Turkish of the Leiden Operating Theatre and Intensive Care Safety Scale

Yasemin ALTINBAŞ¹, Özlem SOYER ER², Meryem YAVUZ van GIERBERGEN³

¹ Adıyaman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Adıyaman, Türkiye

² Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Afyon, Türkiye

³ Ege Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği'nin Türkçeye uyarlanmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma, metodolojik bir araştırmadır. Araştırma verileri, iki üniversite hastanesinde ameliyathane ve yoğun bakım ünitelerinde en az 1 yıldır çalışan, 18 yaşından büyük 319 sağlık çalışanıyla Nisan-Haziran 2019 tarihleri arasında toplandı. Verilerin toplanmasında, "Sağlık Çalışanlarının Sosyodemografik ve Mesleki Özellikler Formu" ve "Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği" kullanıldı. Sağlık çalışanlarının sosyodemografik ve klinik özellikleri tanımlayıcı testlerden sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma ile analiz edildi. Geçerlik ve güvenilirlik yapılırken iç tutarlılık, dil, kapsam ve yapı geçerliği incelendi.

Bulgular: Çalışmaya katılan sağlık çalışanlarının yaş ortalaması 28,71±6,31 yıl olup, %55,8'i kadındır. Çalışanların % 39,8'i hemşire, %32,6'sı anestezi uzmanı, %18,8'i hekim, %4,7'si anestezi teknisyeni ve %4,1'i de ameliyathane teknikeridir. Dil geçerliği sağlanan ölçeğin kapsam geçerlik indeksi 0,99 bulundu. Ölçeğin Cronbach α katsayısı 0,89 olup yüksek güvenilirlik derecesine sahip olduğu belirlendi. Madde toplam puan korelasyonunda 12., 13., 16., 17., 19., 46., 52., 54., 55. ve 59. maddeler hariç diğer tüm maddelerin korelasyon katsayıları 0,258 ile 0,666 arasında ve $p<0,001$ olarak bulundu. 40 madde ile yapılan açıklayıcı faktör analizinde, faktörler: Ekip Çalışması ve Farkındalık, Kaynak Yönetimi ve Planlama, Çalışan Kaynakları ve Denetim, Ekip Çalışma Talimatları ve Hazırlıklar ve Eğitim ve Bilgiye Ulaşma olarak belirlendi.

Sonuç: Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği'nin Türk toplumunda ameliyathane ve yoğun bakımlarda, hasta güvenliğinde olabilecek gizli sistem risk faktörlerinin belirlenmesinde geçerli ve güvenilir bir araç olduğu saptandı. Ölçeğin farklı hastanelerin ameliyathane ve yoğun bakım ünitesinde çalışan sağlık çalışanlarına uygulanması önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Ameliyathane, Hasta Güvenliği, Sağlık Çalışanı, Yoğun Bakım.

Abstract

Objective: The aim of this study was to adapt for Turkish of The Leiden Operating Theatre and Intensive Care Safety Scale.

Material and Methods: This study is a methodological research. Data were collected between April-June 2019 with 319 healthcare workers older than 18 years working in the operating theatre and intensive care units of two university hospitals for at least 1 year. "Sociodemographic and Occupational Characteristics of Health Workers Form" and "Leiden Operating Theatre and Intensive Care Safety Scale" were used to collect the data. Sociodemographic and clinical characteristics of healthcare workers were analyzed by number, percentage, mean and standard deviation from descriptivetest. Internal consistency, language, content and construct validity were examined while making validity and reliability.

Results: The mean age of health workers participating in the study was 28.71 \pm 6.31 years and 55.8% were women. 39.8% of the employees are nurses, 32.6% are anesthesiologists, 18.8% are physicians, 4.7% are anesthesia technicians and 4.1% are operating technicians. The validity of the scale was 0.99. In the explanatory factor analysis conducted with 40 items, factors were determinant as Team work and Awareness, Resource Management and Planning, Employee Resources and Audit, Team Work Instructions and Preparations and Training and Access to Information.

Conclusion: The Leiden Operating Theatre and Intensive Care Safety Scale was found to a valid and reliable tool for Turkish community in determining the hidden system risk factors that may be in patient safety in operating theatres and intensive care units.

Keywords: Operating theatre, Patient safety, Health worker, Intensive care.

Yazışma adresi: Yasemin ALTINBAŞ, Adıyaman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Adıyaman, Türkiye
Telefon: +90 416 2233800-4620, Mail: yaseminaltinbas_27@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-0456-3236, 0000-0002-9272-2400, 0000-0002-8661-0066

Geliş tarihi: 10.09.2020

Kabul tarihi: 02.10.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.793167

GİRİŞ

Sağlık hizmetlerinin gelişimi ve hastaların haklarını öğrenmesiyle birlikte sağlık bakım hizmeti sunumunda çeşitlilik ve kalite giderek ön plana çıkmaktadır. Sağlık bakım hizmeti sunumunda çeşitlilik ve kaliteyi öne çıkaran konulardan en önemlisi hasta güvenliğidir (1). Hasta güvenliği, eski çağlardan beri var olan bir konudur. MÖ. 1700'lerdeki Hammurabi kanunlarında, "Hekimin hastasını öldürmesi veya tehlikeli bir şekilde yaralaması halinde, her iki elinin kesileceği..." (Madde 219) yazılmıştır. Daha sonraları, "Primum non nocere" (önce zarar verme) ilkesi benimsenmiştir (2,3). Birçok hasta, hastanede bulunduğu süre içinde tedavi edilirken ya da bakım verilirken önlenemez bazı hatalar nedeni ile zarar görebilmektedir (3). Hasta güvenliğinin en basit tanımı, sağlıkla ilişkili hastalarda yapılan hataların ve yan etkilerin önlenmesidir (4). Sağlık sektörünün karmaşık yapısı, aşırı iş yükü, hastalara yeterli süre ayıramama, eğitim yetersizliği, sağlık politikalarının ve prosedürlerinin doğru bir şekilde uygulanmaması gibi nedenlere bağlı olarak ilaç hataları, önlenemez enfeksiyonlar, cerrahi ve tanı ile ilgili ve tıbbi ekipmandan kaynaklanan hatalar (2), çalışanlar arasındaki yetersiz iletişim ve işbirliği ve insan gücü eksikliği (5,6) maksimum performans sınırlarının zorlanması, profesyonel otonomi, takım oyuncusu yaklaşımına geçişte zorlanma, hasta güvenliğine sistematik yaklaşım eksikliği ve profesyonel kural ve yasalardaki karmaşıklık (7) sağlık sisteminde sıklıkla karşılaşılan ve hasta güvenliğini tehdit eden hatalardan bazılarıdır.

Sağlık çalışanlarının güvenli, kaliteli ve verimli sağlık hizmeti sunması; çalışanların kapasitesine ve performansa mükemmelliği destekleyen bir ortama sahip olmasına bağlıdır. Sağlık çalışanları bir yandan işlerinin gereğini yaparken iş kazaları yaşayabilmekte ya da meslek hastalıkları geçirebilmekte, aynı zamanda uygunsuz çalışma koşullarında ciddi hasta güvenliği ihlallerine sebep olabilmekte ya da tıbbi hatalar ortaya çıkabilmektedir (8). Bu nedenle, literatürde sağlık çalışanlarının hasta güvenliği uygulamalarındaki etkinliğini gösteren birçok çalışma mevcuttur (1,5,8,10,12-14,18). Meslek grupları arasında hemşireliğin doğası her ortamda hastayı tehlikelerden korumak ve güvenli bakım vermek olduğu için bu alanda hemşireler, önemli sorumluluklar alarak mesleği daha görünür kılmada etkin çaba harcamaktadırlar (3). Örneğin hemşirelik bakımı açısından baktığımızda, günlük hasta başına ek bir hemşire ilavesi ile 30 günlük ölüm oranında %50, hemşire bakım saatinde 0.25'lik ilave ile ölüm oranında %20 azalma sağlandığı saptanmıştır (9). Günlük hasta başına verilen hemşirelik bakım saatinde bir saatlik artışın sağlanmasıyla pnömoni vakalarında % 8,5; günlük hasta başına verilen hemşirelik bakım saatinde %10'luk bir artışla ise % 9,5 oranında azalma olduğu belirlenmiştir. Hemşirelik bakım saatinde artış ile baskı yaralarında da azalma gözlemlendiği belirlenmiştir (10). Cerrahi müdahale sonrası hasta başına verilen günlük tam hemşirelik bakım saati ile idrar yolu enfeksiyonları, pnömoni, tromboz ve akciğer rahatsızlıkları riski arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Araştırma sonuçları

efektif bir hasta bakımı ile hasta güvenliğini tehdit edebilecek birçok komplikasyonun önlenebileceğini açıkça göstermektedir (6,11).

Ameliyathaneler ve cerrahi yoğun bakım üniteleri; hastaların savunmasız olduğu, son derece gelişmiş donanıma sahip, çalışanların özel bilgi, beceri ve donanıma sahip olması gereken, iş süreçleri karmaşık, ekip çalışmasının gerekli olduğu, yoğun çalışma ortamına sahip, sürekli dikkat gerektiren, tıbbi hatalar açısından riskli, stresli, yoğun baskı hissedilen ve disiplinler arası uygulamalar gerektiren son derece özellikli birimlerdir (5,12-15). Cerrahi bakımda hasta güvenliğini sağlamak üzere Dünya Sağlık Örgütü 'Güvenli Cerrahi Hayat Kurtarıcı' kampanyasını 2008 yılında başlatmış ve cerrahide hasta güvenliğinin oldukça önemli olduğunu vurgulamıştır (16). Hastanelerde gerçekleşen tıbbi hataların %50'sinin cerrahi bölümlerde yaşandığı ve bunların da % 50'sinin güvenli cerrahi uygulamaları ile önlenilebileceği vurgulanmaktadır (15,17). Günümüzde hasta güvenliğinin sağlanması sağlık kurumlarının önündeki en önemli konudur. Hasta bakım sunumundaki değişkenlikler ciddi bir risk teşkil etmektedir ve bu risklerin ortaya çıkardığı sorunlar sadece bunların sigortalı ile çözülememektedir. Yapılması gereken risklerin yönetilmesi yoluyla azaltılmasına odaklanmak olmalıdır (18). Bu bağlamda Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği, ameliyathane ve yoğun bakım ünitesinde hasta güvenliğinde istenmeyen olaylara yol açan sisteme dayalı gizli risk faktörlerini değerlendiren kapsamlı bir ölçüm aracı olarak geliştirilmiştir (19). Bu çalışmanın amacı, Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği'nin Türkçe'ye uygunluğunu değerlendirmek ve geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracı olup olmadığını incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği'nin Türkçe'ye uyarlanması amacıyla yapılmış metodolojik bir çalışmadır. Araştırma, iki üniversite hastanesinde Nisan-Haziran 2019 tarihleri arasında yapıldı. Araştırmanın evrenini iki üniversite hastanesinde Nisan-Haziran 2019 tarihleri arasında ameliyathane ve yoğun bakım ünitelerinde en az 1 yıl süreyle çalışan, 18 yaşından büyük sağlık çalışanları oluşturdu. Metodolojik çalışmalarda örneklem sayısının ölçek madde sayısının en az beş katı olması önerilmektedir (20). Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği 59 madde içerdiğinden, araştırmanın örneklemine ölçek madde sayısının en az 5 katı olacak şekilde en az 295 sağlık çalışanı dahil edilmesi planlandı. Ölçeğin faktör yapısını ortaya çıkarabilecek genişlikte bir örnek büyüklüğü alınmaması sonuçları olumsuz etkileyecektir. Literatürde örneklemin 200'den az olmasının psikometrik yapıyı ortaya çıkarmak için yeterli olmayabileceği, bir testin faktör yapısını ortaya çıkarmak için 300 ün, ideal olarak 500'ün üzerinde örnek alınması gerektiği vurgulanmaktadır (21). Araştırmanın örneklemine her iki üniversite hastanesinin ameliyathane ve yoğun bakımlarında çalışan ve çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden 319 hekim, hemşire, anestezi uzmanı, anestezi teknikeri ve ameliyathane teknikeri dahil edildi.

Veri Toplama Araçları

Verilerin toplanmasında; "Sağlık Çalışanlarının Sosyodemografik ve Mesleki Özellikler Formu" ve "Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği" kullanıldı.

Sağlık Çalışanlarının Sosyodemografik ve Mesleki Özellikler Formu

Bu formda, sağlık çalışanlarının sosyodemografik özellikleri ve çalışma ortamını etkileyebileceği düşünülen mesleki özellikleri yer almaktadır. Bu özellikler arasında sağlık çalışanlarının yaşı, cinsiyeti, öğrenim durumu, mesleği, meslekte çalışma yılı, çalıştığı hastane, çalıştığı birim ve bu birimdeki çalışma yılı bilgilerini içeren araştırmacılar tarafından oluşturulan 8 soru yer almaktadır.

Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği

Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği, ameliyathane ve yoğun bakım ünitesinde istenmeyen olaylara yol açan sisteme bağlı gizli risk faktörlerini, birimlerdeki ve tıbbi disiplinlerdeki sistem faktörlerine dair çalışanların cevaplarını karşılaştırarak değerlendiren kapsamlı bir ölçüm aracı olarak geliştirilmiştir (19,22). Van Beuzekom ve ark., tarafından (2007) Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği'nin geliştirildiği araştırmada ölçek 11 alt boyuttan oluşmaktadır (19). Bu alt boyutlar, eğitim (6 madde, Cronbach α :0.81), iletişim/bilgiye ulaşma (6 madde, Cronbach α :0.84), planlama ve koordinasyon (3 madde, Cronbach α :0.75), tasarım (4 madde, Cronbach α :0.76), donanım bakımı (4 madde, Cronbach α :0.87), malzeme kaynakları (5 madde, Cronbach α :0.75), ekip talimatları (3 madde, Cronbach α :0.76), ekip çalışması (4 madde, Cronbach α :0.75), durum farkındalığı (4 madde, Cronbach α :0.79), çalışan kaynakları (6 madde, Cronbach α :0.75), ve prosedürler (6 madde, Cronbach α :0.81)'dir (19). Daha sonra ölçeğin düzenlenmesi esnasında katılımcıların önerisi üzerine ölçeğe 2 alt boyutun daha ilave edilmesine yazarlar tarafından karar verilmiştir. Bu alt boyutlar düzenlilik (3 madde), hiyerarşi (5 madde)'dir. Ölçek toplamda 13 alt boyut ve 59 maddeden oluşmaktadır, ölçekten alınabilecek en düşük puan 59, en yüksek puan 236'dır (19). Ölçeğe verilen cevaplar 4 puanlık (1=tamamen katılmıyorum, 2=katılmıyorum, 3=katılıyorum, 4=tamamen katılıyorum) likert tipte değerlendirilmektedir. Tüm alt boyutların Cronbach α değerleri 0.75 ile 0.88 arasındadır. Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği alt boyutları ile güvenlik kültürü arasındaki korelasyon orta dereceli ve beklenen yönde olmuştur. Yüksek puanlar çalışma koşulları hakkında daha olumlu algılamaları göstermektedir (19).

Verilerin Toplanması ve İstatistiksel Analiz

Sağlık çalışanlarına veri toplama araçları uygulanmadan önce çalışma konusunda bilgi verilmiş, araştırmaya katılmak için gönüllü olanlara veri toplama formları uygulanmıştır. Veri toplama formları 3 aylık veri toplama sürecinde 08-16 saat/gün, 16-08 saat/gün shiftleri şeklinde çalışan sağlık çalışanlarına ameliyathane ve yoğun bakım ünitelerinde uygula-

lanmıştır ve uygulanan formların doldurulması yaklaşık 20 dk sürmüştür.

Araştırmadan elde edilen verilerin analizi SPSS paket programı (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak analiz yapıldı. Sağlık çalışanlarının sosyodemografik ve mesleki özellikleri, sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma içeren tanımlayıcı testler ile analiz edildi.

Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği'nin Türkçe'ye uyarlanması ve geçerliğinin incelenmesinde dil geçerliği İngilizce'den Türkçe'ye, Türkçe'den İngilizce'ye geri çeviri şeklinde yapıldı ve 10 uzman görüşü alındı.

Kapsam geçerliği için Kapsam Geçerlik İndeksi (KGİ) hesaplandı. Kapsam geçerliğinin sayısal değerlerle kanıtlanması için, araştırmacı tarafından geliştirilen bir derecelendirme ölçütü uzmanlara verildi. Kapsam geçerliliği Davis (1992) tarafından geliştirilen teknikte yapıldı. Davis tekniği uzman görüşlerini; "a)uygun, b)madde hafifçe gözden geçirilmeli, c)madde ciddi olarak gözden geçirilmeli ve d)madde uygun değil" şeklinde dörtlü derecelendirmektedir (23). Bu teknikte (a) ve (b) seçeneğini işaretleyen uzmanların sayısının toplam uzman sayısına bölünüp bir çıkarılarak maddeye ilişkin KGİ elde edilmektedir ve bu değer istatistiksel bir ölçütü karşılaştırmak yerine 0.80 değeri ölçüt olarak kabul edilmektedir (23,24). Uzman görüşleri değerlendirildikten sonra Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği ameliyathane ve yoğun bakımlarda çalışan sağlık çalışanlarına uygulandı.

Güvenilirlik iç tutarlılık testleri Cronbach α katsayısı ve madde-toplam puan korelasyonu ile yapıldı. Cronbach α güvenilirlik katsayısı değerinin büyüklüğüne göre ölçeğin güvenilirliği ve iç tutarlılığı; $\alpha < 0.40$ =güvenilir değil, $0.40 \leq \alpha < 0.50$ =çok düşük güvenilirlik düzeyi, $0.50 \leq \alpha < 0.60$ =düşük güvenilirlik düzeyi, $0.60 \leq \alpha < 0.70$ =yeterli güvenilirlik düzeyi, $0.70 \leq \alpha < 0.90$ =yüksek güvenilirlik düzeyi, $\alpha \geq 0.90$ =çok yüksek güvenilirlik düzeyine sahip olarak değerlendirilmelidir (25). Yapı Geçerliliği için açıklayıcı faktör çözümlemesi kullanıldı. Temel bileşenler analizi yapıldı. Verilerin uygunluğu değerlendirmek amacıyla Bartlett testi ve Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) hesaplandı. KMO ölçütü 0.90-1.00 olduğunda mükemmel, 0.80-0.89 arasında çok iyi, 0.70-0.79 arasında olduğunda iyi, 0.60-0.69 arasında olduğunda orta, 0.50-0.59 arasında olduğunda zayıf ve 0.50'nin altında kabul edilemezdir (20,26).

Etik Boyut

Araştırma için bir Üniversite'nin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan yazılı izin alındı (22/04/2018 tarih ve 2018/4-34 sayılı). Araştırma için Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği'nin kullanımını için ölçeği oluşturan ekipte yer alan Dr. M. Van Beuzekom'dan izin alındı (24.11.2016). Araştırmanın yapıldığı iki üniversite hastanesinden yazılı izin alındı (53911808-929 ve 84776830-180.99). Araştırmanın amacı hakkında bilgi verildikten sonra sağlık çalışanlarından yazılı ve sözel izin alındı

BULGULAR

Çalışmaya katılan sağlık çalışanlarının sosyodemografik ve mesleki özellikleri **Tablo 1**'de verildi.

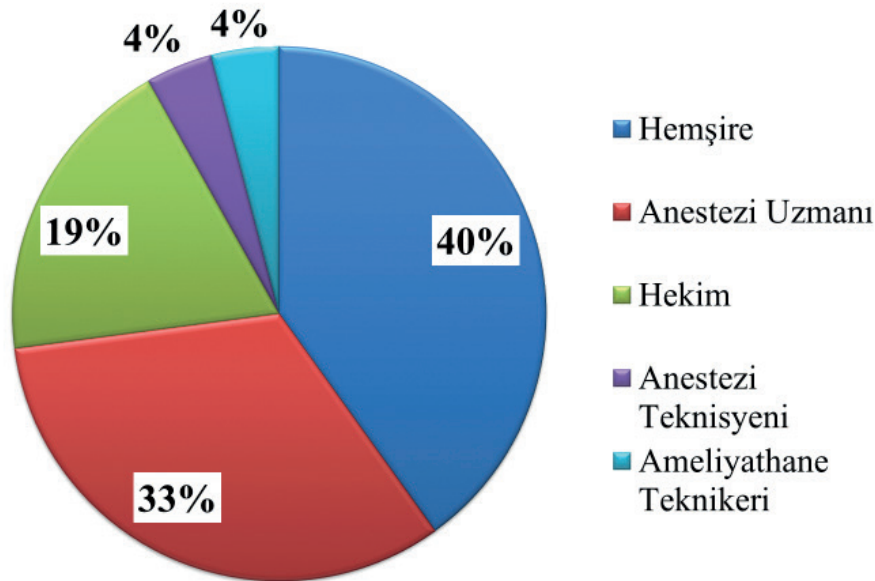
Çalışmaya katılan sağlık çalışanlarının yaş ortalaması $28,71 \pm 6,31$ yıl olup %55,8'i (n=178) kadındır. Sağlık çalışanlarının %60,8'i (n=194) lisans, %14,1'i (n=45) önlisans, %12,9'u (n=41) lise, %12,2'si (n=39) lisansüstü mezundur. Sağlık çalışanlarının tamamı üniversite hastanesinde çalışmakta olup % 56,1'i (n=179) yoğun bakımda, % 37,0'i (n=118) ameliyathanede ve % 6,9'u (n=22) hem yoğun bakım hem de ameliyathanede çalışmaktadır. Sağlık çalışanlarının meslekte çalışma yılı ortalama $6,50 \pm 5,88$, çalıştıkları birimde çalışma yılı ortalamaları ise $4,32 \pm 4,44$ yıldır (Tablo 1). Sağlık çalışanlarının % 39,8'i (n=127) hemşire, % 32,6'sı (n=104) anestezi uzmanı, % 18,8'i (n=60) hekim, % 4,7'si

(n=15) anestezi teknisyeni ve % 4,1'i (n=13) ameliyathane teknikeridir (**Şekil 1**).

Dil geçerliği sağlanan Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği'nin kapsam geçerlik indeksi 0,99 bulundu. Ölçeğin toplam Cronbach α katsayısı 0,89 olup yüksek güvenilirlik derecesine sahip olduğu belirlendi. Madde toplam puan korelasyonunda 12., 13., 16., 17., 19., 46., 52., 54., 55. ve 59. maddeler hariç diğer tüm maddelerin korelasyon katsayıları 0,258 ile 0,666 arasında ve $p < 0,001$ olarak bulundu. Madde toplam puan korelasyon değerleri 12., 13., 16., 17., 46. ve 52. maddelerde istatistiksel olarak anlamlı, 19., 54., 55. ve 59. maddelerde istatistiksel olarak anlamsız olmakla birlikte $r = 0,005$ ile 0,203 arasında olup istenilen düzeyden düşük olduğu saptandı. Bu maddelerin ölçekten çıkarılmasına karar verildi.

Tablo 1. Sağlık Çalışanlarının Sosyodemografik ve Mesleki Özelliklerine Göre Dağılımı

Özellikler	N	\bar{X}	SS	Min.-Max.
Yaş	319	28,71	6,31	20-56
Meslekte Çalışma Yılı	319	6,50	5,88	1-32
Birimdeki Çalışma Yılı	319	4,32	4,44	1-26
			Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın		178	55,8
	Erkek		141	44,2
Öğrenim Durumu	Lise		39	12,2
	Ön Lisans		45	14,1
	Lisans		194	60,8
	Lisansüstü		41	12,9
Çalıştığı Birim	Ameliyathane		118	37,0
	Yoğun Bakım Ünitesi		179	56,1
	Ameliyathane+Yoğun Bakım Ünitesi		22	6,9



Şekil 1. Sağlık Çalışanlarının Mesleklerine Göre Dağılımı

Tablo 2. Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği'nin Madde Toplam Puan Korelasyon Değerleri, Faktör Yükleri, İç Tutarlılık Değerleri

Alt Boyut	İfadeler	Madde Toplam Puan Korelasyon Değerleri	Faktör Yükleri	Cronbach Alfa Değerleri	Alt boyut Cronbach Alfa Değeri
Ekip Çalışması ve Farkındalık	36.Ekip üyeleri birbirlerini sorunlara karşı uyarır.	.59	.730	.72	.90
	34.Ekip üyeleri, uyumlu bir ekip olarak birlikte iyi çalışır.	.66	.728	.72	
	37.Ekip üyeleri, birbirinin ne yaptığını bilir.	.57	.727	.72	
	35.Kimin neyi ne zaman yapacağı nettir.	.63	.640	.72	
	38.Ekip üyeleri, birbirlerinin performansını izler.	.54	.599	.72	
	43.Birbirimizin fikrini dinleriz.	.61	.579	.72	
	33.Ekibin beklenmedik olaylar ile başa çıkabilme yeteneği vardır.	.55	.549	.72	
	32.Gerçekten çalıştığım ekibin bir parçası olduğumu hissediyorum.	.60	.503	.72	
	45.İş ile ilgili eleştirilere açıktır.	.58	.475	.72	
	39.Ameliyat/vardiya sırasında yeterli bilgi aktarımı vardır.	.62	.474	.72	
	41.Çalışma ortamı her zaman temizdir.	.50	.365	.72	
Kaynak Yönetimi ve Planlama	23.Bakım onarım hizmetleri programı geç yapılır.*	.39	.636	.72	.81
	57.Prosedürler/yönetmelikler/kurallar genellikle pratikte uygulanabilir değildir.*	.25	.580	.72	
	15.Sadece kısa vadeli planlar yapılır.*	.38	.569	.72	
	56.Prosedürler/yönetmelikler/kurallar açık değildir.*	.29	.561	.72	
	14.Bölüm içerisinde önceden planlama eksikliği vardır.*	.42	.560	.72	
	22.Ekipman kötü bir şekilde korunur.*	.35	.555	.72	
	24.Malzeme ve ekipman düşük kalitelidir.*	.36	.503	.72	
	40.Malzemeler genellikle gelişigüzel depolanır.*	.33	.491	.72	
	18.Ekranların kontrolü anlaşılabilir ve/ya da eksiktir.*	.33	.489	.72	
42.Uygun ekipman düzenlemesi genelde mümkün değildir.*	.30	.488	.72		
Çalışan Kaynakları ve Denetim	50.İyi bakım sağlamak için yeterli destek personeli vardır.	.473	.850	.72	.79
	49.İyi bakımı sağlamak için yeterli çalışan vardır.	.473	.807	.72	
	51.İyi bakım sağlamak için yeterli doktor vardır.	.405	.530	.72	
	53.Yeterince deneyimli ulaşılabilir doktor vardır	.462	.451	.72	
	21.Bakım onarım hizmetleri zamanında denetlenir.	.507	.404	.72	
	58.Prosedürler/yönetmelikler/kurallar doğru bir şekilde uygulanır.	.418	.322	.72	

Alt Boyut	İfadeler	Madde Toplam Puan Korelasyon Değerleri	Faktör Yükleri	Cronbach Alfa Değerleri	Alt boyut Cronbach Alfa Değeri
Ekip Çalışma Talimatları ve Hazırlıklar	29. Ekip üyeleri, ameliyat/vardiya sırasında onları nelerin beklediğine dair bilgilendirme yapılır.	.567	.759	.72	.44
	30.Ekip üyeleri, ameliyat/vardiya sırasında yeterince açıklama yapılır.	.536	.685	.72	
	27.Yıpranmış veya hatalı ekipman zamanında değiştirilir.	.531	.479	.72	
	26.İhtiyaç durumunda malzeme ve ekipman hazır bulunur.	.487	.430	.72	
	28.Ekipman sık sık tamir edilir.*	.282	.345	.72	
Eğitim ve Bilgiye Ulaşma	2.Çalışanlar yeni tıbbi/teknolojik gelişmeler hakkında yeterli bilgiye sahiptir.	.550	.718	.72	.78
	3.Çalışanlar yeni bir cihazın kullanımı konusunda iyi eğitilmiştir.	.562	.697	.72	
	4.Stajyerlerin uygulama sürecinde yeterli denetimi vardır.	.519	.469	.72	
	6.Kıdemli/kıdemsiz dağılımından kaçınılır/Kıdemli ve kıdemsiz arasında yeterli dağılım uygulanır.	.342	.441	.72	
	7.Ameliyathane/yoğun bakım programında/planlanmış işlemlerdeki değişiklikler hakkında zamanında bilgi verilir.	.451	.433	.72	
	8.Ameliyathane/yoğun bakım programında/planlanmış işlemlerdeki değişiklikler doğru kanallar kullanılarak bildirilir.	.376	.420	.72	
	9.Diğer disiplinlerle hastalar hakkındaki iletişim yeterlidir.	.449	.405	.72	
	10.Gerekli olduğunda mevcut prosedürü uygulamaya dair bilgi verilir.	.456	.360	.72	

*İfadeler negatif yönlü ifadelerdir.

Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği'nin son halinin madde toplam puan korelasyon değerleri, faktör yükleri, iç tutarlılık değerleri **Tablo 2'**de verildi.

49 madde ile yapılan açıklayıcı faktör analizinde 1., 5., 11., 20., 25., 31., 44., 47., 48., maddenin saptanan yüksek iki yük değeri arasındaki farkın 0.10'dan düşük olması nedeniyle çıkarıldı. 40 madde ile yapılan açıklayıcı faktör analizinde özdeğeri biri aşan beş faktör elde edildi ve bu beş faktörün açıkladığı toplam varyans %47,05 olarak bulundu. Faktörler; Ekip Çalışması ve Farkındalık, Kaynak Yönetimi ve Planlama, Çalışan Kaynakları ve Denetim, Ekip Çalışma Talimatları ve Hazırlıklar ve Eğitim ve Bilgiye Ulaşma olarak belirlendi.

TARTIŞMA

Literatürde herhangi bir alanda, o alanla ilgili davranışları, tutumları vb. ölçmek için geliştirilen ölçme araçlarının geçerlik ve güvenilirliğinin saptanması ve geçerlik ve güvenilirliğinin yeterli olduğundan emin olunması gerektiği vurgulanmaktadır (27). Bu nedenle bu çalışma ameliyathane ve yoğun bakımlarda çalışan sağlık çalışanlarının hasta güvenliğinde istenmeyen olaylara yol açan sisteme dayalı gizli risk faktörleri değerlendirmesinde kullanılan Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği'nin Türkçe geçerlik ve güvenilirliğini test etmek amacı ile metodolojik olarak yapıldı. Geçerlik ve güvenilirlik yapılırken iç tutarlılık, dil, kapsam ve yapı geçerliği incelendi.

Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği'nin Türkçeye uyarlaması hemşire, anestezi uzmanı, hekim, anestezi teknisyeni ve ameliyathane teknikerleri ile yapıldı. Bu çalışmada sağlık çalışanlarının %39,8'ini (n=127) hemşire, %32,6'sını (n=104) anestezi uzmanı ve %18,8'ini (n=60) hekimler oluşturmaktadır. Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği araştırmada ameliyathane ve yoğun bakımda çalışan hemşire ve hekimlerin bildirimleri doğrultusunda geliştirilmiştir. Van Beuzekom ve ark., tarafından (2007) ölçeğin geliştirildiği araştırmaya katılan sağlık çalışanlarının %40'ı ameliyathanede ve %47'si yoğun bakımlarda çalışmaktadır (19). Bu çalışmada ise sağlık çalışanlarının %56,1'i sadece yoğun bakım ve %37,0'i sadece ameliyathanede çalışmaktadır.

Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği'nin içerik geçerliliğini incelemek amacıyla KGİ hesaplandı. İçerik-kapsam geçerliliğini saptama özellikle ölçek geliştirme çalışmalarında yapılması gereken önemli bir aşamadır (28-31). Geçerlik sınavmasının amacı, ölçme aracında bulunan maddelerin ölçülmek istenen alanı/davranışı temsil edip etmediğinin bir uzman grubu tarafından incelenerek anlamlı maddelerden oluşan bütünü oluşturmaktır. Uzmanların önerileri ve eleştirileri doğrultusunda ölçek yeniden yapılandırılmaktadır. Ölçekteki 59 maddenin kapsam geçerliliği için sekiz uzmanın verdiği puanlara göre yapılan Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği'nin KGİ 0,99 olarak bulundu. Uzmanların maddelerin içeriği konusunda görüş birliğine vardıkları saptandı.

Ölçeğin iç tutarlılığını değerlendirmek için yapılan bir diğer test ise madde istatistikleri olup korelasyon katsayılarının yüksek olması gerektiği belirtilmektedir (30,32). Yapılan madde analizi sonucunda madde toplam puan korelasyon değerlerinin .02 ile .66 arasında olduğu belirlenmiştir. Madde seçiminde kabul edilebilir korelasyon katsayısının 0,25'ten büyük olması önerilmektedir (32,33). Ölçekte her madde için elde edilen korelasyon katsayısının yüksek olması, o maddenin amaçlanan davranışı ölçmede etkin ve yeterli olduğunu gösterir. Madde toplam puan korelasyon katsayısının hangi ölçütün altında güvenilirliğinin yetersiz sayılacağı konusunda literatürde belirli bir standart değer belirtilmemektedir (34). Son kaynaklara göre korelasyon değeri .25'in altında olması halinde ölçekten çıkarılması önerilmekle birlikte, bunun kesin bir kural olmadığı, madde çıkarıldığında alfa katsayısındaki değişime bakılarak karar verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (32,35). Madde toplam puan korelasyon değeri .25'in altında olan maddeler (10 madde) ölçek taslağından çıkarılarak geri kalan 49 madde üzerinden diğer istatistiksel analizler yapılmıştır. Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği'nin iç tutarlılık analizinde 10 maddenin toplam madde korelasyonu 0.25'in altında saptanmıştır.

Ölçeğin geliştirilme aşamasında alt boyutlar arasında Cronbach α güvenilirlik katsayısı 0,75 ile 0,88 arasında değişmektedir (19). Bu çalışmada veri toplama aracının toplam Cronbach alfa katsayısı, 89, "Ekip Çalışması ve Farkındalık"

alt boyutunda .90, "Kaynak Yönetimi ve Planlama" alt boyutunda .81, "Çalışan Kaynakları ve Denetim" alt boyutunda .79 "Ekip Çalışma Talimatları ve Hazırlıklar" alt boyutunda .44 ve "Eğitim ve Bilgiye Ulaşma" alt boyutunda .78 olarak bulunmuştur. Cronbach alfa katsayısının $0.60 \leq \alpha < 0.80$ arasında oldukça güvenilir, $0.80 \leq \alpha < 1.00$ arasında ise yüksek derecede güvenilir olduğu ifade edilmektedir. Ölçeğin Cronbach alfa katsayısı ne kadar yüksek olursa, bu ölçekteki maddelerin o ölçüde birbirleri ile tutarlı olduğu, likert tipi ölçeklerde alfa katsayısının yüksek olmasının ölçme aracının güvenilirlik düzeyinin yüksek olduğunu ve güvenilir bir şekilde kullanılabileceğini gösterdiği belirtilmektedir (28,32,33,35). Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği'nin, Cronbach α güvenilirlik katsayısının 0,89 olarak bulunması ölçeğin güvenilirliği ve iç tutarlılığının yüksek güvenilirlik düzeyine sahip olduğunu göstermektedir.

Bir ölçeğin yapı geçerliliğini değerlendirmek üzere en fazla kullanılan iki yaklaşımdan birinin faktör analizi olduğu belirtilmektedir (29,30). Faktör analizinde amaç çok sayıda maddenin daha az sayıda faktörlerle ifade edilmesidir. Aynı faktörü ölçen maddeler bir araya gelerek çeşitli gruplar oluşturmakta ve her faktör grubuna içinde bulunan maddelerin özelliğine göre bir faktör adı verilmektedir (29,31). Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği'nin yapı geçerliliğini sınamak için yapılan 49 maddelik yapılan faktör analizi sonucunda 9 madde için saptanan yüksek iki yük değeri arasındaki fark 0,10'dan fazla olduğu için ölçekten çıkarılarak test tekrarlanmıştır. Analizler 40 madde ile tekrarlanmıştır. 40 maddenin beş faktör altında toplam varyansın % 47,05 oranında açıkladığı görülmüştür. Yapılan faktör analizi sonucunda maddelerin faktör yüklerinin .25 - .66 arasında olduğu görülmüştür. Ölçeğin geliştirilme aşamasında yapılan faktör analizinde açıklanan toplam varyansın %48,0 oranında olduğu ve maddelerin faktör yüklerinin en az 0.40 olarak belirlendiği görülmüştür (19). Kültürel farklılıklara bağlı olarak ölçeğe yeni maddelerin eklenmesi, bazı maddelerin çıkarılması ya da değiştirilmesi söz konusudur. Dolayısıyla ölçekteki bir maddenin uyarlama yapılan kültüre uygun olmaması durumunda madde ya değiştirilir ya da tamamen anketten çıkarılır. Yapılan çalışmalardaki farklılıklar ölçeğin algılanmasındaki kültürel farklılıklardır. Literatürde, uyarlanan bir ölçeğin faktör yapısı orijinal ölçeğin faktör yapısı ile karşılaştırılarak, pratikte bu faktörlerin büyük oranda benzeşik olması yeterli görülmekte ve orijinal ölçekteki faktör yapıları benimsenmektedir (30,33). Bu çalışmada da elde edilen faktör dağılımı, orijinal ölçeğin dağılımı ile uyumlu bulunmuştur. Faktörler; Ekip Çalışması ve Farkındalık, Kaynak Yönetimi ve Planlama, Çalışan Kaynakları ve Denetim, Ekip Çalışma Talimatları ve Hazırlıklar ve Eğitim ve Bilgiye Ulaşma olarak belirlenmiştir.

Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği'nin, Türkçe geçerlik güvenilirlik analizleri sonucunda 40 madde ve 5 alt boyuttan (Ekip Çalışması ve Farkındalık=11 madde, Kaynak Yönetimi ve Planlama=10 madde, Çalışan

Kaynakları ve Denetim=6 madde, Ekip Çalışma Talimatları ve Hazırlıklar=5 madde ve Eğitim ve Bilgiye Ulaşma=8 madde) olduğu, madde toplam puan korelasyonu değerlerinin .25 ile .66 arasında olduğu, toplam Cronbach alfa değerinin .89 alt boyut Cronbach alfa değerlerinin ise .90, .81, .79, .44 ve .78 olduğu belirlenmiştir. Geçerlilik; dil geçerliği, kapsam geçerliliği ve yapı geçerliği ile sağlanmıştır.

Bu sonuçlar doğrultusunda ameliyathane ve yoğun bakımlarda çalışan sağlık çalışanlarının hasta güvenliğinde istenmeyen olaylara yol açan sisteme dayalı gizli risk faktörleri değerlendirmesinde kullanılan "Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği'nin Türk toplumu için geçerli ve güvenilir bir araç olduğu saptanmıştır. Ölçek toplam 40 maddeden oluşmaktadır. Leiden Ameliyathane ve Yoğun Bakım Güvenliği Ölçeği'nin prospektif tanımlayıcı çalışmalarda kullanılması, diğer merkezlerde çalışan sağlık çalışanlarında sınanması ve daha büyük örneklem grubu ile çalışılması önerilmektedir.

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu

Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti

Tüm yazarlar makaleye eşit olarak katkı sunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Çırpı F, Merih YD, Kocabey MY. Hasta güvenliğine yönelik hemşirelik uygulamalarının ve hemşirelerin bu konudaki görüşlerinin belirlenmesi. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi. 2009;2(3):26-34.
2. Akansel N. Ameliyathane Hemşireliği. van Giersbergen MY, Kaymakçı Ş. Uluslararası ve ulusal hasta güvenliği hedefleri ve uygulamalar, 1. Baskı İzmir, Metabasım, 2015;85-109.
3. van Giersbergen MY. Ameliyathane Hemşireliği. van Giersbergen MY, Kaymakçı Ş. Uluslararası ve ulusal hasta güvenliği hedefleri ve uygulamalar, 1. Baskı İzmir, Metabasım, 2015;131-142.
4. World Health Organization. Patient safety 2017. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/patient-safety> (25.01.2020).
5. Altınbaş Y, Karaca T. Cerrahi hemşirelerinin hasta güvenliğine ilişkin deneyimleri: Nitel bir çalışma. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi. 2020;8(3):1-14.
6. Çakmakçı M, Akalın HE. Hasta güvenliği Türkiye ve Dünya, Ankara, Türk Tabipler Birliği, 2011.
7. Amalberti R, Auroy Y, Berwick D, Barach P. Five system barriers to achieving ultrasafe health care. Ann Intern Med. 2005;142(9):756-764.
8. Gürer A. Sağlık Hizmetlerinde Çalışan Güvenliği. Journal of Health Services and Education. 2018;2(1):9-14.
9. Tombe D. Hasta güvenliğini sağlamanın karmaşıklığı, karmaşıklığın insan ve sistem boyutları. 1. Hasta Güvenliği Kongresi Özet Kitabı, 28-31 Mart 2007, Antalya, s.24-28.
10. Sezgin B. Kalite belgesi alan hastanelerde çalışma ortamı ve hemşirelik uygulamalarının hasta ve hemşire güvenliği açısından değerlendirilmesi (Yüksekisans Tezi). İstanbul, İstanbul Üniversitesi, 2007.
11. Wolf ZR, Goldrick T, Flynn ER, Warwick F. Factors associated with a perceived harmful out-come from medication errors a pilot study. The Journal Of Continuing Education In Nursing, 1999;27(2):65-73.
12. Candaş B, Gürsoy A. Cerrahide hasta güvenliği: Güvenli cerrahi kontrol listesi. ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 2015;3(1):40-50.
13. Erdağı S, Özer N. Cerrahi kliniklerde çalışan hemşirelerin çalışma ortamlarının, hasta güvenliği kültürü algılarının ve tükenmişlik durumlarının incelenmesi. Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences, 2015;18(2):94-106.
14. Rızalar S, Topçu SY. The patient safety culture perception of Turkish nurses who work in operating room and intensive care unit. Pak J Med Sci, 2017;33(2):374-379.
15. Wang M, Tao H. How Does patient safety culture in the surgical departments compare to the rest of the county hospitals in Xiaogan city of China?. Int J Environ Res Public Health. 2017;14(10):1123.
16. World Health Organization. Patient safety. Global action on patient safety. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_26-en.pdf. (26 Mayıs 2020)
17. Soyer Ö, Giersbergen MY. Güvenli cerrahi kontrol listesinin etkinliği: Sistematik inceleme. Journal Of Anatolia Nursing And Health Sciences, 2017;20(4):286-298.
18. Hisar A. Sağlık hizmetlerinde risk yönetiminin çalışan güvenliğine etkisi ve bir uygulama (Yüksekisans Tezi). İzmir, Dokuz Eylül Üniversitesi, 2013.
19. Van Beuzekom M, Akerboom SP, Boer F. Assessing system failures in operating rooms and intensive care units. BMJ Quality & Safety. 2007;16(1):45-50.
20. Akgül A. Tıbbi araştırmalarda istatistiksel analiz teknikleri spss uygulamaları. 3. Baskı. Ankara: Dilek Türk, 2005; s.28-29.
21. Çapık C, Gözüm S, Aksayan S. Kültürlerarası ölçek uyarlama aşamaları, dil ve kültür uyarlaması: Güncellenmiş rehber. FNJN Florence Nightingale Journal of Nursing. 2018;26(3):199-210.
22. Van Beuzekom M, Boer F, Akerboom S, Patrick H. Patient safety in the operating room: an intervention study on latent risk factors. BMC Surgery. 2012;12:10.
23. Davis LL. Instrument review: Getting the most from a panel of experts. Appl Nurs Res. 1992;5:194-97.
24. Yurdugül H. Ölçek geliştirme çalışmalarında kapsam geçerliği için kapsam geçerlilik indekslerinin kullanılması. XIV. Ulusal Eğitim Bilimleri Kongresi Özet Kitabı, Denizli, 2005 30 Eylül;28.
25. Özdamar K. Paket programlar ile istatistiksel veri analizi, Ankara, Nisan Kitabevi, 2013.
26. Kartal M, Bardakçı S. SPSS ve AMOS uygulamalı örneklerle güvenilirlik ve geçerlik analizleri, Ankara, Akademisyen Kitabevi, 2018.
27. Erkuş A. Psikometri üzerine yazılar. 1. Basım, Ankara, Türk Psikologlar Derneği Yayınları, 2003;72-150.
28. Büyüköztürk Ş. Sosyal bilimler için veri analizi el kitabı. 6. Baskı, Ankara, Pegem A Yayıncılık, 2006.
29. Erefe İ. Hemşirelikte araştırma ilke süreç ve yöntemleri. İstanbul, 2002.
30. Gözüm S, Aksayan S. Kültürlerarası ölçek uyarlaması için rehber II: Psikometrik özellikler ve kültürler arası karşılaştırma. Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi. 2002;4(2):9-20.
31. Karasar N. Bilimsel araştırma yöntemi. 10. Baskı, Ankara, Nobel Kitabevi, 2000.
32. Özdamar K. Paket programlar ile istatistiksel veri analizi I. Genişletilmiş 5. Baskı, Eskişehir, Kaan Kitabevi, 2004.

33. Baykal Ü, Şahin NH, Altuntaş Ş. Hasta güvenliği tutum ölçeğinin Türkçe'ye uyarlanması. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi. 2010;7(1):39-45.
34. Türkmen E, Baykal Ü, Seren Ş, Altuntaş S. Hasta Güvenliği kültürü ölçeğinin geliştirilmesi. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi. 2011;14(4):38-46.
35. Kalaycı Ş. SPSS uygulamalı çok değişkenli istatistik teknikleri, 1. Baskı, Ankara, Asil Yayın Dağıtım, 2005.

Transplantasyonda Koruma Solüsyonlarına Eklenen P-Coumaric Asit ve Ellagic Asit Etkinliği

Efficiency of P-Coumaric Acid and Ellagic Acid Added to Preservation Solutions in Transplantation

Fatih Mehmet YAZAR¹, Aykut URFALIOGLU², Omer Faruk BORAN², Yasir BAHAR³, Hasan DAGLI⁴, Mehmet GUL⁵,
Fatma INANÇ TOLUN⁴, Ertan BULBULOGLU¹

¹Sütçü İmam University School of Medicine, Department of General Surgery, Kahramanmaraş, Turkey.

²Sütçü İmam University School of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Kahramanmaraş, Turkey.

³Sütçü İmam University School of Medicine, Department of Pathology, Kahramanmaraş, Turkey.

⁴Sütçü İmam University School of Medicine, Department of Biochemistry, Kahramanmaraş, Turkey.

⁵İnönü University School of Medicine, Department of Histology and Embryology, Malatya, Turkey.

Özet

Amaç: Bu çalışmada University of Wisconsin (UW) and histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) prezervasyon solüsyonları üzerine P-coumaric asit ve Ellagic asidin koruyucu etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Otuz altı Wistar albino erkek sıçan eşit 6 gruba ayrıldı: (Grup 1) UW; (Grup 2) UW + P-coumaric; (Grup 3) UW+Ellagic; (Grup 4) HTK; (Grup 5) HTK + P-Coumaric; (Grup 6) HTK + Ellagic. Karaciğer (KC) perfüzyonu yapıldıktan sonra 0, 6 ve 12. saatte karaciğer dokusundan ve perfüzyon sıvısından örnekler alındı. Altıncı saatte histopatolojik ve elektron mikroskopik inceleme için KC biyopsileri yapıldı.

Bulgular: P-coumaric asit ile zenginleştirilmiş gruplarda (grup 2 ve grup 5) 0. saatte kontrol gruplarına göre yüksek olan antioksidan enzim aktivitelerinin azaldığı ve 6 ve 12. saatte farkın ortadan kalktığı görüldü. Ellagic asit ile zenginleştirilen gruplarda ise en yüksek en yüksek antioksidan enzim aktivitesinin grup 6'da olduğu, gruplar inflammatuar parametreler olan sitokin aktivitesi açısından değerlendirildiğinde antiinflammatuar sitokinler olan IL4 ve IL10 değerinin en yüksek olduğu grubun grup 6 olduğu, grup 3 de de sonuçların grup 6 ile benzer olduğu görüldü. İnflammatuar sitokinler olan TNF- α , IL1 ve IL6 açısından en düşük değerlerin grup 3'de olduğu grup 6 daki sonuçların ise grup 3'e göre yüksek olmakla birlikte özellikle IL6 değerleri açısından kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğu görüldü (P<0.05). Elektron mikroskopik incelemede, ellagic asit eklenen grupların kontrol gruplarına göre hücresel düzeyde en düşük hasar düzeyine sahip olduğu görüldü (p<0.001).

Sonuç: Ellagic asit ve P-Coumaric asitin prezervasyon solüsyonlarına eklenmesi transplante edilecek KC dokusu üzerine koruyucu etkilere neden olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer transplantasyon, Prezervasyon solüsyonları, Histidine-tryptophan-ketoglutarate, University of Wisconsin, Antioksidan, Ellagic asit, P-Coumaric asit

Abstract

Objective: This study aimed to evaluate the preservative efficacy of University of Wisconsin (UW) and histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) preservation solutions enriched with P-coumaric acid and ellagic acid.

Materials and Methods: Thirty-six Wistar albino male rats were divided into 6 equal groups; (Group 1) UW; (Group 2) UW + P-coumaric; (Group 3) UW+Ellagic; (Group 4) HTK; (Group 5) HTK + P-Coumaric; and (Group 6) HTK + Ellagic. After liver perfusion, at 0, 6 and 12 hours samples were taken from liver tissue and perfusion fluid. In the 6th hour, liver biopsy was performed for histopathologic and electron microscope investigation.

Results: In group 2 and group 5, high antioxidant enzyme activity compared to the control group was reduced at 0 hour and by 6th and 12th hours the difference was no longer observed. The highest antioxidant enzyme activity was in Group 6. The highest values for IL-4 and IL-10 anti-inflammatory cytokines were in Group 6, with similar results observed in Group 3. The lowest value for the inflammatory cytokines of TNF- α , IL-1 and IL-6 were in Group 3. Though the results in Group 6 were high compared to Group 3, they were observed to be significantly low compared to the control groups, especially IL-6 values (p<0.05). Electron microscope investigations observed that lowest damage at the cellular level compared to the control group was observed in the groups with added ellagic acid (p<0.001).

Conclusion: Adding ellagic acid and p-coumaric acid to preservation solutions causes protective effects on liver tissue for transplantation.

Key words: Liver transplantation, Preservation solutions, Histidine-tryptophan-ketoglutarate, University of Wisconsin, Antioxidant, Ellagic acid, P-coumaric acid.

Yazışma Adresi: Fatih Mehmet YAZAR, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Genelcerrahi ABD, Kahramanmaraş, Türkiye
Telefon: +90 537 580 29 26, Mail: Mail:fmyazar@ksu.edu.tr

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-1780-6962, 0000-0002-0657-7578, 0000-0002-0262-9385, 0000-0002-6963-3389, 0000-0003-2756-6277, 0000-0002-1374-0783, 0000-0002-1157-2958, 0000-0001-7798-5010

Geliş tarihi: 17.08.2020

Kabul tarihi: 05.09.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.781757

INTRODUCTION

Like all transplantation programs, in liver (L) transplantation one of the critical points in determining whether the graft will be functional when transplanted is preservation of the harvested liver tissue until transplantation occurs (1). It may be necessary to transport liver tissue long distances for transplantation, this means a long cold ischemia process. One of the primary stages of organ preservation is ensuring hypothermia to prevent cellular edema. In this way, release of free oxygen radicals is minimized. An attempt is made to delay structural changes linked to ischemia in organelles like mitochondria, lysosomes and the nucleus. If by chance these changes are not prevented, it is impossible to prevent development of primary non-function of the liver (2,3). With the aim of preventing this situation and preserving the tissue, the most commonly used solutions are University of Wisconsin (UW) and histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK). Due to the materials contained in the preservation solutions, cellular swelling is prevented and due to antioxidant and cytoprotective effects, the cell membrane is stabilized and cellular destruction delayed. However, in spite of the use of these solutions, sufficiently long preservation is not provided each time. Some researchers have enriched these solutions with a variety of antioxidant agents in attempts to lengthen the effect of preserving organ function (3-5).

p-Coumaric acid (p-CA) is an organic compound that is a hydroxy derivative of cinnamic acid. It is found in plants like peanut, tomatoes and garlic. The phenyl hydroxyl group is responsible for antioxidant activity; however the antioxidant effect of p-CA is reported to be lower compared to its derivatives (6). Additionally p-CA shows antimutagenic and anticarcinogenic effects (7,8), with its anti-inflammatory and inhibiting effect on platelet aggregation emphasized (9). In recent times in the literature, there is one study on rats related to the effect of p-CA on the liver (10). In this study, though it was reported that buckwheat honey containing p-CA had a protective effect against liver tissue injury induced by carbon tetrachloride, there were more than twenty antioxidant agents found within this honey. Our study is the first to evaluate the effect of pure p-CA on the liver.

Ellagic acid (EA) is found in fruits like raspberry, strawberry and pomegranate and is a plant-sourced phytochemical containing four phenolic groups. Studies have reported that EA has strong antioxidant (11), antimutagenic (12), anticarcinogenic (13), anti-inflammatory (14) and anti-apoptotic effects (13), in addition to hepatoprotective properties (15).

After optimizing factors like surgical technique and hot ischemia, the aim of this study is to assess the protective effects on transplanted liver tissue of different preservation solutions enriched with agents with strong (EA) and weak (p-CA) antioxidant properties.

MATERIAL and METHODS

Study design and groups

The study was planned according to the principles of the Helsinki Declaration. The study was completed after receiving permission from Kahramanmaraş Sütçü İmam University (KSU) Animal Local Ethics Committee (KSU; Protocol No. 2014/03-02). All treatments and applications to experimental animals were completed in accordance with ethical rules (Institute of Laboratory Animal Resources. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th edition, 2011, The National Academies Press, Washington D.C.). In the experiments, 36 adult male Wistar albino rats weighing 300 ± 50 g were used. The rats were habituated to the laboratory conditions of $22 \pm 2^\circ\text{C}$ room temperature, $60 \pm 5\%$ humidity, periodic (12 hours dark, 12 hours light) white fluorescent light and fed with standard pellet feed (Bil-Yem Lt., Ankara, Turkey) for 1 week. During the experiment all rats were given feed and drinking water ad libitum. Six groups were formed each containing 6 rats.

Biochemical agents used for experiments

The chemicals p-CA 5 g and EA 5 g were obtained from Sigma- Aldrich Chemical Co. (St Louis, MO, USA).

Experimental design

Rats were randomly separated into 6 groups and to prevent bias in the study, the groups were numbered by Aykut Urfaloğlu (AU), who would not participate in experimental and analysis stages of the study, and placed in separate containers. The groups were; Group 1 (n=6): UW, Group 2 (n=6): UW + p-CA, Group 3 (n=6): UW+EA, Group 4 (n=6): HTK, Group 5 (n=6): HTK + p-CA, and Group 6 (n=6): HTK + EA. AU, again, prepared perfusion solutions with UW solution (Viaspan; DuPont Merck Pharmaceutical Company, Wilmington, DE, United States) for Group 1, UW solution containing 1 mg/l p-CA for Group 2, UW solution containing 1 mg/L EA for Group 3, HTK solution (Custodiol; Odyssey Pharmaceutical Inc., East Hanover, NJ, United States) for Group 4, HTK solution containing 1 mg/l p-CA for Group 5 and HTK solution containing 1 mg/l EA for Group 6 with the solutions given to the groups with the same numbers. In this way, the team completing the experimental protocol and the team completing biochemical and histopathologic assessment were blinded to the study.

General anesthesia was ensured by administering 50 mg/kg dose of ketamine hydrochloride (Ketalarflk, Eczacıbaşı, İstanbul, Turkey) by the ip route and laparotomy was performed with a medial line incision. The portal pedicle was identified and tied above the abdominal aorta truncusceliacus and below the SMA. The IVC was tied before the hepatic vein branches and after arterial and venous circulation was cut to the liver, the portal vein was cannulized for liver perfusion. For Group 1 UW (Viaspan; DuPont Merck Pharmaceu-

tical Company, Wilmington, DE, United States) solution was used, for Group 2 UW solution with 1 mg/l p-coumaric acid added, and for Group 3 UW solution with 1 mg/L ellagic acid added was used for perfusion. For Group 4 HTK (Custodiol; Odyssey Pharmaceutical Inc., East Hanover, NJ, United States) solution was used, for Group 5 HTK with 1 mg/l p-coumaric acid added was used, and for Group 6 HTK solution with 1 mg/L ellagic acid added was used for perfusion. Perfusion continued until clear fluid came from the hepatic vein and hepatectomy was performed. Liver tissue was placed in bags containing the preservation fluids they were washed in, with the bags placed in ice-filled storage containers.

For biochemical investigation liver biopsies were obtained from the perfused liver tissue at 0, 6 and 12 hours and fluid samples of the solution the liver tissue was stored in were taken in biochemical tubes. Liver biopsies were obtained in the 6th hour for histopathological investigation and electron microscope assessment.

For assessment of tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin 1 (IL-1), interleukin 4 (IL-4), interleukin 6 (IL-6), interleukin 10 (IL-10), and alanin transaminase (ALT) levels, fluids were taken from the preservation solutions at 0, 6 and 12 hours. For assessment of catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and glutathion peroxidase (GSH-Px) levels, liver tissue samples were obtained at 0, 6 and 12 hours. All samples were stored at -70°C until study.

Preparation of homogenate

Liver tissue samples were homogenized (Micra D-8 homogenizer tool (ART, Germany)) in 1.15% KCl cold ice and centrifuged at 14,000 rpm to prepare for measurement of MDA, SOD, GSH-Px and CAT activity.

Biochemical analysis

Identification of MDA, SOD, CAT and GSH-Px levels

MDA levels in tissue were measured spectrophotometrically by absorbance at 532 nm of the pink-red color of the compound formed by MDA with thiobarbituric acid (TBA) in acidic pH and hot environment, based on the method used by Ohkawa *et al.* (16). SOD activity in tissue samples was determined by the transformation of the superoxide radical to hydrogen peroxide and the degree of inhibition of this reaction by SOD. There is an inverse relationship between SOD activity and amount of color with the reaction assessed from a standard curve of initial absorbance in the first 30 seconds of exposure to air at 37°C in cuvettes with 1 cm at 505 nm wavelength. As described by Sun *et al.* (17), CAT catalyzes the destruction of H_2O_2 . The destruction rate of H_2O_2 by CAT is measured spectrometrically by using the light absorbed by H_2O_2 at 230 nm. Sinha (18) used the method of Beutler (19) to measure GSH-Px activities. GPx catalyzes the oxidation of reduced glutathione (GSH) via H_2O_2 to oxidize glutathione (GSSG). In environments with H_2O_2 t-butyl hydroperoxide, the GSSG formed by GPx is reduced to GSH with the aid of glutathione reductase and NADPH. GPx activity is spectrop-

hotometrically read as the absorption difference at 340 nm during the oxidation of NADPH to NADP (20).

Identification of TNF- α , IL-1, IL-4, IL 6, and IL-10 levels

Fluid samples taken from preservation solutions at 0. 6 and 12 hours for TNF- α , IL-1, IL-4, IL 6 and IL-10 measurements were placed in eppendorf tubes and stored at -70°C until analysis. IL-1 β , IL-4, IL 6 and IL-10 levels were identified as pg/ml using rat IL-1 β , IL-4, IL 6 and IL-10 ELISA kits (IL-1 β , IL-4, IL 6, IL-10 Rat Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kits, respectively, Catalog numbers: KRC0011-0041-0061-0102, NovexTM, ThermoFisher Scientific, USA). Serum TNF- α level was measured in pg/ml using a rat TNF- α ELISA kit (Rat TNF- α ELISA Kit, Catalog no: KRC3011, NovexTM, ThermoFisher Scientific, USA).

Identification of ALT levels

ALT enzymes in preservation solution were studied with a Siemens brand (Germany) Advia 1800 Chemistry system autoanalyzer in the biochemistry laboratory. Results were quantitated according to a calibration curve.

Histopathological parameters

Liver tissue samples were fixated in 10% formaldehyde then submerged in paraffin blocks and prepared in $5\ \mu\text{m}$ sections with a Leica RM2145 microtome. Tissue sections were stained with hematoxylin eosin (H&E) and investigated with a Nikon DS-Fi2 microscope at 400x magnification. Under 400x magnification 4 areas accepted as $1\ \text{mm}^2$ had broad eosinophilic cytoplasm apoptotic cells with small piknotic nuclei counted.

Caspase 3 Immunohistochemical staining

Apoptosis and protein expression with a role in regulation of apoptosis occurring in liver cells was assessed. Sections prepared after fixation in formaldehyde in paraffin blocks were stained with caspase-3 antibody (BosterBio, 1:100 dilution) and immunohistochemical stain (Ventana Bench Mark XT IHC/ISH). Increased (high) caspase-3 expression was accepted as positive with strong cytoplasmic and nuclear staining. Each slide had positive cells counted in 4 different fields (nearly $1\ \text{mm}^2$ area) at 400x magnification.

Electron Microscope Investigation

Liver tissue samples taken for electron microscope investigation were fixated in 2.5% gluteraldehyde (0.2 M NaH_2PO_4 + NaHPO_4 (pH: 7.2–7.3)) and 1% OsO_4 then dehydrated with acetone and submerged in araldite blocks. Thin sections with 80 nm thickness were sliced from the araldite (Araldite Cy 212) blocks with an ultramicrotome and placed on copper grids. After contrast processes with uranyl acetate and lead citrate, sections were investigated with a Zeiss Libra 120 Transmission electron microscope (Carl Zeiss NTS GmbH; Oberkochen, Germany) and photographed.

Statistical Analyses

Data were analyzed using the SPSS 22 software (SPSS[®] version 22.0; SPSS, Chicago, IL, USA). Numeric variables

are presented as mean ± standard deviation. Groups were compared using the ANOVA test, while assessments within groups used the Tukey HSD method. The data were analyzed by a Repeated measure ANOVA followed by the Bonferroni test for between-group comparisons. We analyzed interaction between two factors (time by group interaction and the effects of time after drug administration). When Mauchly test was significant, normality and equality of variance were not violated in groups and the Greenhouse-Geisser adjustment was performed to determine the statistical significance of the factors (time after treatment and time group interaction). An overall %5 type-1 error level was used to infer statistical significance. Significance was accepted as $p < 0.05$.

Sample Size

The pilot study results were analyzed by repeated measure ANOVA test. The sample size was determined based on the IL 1 since IL 1 values were the lowest significance value. At one time point (12 hour), the change in IL1 (Mean 0.42, SD: 0.12) results in $F: 3.15$ effect size ≥ 0.25 ; a $p < 0.05$ the number of 6 animals per group provided sufficient statistical power ($1 - \beta \geq 0.90$). Base on the pilot study, 6 animals were calculated in each group according to the sample calculated with repeated measure ANOVA test. Study statistical power was confirmed via a sensitivity analysis performed with G*Power 3.1.9.2 software (University of Dusseldorf; <http://www.gpower.hhu.de/en.html>).

RESULTS

Results of biochemical analyses

MDA values

A one-way repeated measured analysis of variance (ANOVA) (followed by Bonferroni's correction) was conducted to evaluate the null hypothesis that there is no change in groups 'MDA hour 1, hour 6 and hour 12'. The results of the ANOVA indicated a significant time effect, by time [$F(2, 60) = 10.04$ $p < 0.001$ $\eta^2 = 0.251$] and by time * group interactions [$F(10, 60) = 3.90$ $p < 0.001$ $\eta^2 = 0.394$]. Thus, there is significant evidence to reject the null hypothesis.

With the aim of assessing the degree of oxidation, MDA measurement was performed. When the 1st and 4th groups are assessed, there was no difference observed between the groups at the 0 and 12th hours ($p = 0.827$, $p = 0.956$, respectively). In the 6th hour, the MDA values in the 4th group were lower ($p = 0.039$). When the treatment groups are assessed in terms of MDA values, no group was different in the 12th hour, while in the 0 and 6th hours the values in Group 2 and Group 3 were significantly lower compared to the control groups ($p < 0.001$ for all). Though the MDA values in Group 6 at 0 hour were low compared to the control group, there was no statistically significant difference observed in the 6th and 12th hours ($p = 0.001$, $p = 0.998$, $p = 0.273$, respectively). The variation of MDA values over time is shown in **Figure 1**.

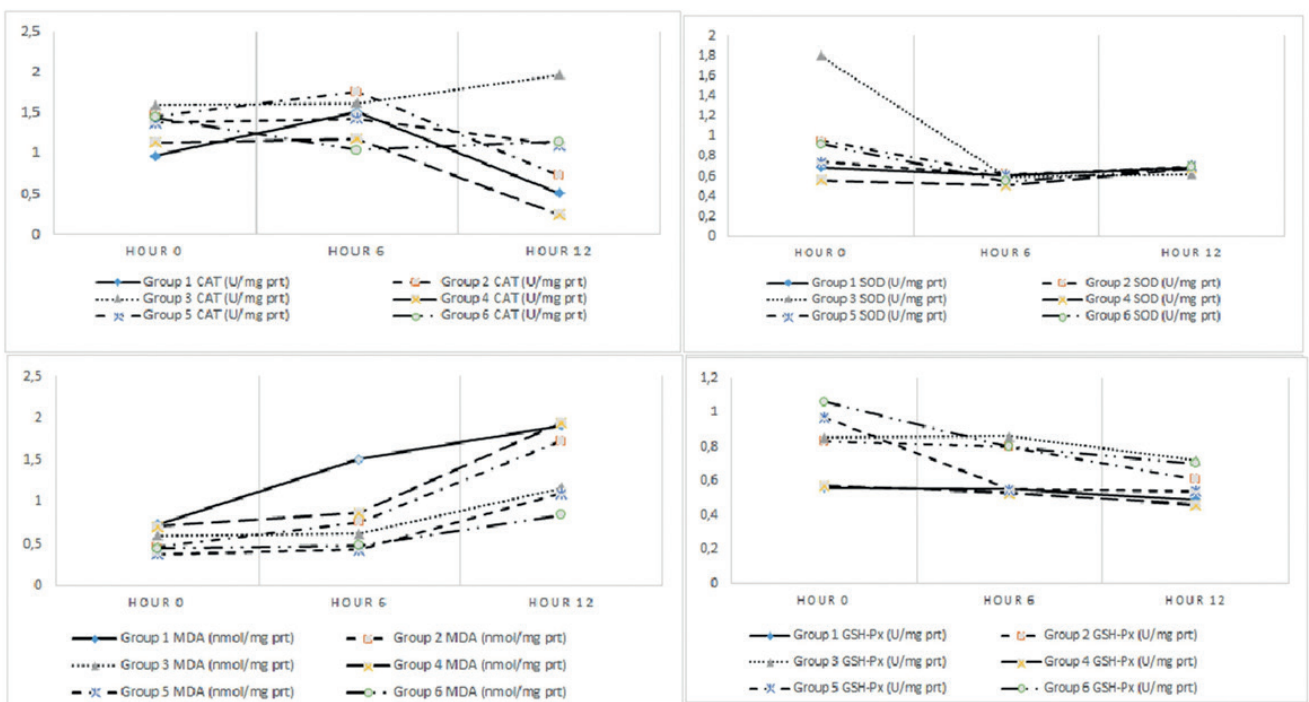


Figure 1. Variation in antioxidant enzyme levels and MDA levels over time in the groups

CAT values

The results of the ANOVA indicated a significant time effect, by time [F (2, 58) =77,68 p<0.001 η²=0,728] and by time * group interactions [F (10, 58) =0,90 p=0.537 η² =0,135]. There was a reduction in all groups with time, while generally the CAT values in the treatment groups were higher than the control groups. However, during the study period this increase was not identified to be statistically significant (p>0.05 for all). The variation in CAT values over time is shown in **Figure 1**.

SOD values

The results of the ANOVA indicated a significant time effect, by time [F (2, 60) =9,76 p<0.001 η²=0,259] and by time * group interactions [F (10, 60) =1,10 p=0.378 η² =0,164]. The SOD values in Group 1 were higher than the SOD values in Group 4, though the difference did not appear to be statistically significant (p<0.05, for all). At all times the highest SOD values were in Group 5 and Group 6; however the difference was not statistically significant compared to other groups (p>0.05 for all). The variation of SOD values with time is shown in **Figure 1**.

GSH-Px values

The results of the ANOVA indicated a significant time effect, by time [F (2, 60) =36,11 p<0.001 η²=0,555] and by time * group interactions [F (10, 60) =13,34 p<0.001 η² =0,697]. The GSH-Px values in Group 1 and GSH-Px values in Group 4 were not different at all times (p>0.05 for all). The highest GSH-Px values were in Group 2 and Group 3; however including in these groups the difference was not observed to be statistically significant (p<0.05 for all). The difference in GSH-Px values with time is shown in **Figure 1**.

TNF-α values

A one-way repeated measured analysis of variance (ANOVA) (followed by Bonferroni's correction) was conducted to evaluate the null hypothesis that there is no change in groups ' TNF-α hour 1, hour 6 and hour 12' . The results of the ANOVA indicated a significant time effect, by time [F (2, 60) =10,07 p<0.001 η²=0,305] and by time * group interactions [F (10, 60) =3,17 p=0.004 η² =0,409]. Thus, there is significant evidence to reject the null hypothesis. When the TNF-α values studied in preservation solutions are compared, there was no significant difference between Group 1 and Group 4 at 0 and 6 hours (p=0.972, p=0.983, respectively). However, in the 12th hour the TNF-α values in Group 1 were observed to be higher, but did not reach significance (p=0.146). When assessed in other groups, the TNF-α values in Group 2, Group 3 and Group 5 were significantly low in the 0 and 12th hours compared to the control group (p<0.05 for all). In the 6th hour, no group was observed to be different from the control groups (p<0.05 for all). The variation in TNF-α values with time is shown in **Figure 2**.

IL-1 values in Group 1 and Group 4 were not different between the groups (p>0.05 for all). The variation in IL-1 values with time is shown in **Figure 2**.

IL-4 values

We used a repeated measure ANOVA followed by Bonferroni's correction to analyze the significance of the data. There are statistically significant differences produced by time [F (2, 60) =67,13 p<0.001 η²=0,691] and by time * group interactions [F (10, 60) =12,14 p<0.001 η² =0,669] on IL4. The IL-4 values in Group 3 and Group 6 were higher than the control group at all three time points and the diffe-

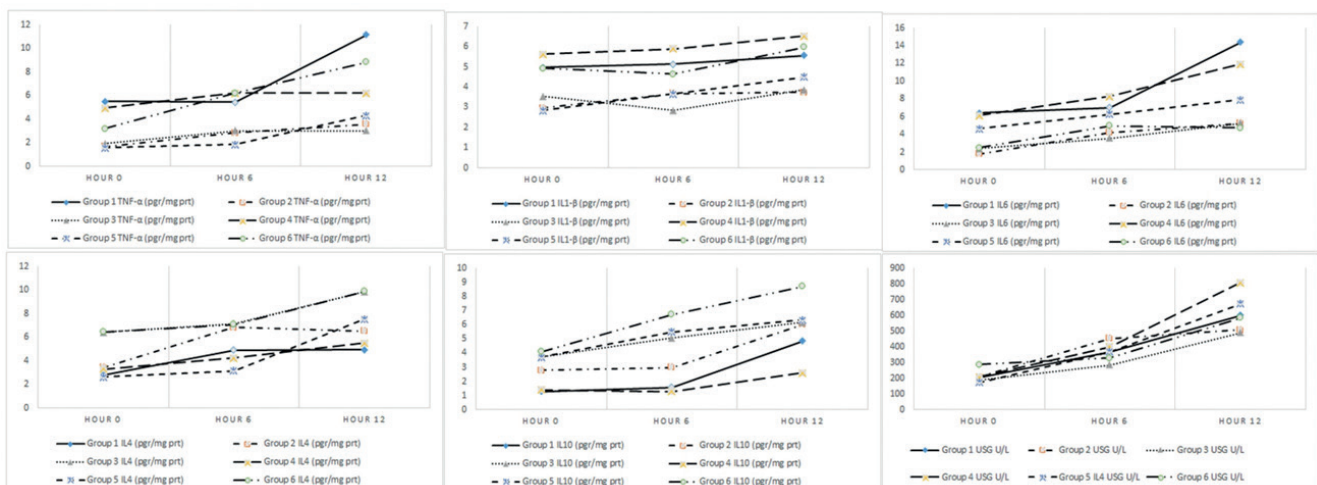


Figure 2. Comparison of inflammatory, anti-inflammatory and ALT levels in the groups

rence was significant (all $p < 0.001$). The IL-4 values in Group 2 and Group 5 were not different from the control group at any time ($p > 0.05$). The variation with time of IL-4 values is shown in Figure 2.

IL 6 values

There are statistically significant differences produced by time [$F(2, 60) = 37.79$ $p < 0.001$ $\eta^2 = 0.622$] and by time * group interactions [$F(10, 60) = 8.02$ $p < 0.001$ $\eta^2 = 0.636$] on IL6. When the IL-6 values in Group 1 and Group 4 are compared, there was no difference at all times within the study duration ($p > 0.05$ for all). While the IL-6 values in no group were different in the 6th hour ($p > 0.05$ for all), in the 12th hour the IL-6 values in Group 2, Group 3 and Group 6 were observed to be statistically significantly low compared to the control groups ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, respectively). The variation in IL-6 values with time is shown in Figure 2.

IL-10 values

There are statistically significant differences produced by time [$F(2, 60) = 18.55$ $p < 0.001$ $\eta^2 = 0.447$] and by time * group interactions [$F(10, 60) = 3.08$ $P = 0.004$ $\eta^2 = 0.401$] on IL10. When Group 1 and Group 4 are compared, there was no significant difference between the groups at 0 and 6 hours ($p = 0.978$, $p = 0.935$, respectively). In the 12th hour the IL-10 values in Group 1 were higher, but this difference did not reach statistical significance ($p = 0.791$). While no group was different in the 0 and 6 hours ($p > 0.05$, for all), in the 6th hour the IL-10 values in Group 2 and Group 6 were higher compared to the control groups ($p < 0.05$, $P < 0.001$, respectively). The variation with time of IL-10 values is shown in Figure 2.

ALT values

There are statistically significant differences produced by time [$F(2, 46) = 54.92$ $p < 0.001$ $\eta^2 = 0.774$] and by time * group interactions [$F(10, 60) = 5.29$ $P = 0.001$ $\eta^2 = 0.623$] on AST. While there was no difference identified between the groups at the initial time, at the end of the 12th hour the lowest ALT values were in Group 3. However, the differ-

ence was not significant compared to Group 1 ($P > 0.05$). When compared to Group 4, the results in both Group 3 and Group 6 were significantly lower ($P < 0.05$).

Results of Histopathological Investigation

H&E histopathologic assessment of apoptotic cells in liver tissue observed no difference between Group 1 and Group 4 ($P = 0.566$). In Group 2, Group 3 and Group 6, the apoptotic cell counts were observed to be lower compared to the control groups ($P = 0.001$, $P = 0.001$, $P = 0.001$, $P = 0.001$, respectively) **Figure 3** and **4**. The apoptotic cell count in Group 5 was slightly lower than Group 4, though the difference was not significant ($P = 0.082$). According to the results of caspase 3 immunohistopathological assessment, the apoptotic cell counts found in Group 2, Group 3, Group 5 and Group 6 were observed to be lower compared to the control groups ($P = 0.001$, $P = 0.001$, $P = 0.002$, $P = 0.001$, respectively) The results are shown in **Figure 3** and **5**.

Results of Electron Microscope investigation

Ultrastructural investigation of liver tissue was completed with statistical evaluation in terms of total injury score. The lowest cellular damage occurred in Group 3 and Group 6 and the difference was observed to be significant compared to the control group ($P = 0.001$, $P = 0.01$, respectively). In Group 2 and Group 5 with p-CA added, the injury was less compared to the control groups, but the results were not observed to be significant ($P = 0.851$, $P = 0.151$, respectively). When Group 1 and Group 4 are compared, there was no difference observed in total injury score ($P = 0.997$) (**Figure 3**). When the groups are assessed in terms of ultrastructure, there was moderate degree of boundary irregularity in the nuclei of hepatocytes in Group 1. In some areas of hepatocyte and sinusoidal endothelium sporadic necrotic degeneration and minimal dilatation in the perinuclear area was observed. In Group 4, there was a moderate degree of perinuclear dilatation, with crista loss observed in some hepatocyte mitochondria. In both groups, there was a density increase observed in the interstitial area generally.

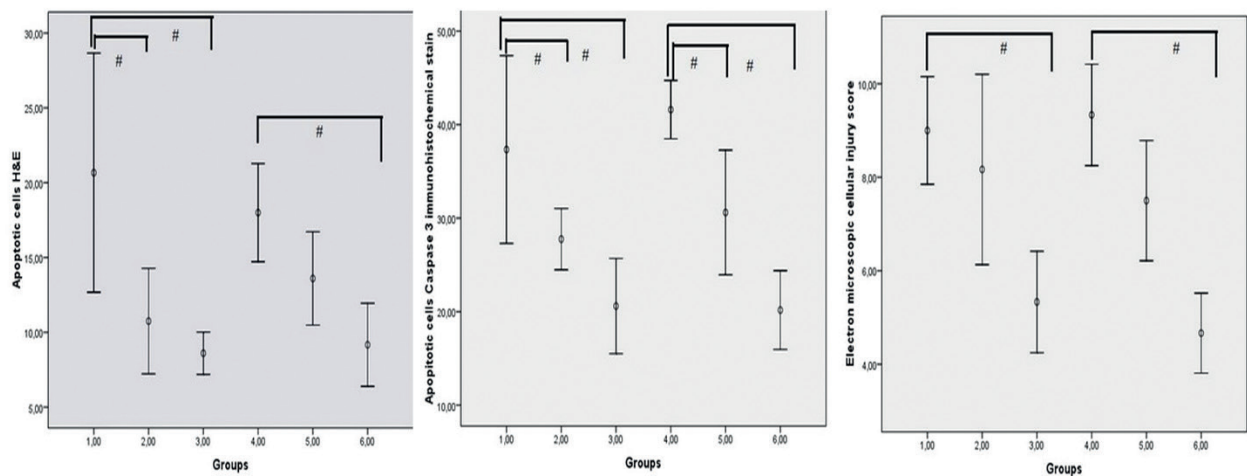


Figure 3. Statistical comparison of apoptotic cells H&E (A), caspase 3 immunohistochemical and electron microscope cellular injury values *: $p < 0.05$ #: $p < 0.001$

In Group 2 and Group 5 hepatocytes generally had normal ultrastructure, with sporadic small lysosomes and lipid vacuoles observed at intervals.

For liver tissue in preservation solutions with ellagic acid added (Group 3 and Group 6), electron microscopic investigation found hepatocytes generally had normal ultrastructure

re, with some hepatocytes identified to have minimal sporadic intrastoplasmic edema in the perinuclear area. However, there was no organelle injury in these hepatocytes. The interstitial area was open and sinusoidal endothelium appeared to have normal ultrastructure (**Figure 6**).

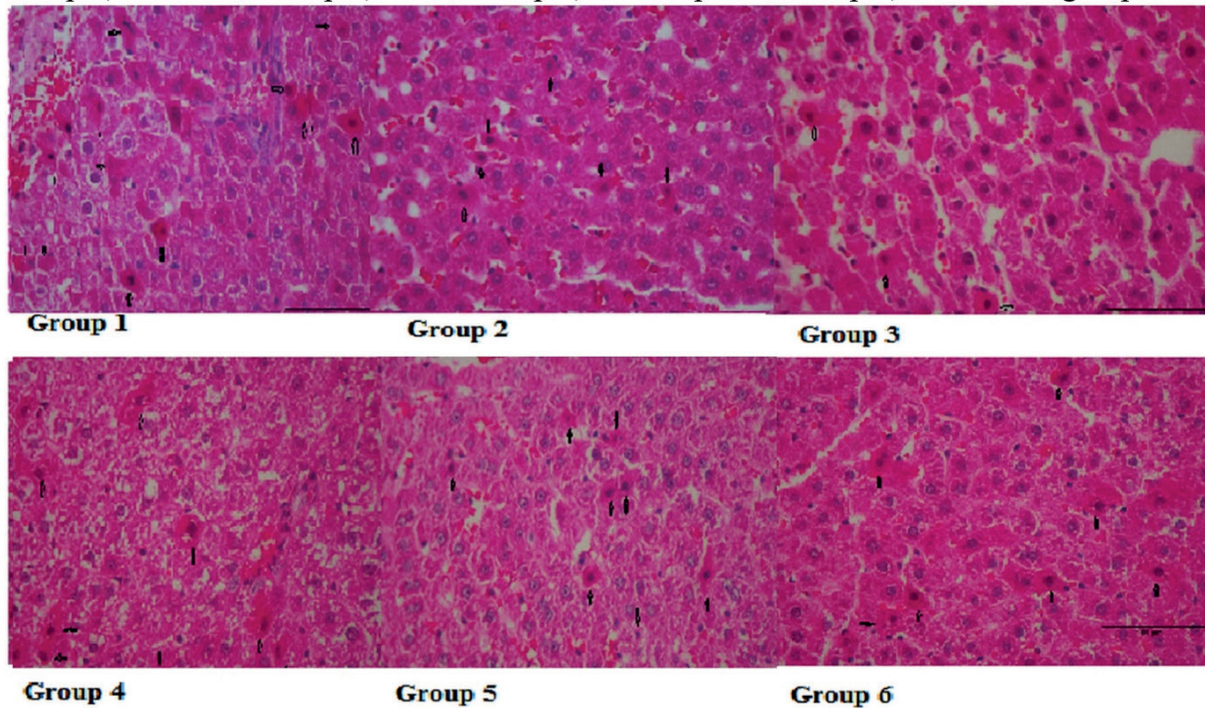


Figure 4. H&E staining in the groups (pink eosinophilic cytoplasm piknotic nuclei apoptotic hepatocytes shown with arrows) 400×magnification. Group 1) UW; Group 2) UW + p-CA; Group 3) UW+EA; Group 4) HTK; Group 5) HTK + p-CA; Group 6) HTK + EA group

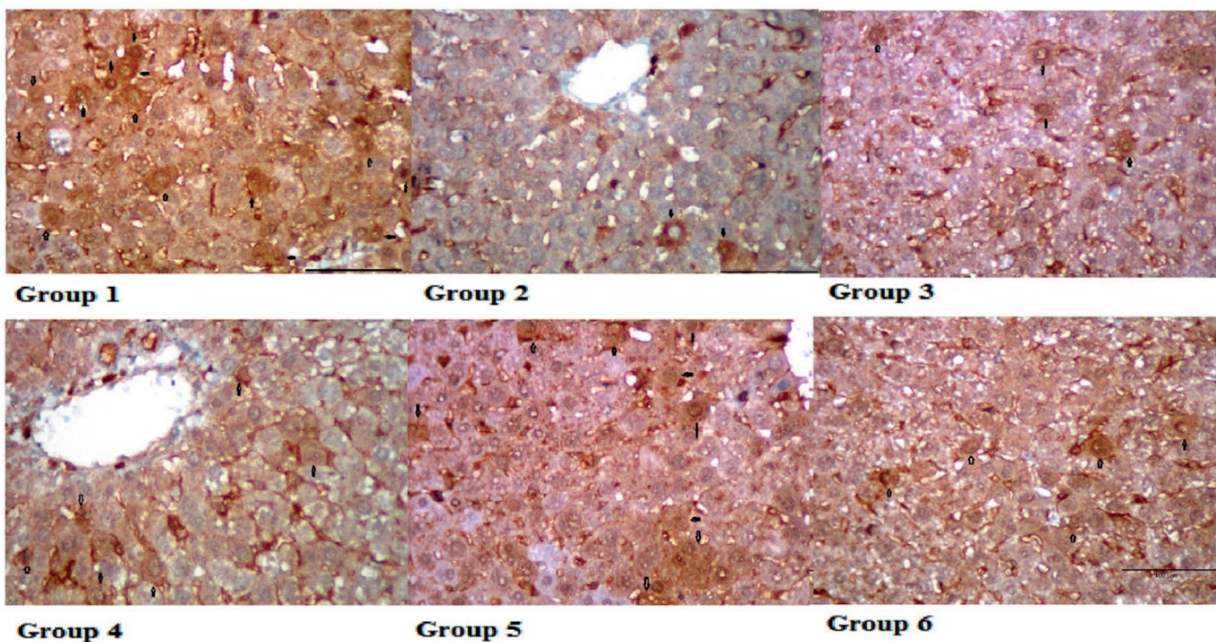


Figure 5. Caspase 3 immunohistochemical staining in groups (activated caspase 3 and strong cytoplasmic or nuclear staining accepted as positive, apoptotic cells shown with arrows) 400×magnification. Group 1) UW; Group 2) UW + p-CA; Group 3) UW+EA; Group 4) HTK; Group 5) HTK + p-CA; Group 6) HTK + EA group

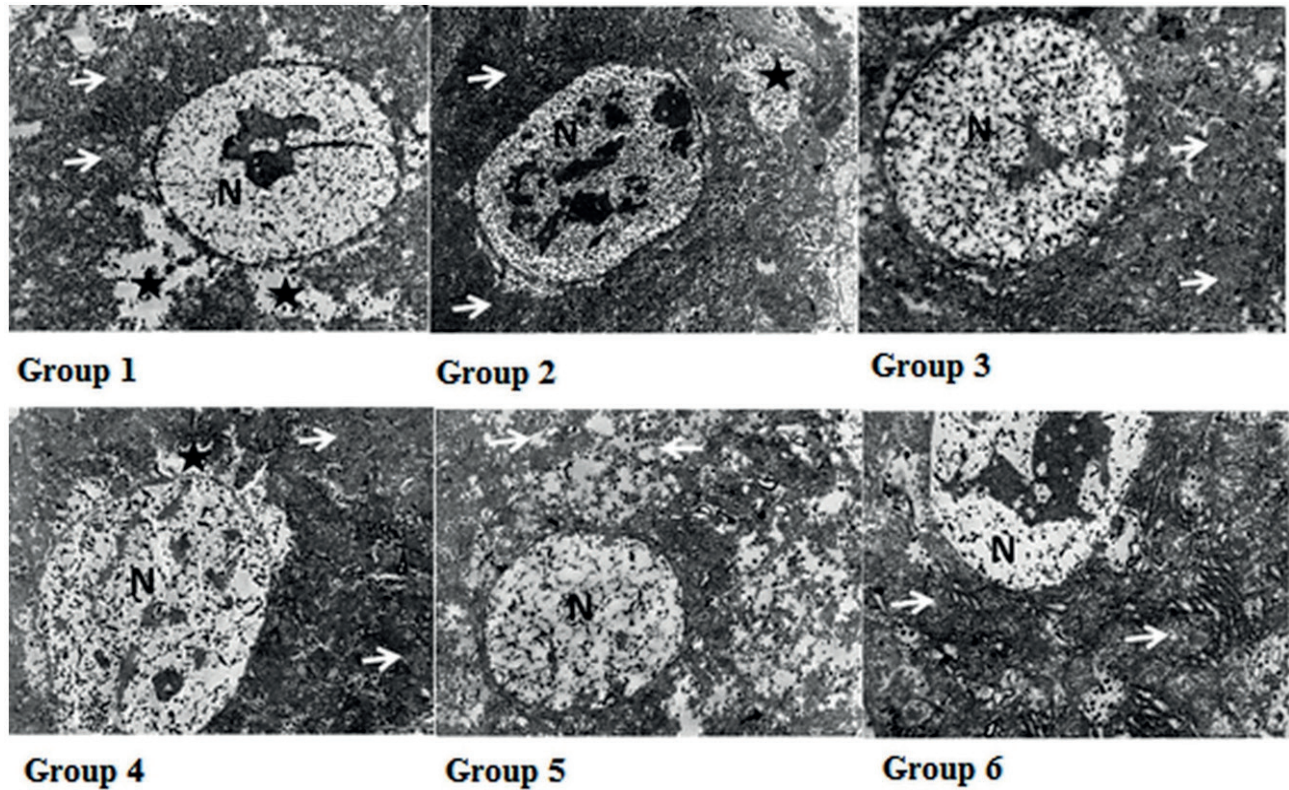


Figure 6. Electron microscope images of liver tissue in different preservation solutions

Group 1. Lipid vacuoles (short arrows), nucleus (N), mitochondria (arrow), intracellular edema (star). Scale bar = 2 μ m

Group 2. Minimal intracellular edema (star), mitochondria (arrow). Scale bar = 2 μ m

Group 3. Minimal intracellular edema with relative normal liver cells compared to other groups. Scale bar = 2 μ m

Group 4. Nuclear chromatolysis (N) in nucleus of hepatocytes and intracellular edema (star). Scale bar = 2 μ m

Group 5. Minimal intracellular edema (star), mitochondria (arrow). Scale bar = 2 μ m

Group 6. Relatively normal ultrastructure liver cells compared to other groups, minimal intracellular edema (star), mitochondria (arrow). Scale bar = 2 μ m

DISCUSSION

Completed for the first time in 1963, liver transplantation in the terminal period is used for a variety of liver diseases (21). In spite of increasing success linked to the use of immunosuppressive agents, intensive care facilities and experience, failure is still a serious problem (22). One of the most important causes of failure is primary non-function (PNF). Development of PNF in liver transplantation is blamed on a variety of factors like surgical technique, preservation damage, hot ischemia and histopathologic structure of the donor organ. Of these factors perhaps the only one that can be changed is preservation (23). A variety of studies have shown that free oxygen radicals released from Kupffer cells and endothelium during ischemia cause cellular damage (23, 24). After optimizing factors like surgical technique and hot ischemia, the aim of this study is to assess the effects on liver damage of enriching preservation solutions with agents with weak and strong antioxidant capacity.

When the study results are assessed in short, in groups enriched with p-CA (Group 2 and Group 5) antioxidant en-

zyme activities were high at 0 hour compared to the control group, especially in Group 5. However, over time this difference disappeared. In the groups enriched with EA, though the enzyme activities reduced over time, especially in Group 6, the antioxidant enzyme activity was observed to be high compared to the other groups. When groups are assessed in terms of cytokine activity for inflammatory parameters, the anti-inflammatory cytokines of IL-4 and IL-10 were highest in Group 6, while the results in Group 3 were similar to Group 6. The results in Group 2 and Group 5 were not found to be different to the control groups. In terms of the inflammatory cytokines of TNF- α , IL-1 and IL-6 the lowest values were in Group 3, with higher values in Group 6 compared to Group 3 and IL-6 values especially observed to be significantly low compared to the control group ($P < 0.05$). In our study the objective marker of EM investigation allowing evaluation of damage at the cellular level found the groups with EA added had lower damage levels at the cellular level compared to the control group. The cellular damage results in Group 2 and Group 5 were low compared to the control groups, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$).

In the literature there are many studies evaluating the effects of UW and HTK preservation solutions on liver preservation. The basic emphasis in these studies is that as the UW solution is a solution with high viscosity due to the hydroxyethyl starch (HES) it contains and shows a hyperaggregating effect on erythrocytes, it is reported that it increases the liver perfusion duration, lengthens the total cooling time and increases the hepatic artery resistance. As a result, just as there are experimental studies reporting negative effects in the early period (25, 26), there is a study reported it more effectively reduces edema compared with HTK solutions. While there is no difference in terms of transplantation results in the HTK and UW groups, the biliary tract complications in the HTK group are stated to be higher compared to the UW group (27). In our study, the MDA values at 0 and 12 hours were similar in the UW and HTK groups but at the 6th hour the value in the HTK group was lower compared to the UW group ($P=0.039$). In terms of antioxidant enzyme activities, inflammatory and anti-inflammatory cytokine levels, there was no difference observed between the two groups. In our study the most objective marker of injury was histopathologic and electron microscopic investigations, with no difference between the two groups in terms of histopathologic apoptotic cells and electron microscopic damage.

The basic mechanism of the hepatoprotective effect of p-CA is its anti-oxidant effect. In studies of rats with induced cardiac pathology, p-CA is cardiac protective and this is stated to be due to the free radical scavenger effect lowering MDA levels and antilipidemic and direct antioxidant effects (28). Another study identified a fall in MDA levels and increase in SOD and GSH levels in rats treated with p-CA after a cardiotoxicity model was induced by antineoplastic DOX (doxorubicin) (29). In our study addition of p-CA to the preservation solutions reduced MDA levels; however only the reduction in Group 2 was observed to be statistically significant. When evaluated in terms of antioxidant enzyme activity, the CAT, SOD and GSH-Px levels in Group 2 and Group 5 were high compared to the control groups; however the difference was not significant. When the inflammatory cytokine values in Group 2 and Group 5 (TNF- α , IL-1, and IL-6) are generally assessed, the results in both groups were significantly low compared to the control group at 0 and 12 hours ($P<0.05$ for all). In the 6th hour, there was no difference in any group compared to the control groups ($P>0.05$ for all). When the results are assessed in terms of immunohistopathological apoptotic cells and electron microscope damage, the results in both groups were lower compared to the control groups; however a statistical difference was only observed in Group 2 in terms of immunohistochemical staining results. Another striking point of the study was that the use of p-coumaric acid, which has lower antioxidant capacity than ellagic acid, showed no difference from the control group in respect of both antioxidation markers and histological changes. This finding supports the aim of the study.

Çelik *et al.* reported that EA, especially used at high dose, has antioxidant efficacy in the liver (30). Salem *et al.* (31) ad-

ministered aluminum to rats to induce oxidative stress in an experimental model and found that EA reduced the MDA levels and increased the antioxidant efficacy of GSH, GSH-Px and CAT. They stated it had a protective effect on liver cells against oxidative damage. In accordance with the literature, in our study the addition of EA to preservation solutions reduced the MDA levels, a marker of oxidation in the environment, and increased the GSH, GSH-Px and CAT levels, markers of antioxidant capacity. Similar results were observed to anti-inflammatory cytokines. When the results are assessed in terms of immunohistopathologic apoptotic cells and electron microscopic damage, in both groups the results were observed to be statistically significantly lower compared to the control groups.

When the treatment groups are compared, in the groups enriched with EA antioxidant enzymes and anti-inflammatory cytokines were higher, while immunohistopathologic apoptotic cell numbers were lower and there was more limited cellular damage observed. Additionally, moderate boundary irregularity was observed in the hepatocyte nuclei, sporadic necrotic degeneration in some areas of hepatocyte and sinusoidal endothelium and minimal dilatation was observed in the perinuclear areas in the UW and HTK groups. In the groups with p-CA added though sporadic small lysosomes and lipid vacuoles were observed at intervals, the hepatocytes were generally observed to have normal ultrastructure. In the groups with EA added, the ultrastructure was observed to be close to normal. This leads to the consideration that p-coumaric acid and ellagic acid neutralize free oxygen radicals leading to protection against the destructive effects of free oxygen radicals on the cellular membrane and cellular structure.

Due to limited organ reserves and the waiting time because harvested organs may not be transplanted immediately, the storage of organs is important. Therefore, studies related to this subject are important. The results of this study have shown that increasing the antioxidant capacity of preservation solutions provides longer protection for the cells. Furthermore, it was determined that agents with high antioxidant properties showed a greater protective effect. Nevertheless, as this was an experimental animal study, there is a need for further studies to support these results.

Conflicts of interest

Drs. Author 1, Author 2, Author 3, Author 4, Author 5, Author 6, Author 7 and Author 8 have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

Compliance with Ethical Requirements

This manuscript has not been published elsewhere and is not under consideration by another journal. This project was supported by the KSU Research Projects Management Unit. (Project number: 2015/1-59M)

Research Contribution Rate Statement Summary

The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript

REFERENCES

- Guibert EE, Petrenko AY, Balaban CL, Somov AY, Rodriguez JV, Fuller BJ. Organ Preservation: Current Concepts and New Strategies for the Next Decade. *Transfus Med Hemother.* 2011;38:125-142.
- Mangus RS, Wisecarver JL, Radio SJ, Stratta RJ, Langnas AN, Hirst K, et al. Frozen section evaluation of donor livers before transplantation. *Transplantation* 1993;56:1403-1409.
- Mangus RS, Fridell JA, Vianna RM, Milgrom MA, Chestovich P, Chihara RK, et al. Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution in extended criteria liver donors. *Liver Transpl* 2008;14:365-373.
- Feng L, Zhao N, Yao X, Sun X, Du L, Diao X, et al. Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution vs. University of Wisconsin solution for liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl.* 2007;13:1125-1136.
- Akbulut S, Sevmis Ş, Karakayali H, Bayraktar N, Unlukaplan M, Oksuz E, et al. Amifostine enhances the antioxidant and hepatoprotective effects of UW and HTK preservation solutions. *World J Gastroenterol.* 2014;Sep 14;20(34):12292-300.
- Mathew S, Abraham TE, Zakaria ZA. Reactivity of phenolic compounds towards free radicals under in vitro conditions. *J Food Sci Technol.* 2015;52:5790-5798.
- Stojković D, Petrović J, Soković M, Glamočlija J, Kukić-Marković J, Petrović S. In situ antioxidant and antimicrobial activities of naturally occurring caffeic acid, p-coumaric acid and rutin, using food systems. *J Sci Food Agric.* 2013;93(13): 3205-3208.
- Güven M, Yuksek Y, Sehitoglu MH, Tokmak M, Aras AB, Akman T, Golge UH, Goksel F, Karavelioglu E. The effect of coumaric acid on ischemia-reperfusion injury of sciatic nerve in rats. *Inflammation.* 2015;38(6): 2124-2132.
- Pei K, Ou J, Huang J, Ou S. p-Coumaric acid and its conjugates: dietary sources, pharmacokinetic properties and biological activities. *J Sci Food Agric.* 2016;96(9):2952-2962.
- Cheng N, Wu L, Zheng J, Cao W. 2015 Buckwheat Honey Attenuates Carbon Tetrachloride-Induced Liver and DNA Damage in Mice. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015:987385.
- García-Niño WR, Zazueta C. Ellagic acid: Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in liver protection. *Pharmacol Res.* 2015;97: 84-103.
- Zahin M, Ahmad I, Gupta R.C, Aqil F. Punicalagin and ellagic acid demonstrate antimutagenic activity and inhibition of benzo(a)pyrene induced DNA adducts, *Biomed Res Int .* 2014;2014:467465.
- Li TM, Chen GW, Su CC, Lin JG, Yeh CC, Cheng KC, et al. Ellagic acid induced p53/p21 expression, G1 arrest and apoptosis in human bladder cancer T24 cells. *Anticancer Res.* 2005;25(2A):971-979.
- El-Shitany NA, El-Bastawissy EA, El-desoky K. Ellagic acid protects against carrageenan-induced acute inflammation through inhibition of nuclear factor kappa B, inducible cyclooxygenase and proinflammatory cytokines and enhancement of interleukin-10 via an antioxidant mechanism. *Int Immunopharmacol.* 2014;19(2):290-299.
- Lee JH, Won JH, Choi JM, Cha HH, Jang YJ, Park S, et al. Protective effect of ellagic acid on concanavalin A-induced hepatitis via toll-like receptor and mitogen-activated protein kinase/nuclear factor κB signaling pathways. *J Agric Food Chem.* 2014;15;62(41):10110-10117.
- Ohkawa H, Ohishi N, Tagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 1979;95:351-358.
- Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem.* 1988;34(3):497-500
- Sinha AK. Colorimetric assay of catalase. *Anal Biochem.* 1972;47(2):389-394.
- Beutler E, Matsumoto F. Ethnic variation in red cell glutathione peroxidase activity. *Blood.* 1975 Jul;46(1):103-110.
- Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. 1973 Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science.* 9;179(4073):588-590.
- Busuttil RW, De Carlis LG, Mihaylov PV, Gridelli B, Fassati LR, Starzl TE. The first report of orthotopic liver transplantation in the Western world. *Am J Transplant.* 2012;12:1385-1387.
- Müller SA, Mehrabi A, Schmied BM, Welsch T, Fonouni H, Engelmann G, et al. Partial liver transplantation-living donor liver transplantation and split liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22 Suppl I:viii13-viii22.
- Li W, Meng Z, Liu Y, Patel RP, Lang JD. The hepatoprotective effect of sodium nitrite on cold ischemia-reperfusion injury. *J Transplant.* 2012;635179.
- Stahl JE, Kreke JE, Malek FA, Schaefer AJ, Vacanti J. Consequences of cold ischemia time on primary nonfunction and patient and graft survival in liver transplantation: a meta-analysis. *PLoS One.* 2008;3:e2468.
- Lynch RJ, Kubus J, Chenault RH, Pelletier SJ, Campbell DA, Englesbe MJ. Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate and University of Wisconsin preservation in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8: 567-573
- Jain A, Mohanka R, Orloff M, Abt P, Kashyap R, Cullen J, et al. University of Wisconsin versus histidine-tryptophan-ketoglutarate for tissue preservation in live donor liver transplantation. *Exp Clin Transplant.* 2006;4: 451-457
- Avolio AW, Agnes S, Nure E, Maria G, Barbarino R, Pepe G, et al. Comparative evaluation of two perfusion solutions for liver preservation and transplantation. *Transplant Proc.* 2006;8:1066-1067.
- Prasanna N, Krishnan DN, Rasool M. 2013 Sodium arsenite-induced cardiotoxicity in rats: protective role of p-coumaric acid, a common dietary polyphenol. *Toxicol Mech Methods.* 2013;23(4): 255-262.
- Shiromwar SS, Chidrawar VR. Combined effects of p-coumaric acid and naringenin against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Pharmacognosy Res.* 2011;3(3):214-219.
- Celik G, Semiz A, Karakurt S, Arslan S, Adali O, Sen A. A comparative study for the evaluation of two doses of ellagic acid on hepatic drug metabolizing and antioxidant enzymes in the rat. *Biomed Res Int.* 2013;2013:358945.
- Salem AM, Mohammed TF, Ali MA, Mohamed EA, Hassan HF. Ellagic and ferulic acids alleviate gamma radiation and aluminium chloride-induced oxidative damage. *Life Sci.* 2016;1;160:2-11.

Dumansız Tütünün Ön Segment Parametreleri Üzerindeki Akut ve Kronik Etkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Acute and Chronic Effect of Smokeless Tobacco on Anterior Segment Parameters

Abdullah BEYOĞLU¹, Yalcin KARAKUCUK², Aysegul COMEZ¹, Ali MESEN¹

¹Kahramanmaraş Sutcu Imam Universty School of Medicine, Department of Ophthalmology, Kahramanmaraş, Turkey

²Selcuk Universty School of Medicine, Department of Ophthalmology, Konya, Turkey

ÖZET

Amaç: Dumansız tütün (DT) kullanımının oküler ön segment üzerine akut etkisinin optik biyometri ile değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntemler: Dumansız tütün kullanan, herhangi bir sistemik ve oküler patolojisi olmayan 32 bireyin 32 sağ gözü çalışmaya dahil edildi. Bireylerin tam bir oftalmolojik muayenesinden sonra optik biyometri ile baseline ölçümü gerçekleştirildi. DT kullanımından sonra 5. Dk, 30. Dk ve 60. Dk da optik biyometri ölçümleri tekrar edildi. Bu ölçümlerde, Santral kornea kalınlığı (SKK), ön kamara derinliği (ÖKD), lens kalınlığı (LK), pupiller çap (PÇ) ve aksiyal uzunluk (AU) da oluşan akut değişimler incelendi.

Bulgular: Dumansız tütün kullanımı öncesi ve kullanımdan sonraki ortalama SKK, AU, ÖKD ve LK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırası ile $p=0.62$, $p=0.72$, $p=0.77$, $p=0.72$). PÇ açısından ST kullanımı ile oluşan değişimler için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.01$).

Bu farklılık DT kullanımı öncesi ile kullandıktan sonraki 5.dk ile 30.dk arasında anlamlı iken 60.dk da ki ölçüm arasında anlamlı görülmedi (sırası ile $p<0.01$, $p<0.01$, $p=0.71$). DT kullanımı sonrası 5.dk ile 30.dk ve 60.dk arasında anlamlı fark bulundu (sırası ile $p<0.01$, $p<0.01$). Benzer olarak 30.dk ile 60.dk arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.01$).

Sonuç: Dumansız tütün kullanımının akut olarak oküler ön segmentte SKK, AU, ÖKD ve LK üzerine etkisi görülemedi. Fakat PÇ üzerine belirgin etki göstermiştir. Bu etki nikotinin sempatik ve parasempatik sistemi etkilemiş olmasından dolayı kaynaklanmış olabilir. DT'nin bilinen aksine daha zararlı olduğu görülmektedir. PÇ deki değişim günlük yaşamda zorluklar oluşturabilir.

Anahtar Kelimeler: Ön kamara, Optik biyometri, Pupiller çap, Dumansız tütün, Nikotin

Abstract

Objective: To evaluate the acute and chronic effects of smokeless tobacco (ST) on the anterior segment parameters using optical biometry.

Material and Methods: The comparative study included 53 right eyes of 53 subjects (study group), who used ST and 54 right eyes of 54 healthy subjects without ST (control group). Following a full ophthalmological examination, baseline measurements were taken with optical biometry and these measurements were repeated at 5, 30 and 60 mins after using ST. Central corneal thickness (CCT), anterior chamber depth (ACD), lens thickness (LT), pupillary diameter (PD), and axial length (AL) were measured.

Results: No statistical difference between the control group and study group in terms of CCT, AL, ACL and LT ($p=0.771$, $p=0.706$, $p=0.546$, $p=0.984$, respectively) however, PD values were statistically significantly different ($p=0.040$) in baseline measurements. In the study group, similarly, no statistically significant difference was determined between the measurements taken before and after ST use in respect of CCT, AL, ACD, and LT ($p=0.660$, $p=0.058$, $p=0.344$, $p=0.059$, respectively). The changes in the PD value with the use of ST were determined to be statistically significant ($p<0.01$). Thus, the difference in PD value was found to be statistically significant between 5 and 30 mins, between 5 and 60 mins, and between 30 and 60 mins after ST use ($p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$ respectively).

Conclusion: ST use did not show any acute and chronic effect on CCT, AL, ACD and LT. However, there was seen to be a significant effect on PD.

Keywords: Anterior chamber, optical biometry, pupillar diameter, smokeless tobacco, nicotine.

Yazışma Adresi: Abdullah BEYOĞLU. Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +90530 9604594, Mail: drabeyoglu@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-1948-7755, 0000-0001-6430-2233, 0000-0002-2628-9426, 0000-0002-0361-9066

Geliş Tarihi: 12.03.2021

Kabul Tarihi: 31.03.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.895430

INTRODUCTION

Tobacco products are used by approximately 1.5 billion people worldwide (1). The use of tobacco is in the form of cigarettes or smokeless tobacco (ST), and it has been reported that more than 300 million people use ST (2). Tobacco use is the most important cause of preventable deaths throughout the world. Approximately 5 million people per year die because of tobacco use (1).

ST use is applied from oral or nasal mucosa (3). Although it is well known in under-developed countries, such as in southeast Asia in particular, it is also used in several countries such as the USA under different names (gutka, bibi, snuff, snus, naswar, gul, maras weed, etc.) (1,3).

There is increasing worldwide use of ST as it is cheap, easily available and most importantly, oral use is believed to be less harmful than cigarettes. While 3% of adults in the USA use ST, this rate is 30% in Scandinavian countries (1). In Turkey, the most concentrated use of ST (Maras Powder) is in the East Mediterranean region with reported rates of use between 4% and 16.8% (2,3).

ST is obtained by drying the leaves of the wild tobacco plant (*Nicotiana rustica* linn) and mixing these with oak and walnut ash. The nicotine concentration in this tobacco plant is approximately 6-10 fold higher than that of the tobacco used in cigarette production. By wetting the mixture, the wetness ratio is increased to increase absorption from the oral mucosa (4-6). The mixture is used by placing a small amount (up to 1 gr) inside the mouth between the gums and the lower or upper labial mucosa, or sometimes below the tongue (6,7).

Nicotine is the primary active component responsible for the acute pharmacological effect of tobacco products (1,8). It is known to increase heart rate by stimulating the sympathetic system in the body, increase blood pressure and increase psychomotor activities (8,9). It may also create a parasympathetic activity with a nicotinic cholinergic effect (8).

There are studies in the literature which have investigated the effect on ocular vascular structures of cigarettes, which are known to be the most widely used tobacco products (9,10). However, few studies have examined the effect of nicotine on ocular anterior segment parameters (11-13). To the best of our knowledge, there have been no previous studies on the effect of ST on ocular anterior segment findings. Therefore, this study aimed to evaluate the acute and chronic effect of ST, which has a higher ratio of nicotine, on the anterior segment parameters.

MATERIAL and METHODS

Study Design and Participants

Approval for this observational, comparative, cross-sectional study was granted by the Local Ethics Committee (decision no: 285, dated:24-2018/12) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Registered at Clinical Trial Registry (ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT04776863). The study subjects were enrolled from those who presented at the tertiary clinic with no ocular pathology (Between March and July 2020, Department of Ophthalmology, Kahramanmaraş Sutcu Imam University Medical Faculty). Informed consent was obtained from all the study participants. Fifty-three right eye of 53 individuals using at least 5 years/packages ST between the ages of 28-48 were included in the study group. For the control group, 54 right eyes of 54 individuals who were not using ST between the ages of 26-49 were included. Subjects were excluded if they had spherical error higher than ± 3 diopters and/or cylindrical defect error than ± 2 diopters. Other exclusion criteria were any systemic disease (diabetes, hypertension, neurological, etc.) that can affect the ocular anterior segment, the use of topical or systemic medication, ocular trauma, a history of ocular surgery, the presence of glaucoma or optic disc abnormalities or any congenital or acquired eye disorder, or alcohol, cigarette, or substance dependence.

All the study subjects underwent a full ophthalmological examination. Best visual acuity was measured with the snellen chart and those with full vision level were included in the study. Biomicroscopic examination, intraocular pressure measurement with non-contact tonometry and fundus evaluation were performed. The anterior segment parameter measurements were taken with optical biometry.

Each subject was questioned in respect of for how many years and how many times a day they used ST. Before taking the optical biometry measurements, the subjects were questioned as to whether they had used ST, drunk anything containing caffeine or smoked cigarettes in the previous 12 hours, and those who had were excluded from the study.

Following baseline optical biometry measurements, each subject was given 1mg ST and the optical biometry measurements were repeated after 5, 30 and 60 mins. Until the measurements were completed, the study participants were instructed not to have any food, drinks containing caffeine, cigarettes or to take any medicine and exercise was also restricted in this period. Single measurement was performed with optical biometry in the control group. To avoid diurnal variations, the measurements were taken in the morning between 09.00 and 12.00 hours.

Optical Biometry Measurement Techniques

Following the full ophthalmological examination, the measurements were taken in the same room under the same lighting conditions, without dilatation. A Lenstar LS900 (Haag-Streit Inc, Koeniz, Switzerland) non-contact optical biometer was used. These measurements can be repeated easily. The head was positioned correctly and the subject was instructed to look at the fixed blue light. All the measurements were taken by the same specialist (AÇ), and the mean of 5 consecutive measurements was calculated for use in the evaluations. The CCT, AL, ACD, LT, and PD values were calculated automatically by the device. Measurements were taken a total of 4 times for study group; before ST then at 5, 30 and 60 mins after ST. In addition, the control group was measured.

Statistical Analysis

Data obtained in the study were analysed statistically using SPSS for Windows vn. 22.0 software (Statistical Package for the Social Sciences). The conformity of the data to normal distribution was assessed with the Shapiro-Wilk test. Categorical data were analysed using the Chi-square test. In the group comparisons, it was seen that the data had a normal distribution. Independent T test was used to compare two independent groups. In the analysis of repeated dependent data, ANOVA with repeated measures test was applied. Post hoc analysis was performed of the difference between meaningful data. Bonferroni confidence intervals were used. Continuous data were stated as mean \pm standard deviation (SD) values, and categorical data as number (n) and percentage (%). A value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS

Fifty-three right eyes of 53 healthy subjects, comprising 44 (83%) males and 9 (17%) females with a mean age of 38.15 ± 5.75 years (range; 28-48 years) were included in the study group. The mean period of ST use was 5 ± 0.6 years/packets (range; 4-6). Fifty-four right eyes of 54 healthy subjects,

comprising 44 (81.5%) males and 10 (18.5%) females with a mean age of 38.76 ± 5.66 years (range; 26-49 years) were included in the control group. There was no significant difference between the groups in age and gender ($p = 0.583$, $p = 0.836$, respectively). Control and working groups were compared in terms of CCT, AL, ACD, LT and PD. No difference in CCT, AL, ACD and LT ($p = 0.771$, $p = 0.706$, $p = 0.546$, $p = 0.984$, respectively). There was significant difference in terms of PD ($p = 0.040$) (**Table 1**). The mean CCT, AL, ACD, LT and PD were compared, respectively, in measurements taken before and 5, 30 and 60 minutes after ST. No statistically significant difference was determined between the time points in respect of CCT, AL, ACD and LT ($p = 0.660$, $p = 0.058$, $p = 0.344$, $p = 0.059$, respectively). The changes in PD as a result of ST use were determined to be statistically significant ($p < 0.01$) (**Table 2**). The significance in PD between the measurements is shown in **Table 3**. The mean PD value was determined as 4.52 ± 0.60 mm before ST, 4.23 ± 0.51 mm at 5 mins after ST, 4.69 ± 0.57 mm at 30 mins, and 4.56 ± 0.55 mm at 60 mins. The changes in the PD value with the use of ST were determined to be statistically significant ($p < 0.01$). The difference from baseline to 5 and 30 mins after the use of ST were seen to be statistically significant ($p = 0.003$, $p < 0.01$) but the difference from baseline to 60 mins was not significant

Table 1. Comparison of anterior segment parameters study and control group.

	Study Group (n1:53) (mean \pm SD)	Control Group (n2:54) (mean \pm SD)	p- value*
CCT(μ m)	541.68 \pm 39.01	543.83 \pm 37.41	0.771*
AL(mm)	23.68 \pm 0.73	23.73 \pm 0.72	0.706*
ACD(mm)	2.77 \pm 0.36	2.81 \pm 0.36	0.546*
LT(mm)	4.05 \pm 0.21	4.05 \pm 0.21	0.984*
PD(mm)	4.52 \pm 0.60	4.29 \pm 0.53	0.040*

n1: Number of people using ST
n2: Number of people non-using ST
CCT; Central corneal thickness, AL; Axial lens, ACD; Anterior chamber deep, LT; Lens thickness, PD; Pupillar diameter, SD; Standart deviation.
*Independent T test.
P value of < 0.05 was considered as significant

Table 2. Comparison of anterior segment parameters before and after ST use.

	Before ST (mean \pm SD)	After ST 5.mn (mean \pm SD)	After ST 30.mn (mean \pm SD)	After ST 60.mn (mean \pm SD)	p- value*
CCT(μ m)	541.68 \pm 39.01	538.68 \pm 37.43	541.85 \pm 38.79	541.21 \pm 37.05	0.660*
AL(mm)	23.68 \pm 0.73	23.56 \pm 0.84	23.69 \pm 0.73	23.70 \pm 0.72	0.058*
ACD(mm)	2.77 \pm 0.36	2.76 \pm 0.35	2.78 \pm 0.37	2.77 \pm 0.36	0.344*
LT(mm)	4.05 \pm 0.21	4.09 \pm 0.22	4.03 \pm 0.23	4.05 \pm 0.21	0.059*
PD(mm)	4.52 \pm 0.60	4.23 \pm 0.51	4.69 \pm 0.57	4.56 \pm 0.55	<0.01*

CCT; Central corneal thickness, AL; Axial lens, ACD; Anterior chamber deep, LT; Lens thickness, PD; Pupillar diameter, ST; Smokless tobacco, SD; Standart deviation.
*Repeated measurement ANOVA test.
P value of < 0.05 was considered as significant

Table 3. PD changes before and after ST use and showing differences between changes.

	n	Mean	SD	Minimum	Maximum	
PDBefore ST	53	4.52	0.60	3.49	5.71	
PDAfter ST 5.mn	53	4.23	0.51	3.21	5.55	
PDAfter ST 30.mn	53	4.69	0.57	3.67	5.76	
PDAfter ST 60.mn	53	4.56	0.55	3.51	5.73	
	PDBefore ST- PDAfter ST 5.mn	PDBefore ST- PDAfter ST 30.mn	PDBefore ST- PDAfter ST 60.mn	PDAfter ST 5.mn- PDAfter ST 30.mn	PDAfter ST 5.mn- PDAfter ST 60.mn	PDAfter ST 30.mn- PDAfter ST 60.mn
P value	0.003*	0.000*	1.000*	0.000*	0.000*	0.002*

n: Number of people using ST
 PD; Pupillar diameter, ST; Smokless tobacco, SD; Standart deviation.
 *Post hoc, Pairwise Comparisons
Bonferoni confidence interval applied
 P value of <0.05 was considered as significant

($p=1.000$). The difference in PD value was found to be statistically significant between 5 and 30 mins, between 5 and 60 mins, and between 30 and 60 mins after ST use ($p<0.01$, $p<0.01$, $p=0.002$ respectively).

DISCUSSION

Nicotine, which is one of the basic pharmacological components of tobacco products, affects the central and peripheral nervous systems (1). It is known to increase heart rate, elevate blood pressure and make changes in the psychomotor activities of the body (9). Also, various ocular disorders such as thyroid ophthalmopathy, retinal vascular occlusion, and glaucoma, are associated with nicotine (13). Although few, there are also studies in literature related to the effect of nicotine and cigarette smoking on the corneal endothelium, pupil diameter and the lens (8,10-18).

The general public believes ST to be less harmful than cigarettes, and so to meet the need for nicotine when they are stopping smoking, many people may start to use ST in the belief that it is less harmful (6,7). In previous scientific studies to evaluate the effect of nicotine, cigarette-derived products containing mean 1mg nicotine have been given to subjects (8,12). However, the amount of nicotine in ST is 6-10 fold more than in cigarettes (2,7). There are studies in the literature that have investigated the effects of ST on the nervous system, the vascular system and the psychomotor system (1-3,7,19). Although there are studies showing the effects of cigarettes on the anterior segment parameters (8,11-18), there are no studies showing the effects of ST. Therefore, to the best of our knowledge, this is the first study to have reported the acute and chronic effect of ST on ocular anterior segment parameters.

In this study, the examination of the ocular anterior segment parameters was made with optical biometry. The acute effect of ST was evaluated on CCT, ACD, AL, LT and PD, and no significant difference was determined between the measurements taken before and after ST use in respect of CCT, ACD, AL and LT. In addition, there was no statical difference between

control group and study group in terms of CCT, ACD, AL and LT. In studies that have compared smokers with a control group of non-smokers, generally no difference has been determined in respect of CCT (13,16). However, Wang *et al.* (20), reported that the CCT was thinner in chronic cigarette smokers, and suggested that this could be the result of cigarettes having impaired collagen synthesis. In the current study, a significant difference was determined between the PD measurements taken before and after ST use. Similarly, a statistical difference was found between working group and control group in terms of PD. As these were the first data evaluating PD in respect of ST, to be able to obtain some idea, they were compared with the results of studies conducted with cigarette smokers. Nevertheless, even if the smoke and toxic effects of cigarettes are discounted, the nicotine content of ST is approximately 6-10 fold higher than that of cigarettes (2-7).

The results of this study showed a significant decrease in PD at 5 mins after ST use compared to the measurements taken before ST use ($4.23\pm 0.51\text{mm}$ vs. $4.52\pm 0.60\text{mm}$). This was consistent with the findings of Erdem *et al.* (8), who suggested that the iris sphincter muscle was activated more by the parasympathetic system than by the sympathetic system. It has also been suggested that as a result of nicotine binding to nicotinic cholinergic receptors, the induced cholinergic activity causes myosis, resulting in parasympathetic activity in the iris sphincter muscle (12,14). It was similarly thought in the current study that the parasympathetic effect of the nicotinic receptors in the iris sphincter muscle was more predominant than the sympathetic effect in the early stage. In a study conducted by Bardak *et al.* (12), it was reported that no effect of cigarette smoking was determined on PD in the acute stage. In contrast, Sobaci *et al.* (14), reported that increased photopic PD was observed in chronic smokers compared to non-smokers. Similar to this study, we found PD larger in ST users compared to the control group. This was attributed to the fact that with the psychological relaxation experienced by chronic smokers after smoking, in a period of abstinence there could be inhibition of sympathetic activation (8,12).

An interesting finding of the current study was that the PD value at 30 mins after ST use ($4.69\pm 0.57\text{mm}$) was greater than the measurement taken before ST use and at 5 mins after ST use. This could be attributed to a reduced effect of parasympathetic activity on the iris sphincter muscle as a result of the rebound effect and/or the reduced parasympathetic effect of the sympathetic effect resulting in an effect on the dilator muscle. Sobaci et al. (14), found that PD was significantly high in the 8th minute in a group of smokers. It was assumed that this difference could be caused by autonomic neuropathy due to nicotine and increased PD below the photopic condition.

The PD measurement taken at 60 mins after ST use ($4.56\pm 0.55\text{mm}$) was seen to be close to the measurement before use ($4.52\pm 0.60\text{mm}$). It was thought that despite the 2-hour half-life of nicotine, this could have occurred because of a reduced effect on receptors in chronic ST users (21).

When all these effects were examined, as there was no other ocular anterior segment study in the literature related to ST use, the data were compared with those of smokers. As the nicotine content of ST is approximately 6-10-fold greater than that of cigarettes (2-7), the differences may have been due to the higher ratio of nicotine.

There were some limitations to this study, primarily the low number of subjects and that measurements were not repeated after 60 mins until all the nicotine and metabolites had left the body. These metabolites were not evaluated in the blood or urine. However, this is the first study to have evaluated the ocular anterior segment about ST use and there were seen to be significant changes in PD. In particular, this change in PD could cause alterations in accommodation and aberration in daily life. It would be useful to keep this in mind to avoid surprising changes associated with changes in PD size following surgery in patients planned to undergo refractive surgery and premium lens implantation. This study can be considered to contribute to the literature on this subject.

As a conclusion; The results of this study demonstrated that ST use showed a significant effect on PD. This effect may have shown a difference because the nicotine ratio of ST is much greater than that of cigarettes. It seems that ST effects on anterior segment parameters appear to be more harmful than what is publicly accepted. However, there is a need for further studies to make longer-term measurements in the determination of ocular effects until nicotine and metabolites are completely removed from the body.

Conflict of Interest and Financial Status

Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject

Research Contribution Rate Statement Summary

AB: Contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work. YK: Drafting the work or revising it critically

for important intellectual content. AC: Literature review, data analysis. AM: Final approval of the version.

REFERENCES

- Malovichco MV, Zeller I, Krivokhizhina TV, Xie Z, Lorkiewicz P, Agarwal A, et al. Systemic Toxicity of Smokeless Tobacco Products in Mice. *Nicotine Tob Res.* 2019 Jan 1;21(1):101-110.
- İnanç Y, Orhan FÖ, İnanç Y. The effects of Maras powder use on patients with migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018 May 7;14:1143-1148.
- Sucaklı MH, Ozkan F, İnci MF, Celik M, Keten HS, Bozoğlan O. Effects of smokeless tobacco (Maras powder) use on carotid intima media thickness. *Med Sci Monit.* 2013 Oct 16;19:859-864.
- Çömez A, Karaküçük Y, Beyoğlu A. Evaluation of the effect of smokeless tobacco (Maras powder) on choroidal and retinal blood flow: an optical coherence tomography angiography study. *Int Ophthalmol.* 2020 Jun 40(6):1367-1376.
- Kahraman H, Sucaklı MH, Atilla N, Arpağ H, Bozkuş F, Köksal N. The Effect of Working in Smoke-Free Workplace on use of Smoking and Smokeless Tobacco. *Turk Thorac J.* 2017 Jan;18(1):14-18.
- Aral M, Ekerbicer HC, Celik M, Ciragil P, Gul M. Comparison of effects of smoking and smokeless tobacco "Maras powder" on immune system parameters. *Mediators Inflamm.* 2006;2006(3):85019.
- Güven A, Köksal N, Büyükbeyşe MA, Cetinkaya A, Sökmen G, Aksu E, et al. Effects of using a different kind of smokeless tobacco on cardiac parameters: "Maras Powder". *Anadolu Kardiyol Derg.* 2003 Sep;3(3):230-235.
- Erdem U, Gundogan FC, Dinc UA, Yolcu U, Ilhan A, Altun S. Acute effect of cigarette smoking on pupil size and ocular aberrations: a pre- and postsomoking study. *J Ophthalmol.* 2015;2015:625470.
- Duman R, Duman R, Sabaner MC, Çetinkaya E. Effect of smoking on the thickness of retinal layers in healthy smokers. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017 Dec;36(4):366-369.
- Dervişoğulları MS, Totan Y, Tenlik A, Yüce A, Güler E. Effect of smoking on retina nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer complex. *Cutan Ocul Toxicol.* 2015;34(4):282-285.
- Golabchi K, Abtahi MA, Salehi A, Jahanbani-Ardakani H, Ghaffari S, Farajzadegan Z. The effects of smoking on corneal endothelial cells: a cross-sectional study on a population from Isfahan, Iran. *Cutan Ocul Toxicol.* 2018 Mar;37(1):9-14.
- Bardak H, Gunay M, Bardak Y, Ercalik Y, Imamoglu S, Yildiz E, et al. Evaluation of the changes in objective accommodation, pupil size and ocular wavefront aberrations after cigarette smoking. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017 Mar;36(1):25-28.
- Sayın N, Kara N, Pekel G, Altınkaynak H. Effects of chronic smoking on central corneal thickness, endothelial cell, and dry eye parameters. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014 Sep;33(3):21-25.
- Sobacı G, Erdem U, Gündoğan FÇ, Musayev S. The effect of chronic smoking on the pupil and photosensitivity recovery time. *Ophthalmic Res.* 2013;49(3):167-170.
- Cankurtaran V, Tekin K. Cumulative Effects of Smoking and Diabetes Mellitus on Corneal Endothelial Cell Parameters. *Cornea.* 2019 Jan;38(1):78-83.
- Ilhan N, Ilhan O, Coşkun M, Daglioglu MC, Ayhan Tuzcu E, Kahraman H, et al. Effects of Smoking on Central Corneal Thickness and the Corneal Endothelial Cell Layer in Otherwise Healthy Subjects. *Eye Contact Lens.* 2016 Sep;42(5):303-307.

17. Kara S, Gencer B, Türkön H, Ersan I, Ozkanoglu Ekim Y, Arıkan S, et al. The Effect of Smoking on Corneal Endothelial Cell. *Semin Ophthalmol.* 2017;32(2):223-227.
18. Raju P, George R, Ve Ramesh S, Arvind H, Baskaran M, Vijaya L. Influence of tobacco use on cataract development. *Br J Ophthalmol.* 2006 Nov;90(11):1374-1377.
19. Orhan FÖ, Özer UG, Çelik M, Biter E, Karaaslan MF. Maras powder usage among Turkish psychiatric outpatients. *Subst Use Misuse.* 2011;46(4):486-491.
20. Wang D, Huang Y, Huang C, Wu P, Lin J, Zheng Y, et al. Association analysis of cigarette smoking with onset of primary open-angle glaucoma-related biometric parameters. *BMC Ophthalmol.* 2012 Nov 27;12:59.
21. Tutka P, Mosiewicz J, Wielosz M. Pharmacokinetics and metabolism of nicotine. *Pharmacol Rep.* 2005 Mar-Apr;57(2):143-153.

Tiroid Cerrahisinde Oksitlenmiş Selüloz Kullanımının Postoperatif Hipokalsemi Üzerine Etkisi

The Effect of Oxidized Cellulose Use on Calcium Metabolism for Haemostatic Procedures in Thyroid Surgery

Mehmet Fatih EKİCİ¹, Sezgin ZEREN¹, Ali Cihat YILDIRIM¹, Faik YAYLAK¹, Ozlem ARIK², Ugur DEVECI³,
Cem ALGIN¹

¹ Kütahya Health Sciences University School of Medicine, Department of General Surgery, Kütahya, Turkey

² Kütahya Health Sciences University School of Medicine, Department of Biostatistics, Kütahya, Turkey

³ Maltepe University School of Medicine, Department of General Surgery, Istanbul, Turkey

Özet

Amaç: Hipokalsemi, tiroid cerrahisi sonrası hastalarda sık görülen bir komplikasyondur. Özellikle kalıcı hipokalsemi en sık görülür ve önemli morbiditeye neden olabilir. Ayrıca postoperatif hemoraji, tiroid cerrahisinin nadir görülen, hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Bu çalışmanın amacı tiroid cerrahisinde oksitlenmiş rejener selüloz gazlı bez (OC) ile konvansiyonel hemostaz tekniklerinin kullanımının postoperatif hipokalsemi gelişimi açısından karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Deneyimli cerrahi servis tarafından yapılan ameliyatların sonuçlarının tek merkezde retrospektif karşılaştırması yapıldı. Okside selüloz (OC) ve ya geleneksel hemostaz, tüm total ve totale yakın tiroidektomi vakalarında kullanılmıştır. Preoperatif ve postoperatif Ca düzeyleri, operasyon süresi, hastanede kalış süresi, komplikasyonlar (kanama, rekürren laringeal sinir yaralanması, hipokalsemi) değerlendirildi.

Bulgular: İki yüz seksen sekiz hasta iki gruba ayrıldı: Grup 1 (144 hasta) konvansiyonel hemostaz, grup 2 (144 hasta) Okside selüloz + konvansiyonel hemostaz. Gruplar arasında cinsiyet, ameliyat öncesi ve sonrası Ca düzeyleri, hastanede kalış süresi, kanama, tekrarlayan sinir yaralanması açısından anlamlı fark yoktu. Ortalama yaş grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı olarak daha yüksekti (52,4 yıla karşı 49,6 yıl, $p < 0,05$). Grup 2'de operasyon süresi grup 1'e göre anlamlı olarak daha düşüktü (77,2 dk vs 87,2 dk, $P < 0,05$).

Sonuçlar: Klasik hemostaz yöntemlerine kıyasla hemostaz OC'nin kullanımının postoperatif hipokalsemi oluşumunda pozitif-negatif fark yaratmadığını ve operasyon süresini kısaltırken komplikasyon oranlarında fark oluşturmadığını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Tiroid cerrahisi, Selüloz yama, Hemostaz, Hipokalsemi

Abstract

Objective: Hypocalcemia is a frequent complication in patients after thyroid surgery. Especially permanent hypocalcemia is the most common complication and it can cause significant morbidity. Also postoperative haemorrhage is uncommon life-threatening complication of thyroid surgery. The aim of this study is to compare regenerated cellulose gauze (OC) and conventional haemostasis in thyroid surgery in terms of postoperative hypocalcemia development.

Material and Methods: A single center retrospective comparison of the outcome of surgeries performed by experienced surgeons. The Oxidized cellulose or conventional haemostasis were used in all total and near total thyroidectomy cases. Preoperative and postoperative Ca levels, operation time, hospital stay, complications (bleeding, recurrent laryngeal nerve injury, hypocalcemia) were evaluated.

Results: Two hundred and eighty eight patients were divided in to two groups: Group 1 (144 patients) conventional haemostasis, group 2 (144 patients) Oxidized cellulose + conventional haemostasis. There was no significant difference between groups in sex, preoperative and postoperative Ca levels, hospital stay, bleeding, recurrent nerve injury. The average age was significantly higher in group 1 compared to group 2 (52,4 years vs 49,6 years, $p < 0,05$). The operation time was significantly lower in group 2 compared to group 1 (77,2 min. vs 87,2 min., $p < 0,05$).

Conclusion: Compared with conventional haemostasis methods, we think that addition Oxidized Cellulose gauze for haemostasis does not create a positive-negative difference in calcium metabolism and does not make a difference in complication rates, while shortening the operation time.

Key words: Thyroid surgery, Cellulose patch, Haemostasis, Hypocalcemia

Yazışma Adresi: Mehmet Fatih EKİCİ, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği, Kütahya, Türkiye

Telefon: +90 05326016904 Mail: mfatihkici@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-1247-1139, 0000-0002-9342-1706, 0000-0001-5379-2804, 0000-0002-1216-0429,

0000-0002-6516-9726, 0000-0003-4449-1190, 0000-0003-2152-878X

Geliş Tarihi: 15.09.2020

Kabul Tarihi: 08.10.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.794176

INTRODUCTION

Thyroid gland, as one of the best blood supplied organs in human organism. Thyroid surgery has been accepted as a surgery avoided by high hemorrhagia complication and mortality rate, in old times. Thyroid surgery maintains its importance as a primary treatment model in many thyroid diseases. In recent years, decreasing rates in morbidity and mortality were achieved, with the extracapsular method and ligating the arterial blood supply at the beginning of surgery (1,2). The most common complications of thyroidectomy are recurrent laryngeal nerve damage and hypocalcemia due to hypoparathyroidism (3). The rate of transient hypoparathyroidism is reported between 0.3- 49% in different studies, and the rate of permanent hypoparathyroidism between 0-13%. (4). Hemostasis is very important in thyroid surgery (3,5). Postoperative hemorrhage may cause respiratory distress, asphyxia, respiratory arrest as result over the pressure on respiratory tract (5). Some studies reported: postoperative bleeding occurs between 0.5- 4.3% after thyroidectomy(1).

Oxidized cellulose gauze (OC) is frequently used in surgical interventions to provide haemostasis because it is cheaper and easier to use than many other haemostatic gels and similar materials. It is preferred by many surgeons to provide haemostasis during thyroidectomy (6). Platelet activation and aggregation accelerates, fibrin clot formation increases with the application of OC to the bleeding area (5). The aim of this study is to compare thyroidectomy patients with conventional +OC haemostasis and thyroidectomy patients conventional haemostasis for the development of postoperative hypocalcemia and to examine the role of OC in possible hypoparathyroidism.

MATERIALS and METHODS

We retrospectively reviewed the data of 362 patients who had undergone thyroidectomy for, in the the General Surgery Department of Evliya Celebi Hospital, Kütahya Health Sciences University between March 2015 and December 2019. Ethical issue was approved by local ethic committee of Kütahya Health Sciences University (2020/09-11, 04.06.2020). According to Helsinki declaration, personal identities of the patients were not shared in this article. Informed consents were obtained from all patients.

Total thyroidectomy and near total thyroidectomy patients for benign thyroid nodules were included in the study. Age, sex, operation time, hospital stay, complications (bleeding, recurrent laryngeal nerve injury, hypocalcemia), preoperative and postoperative 24 hour Ca levels were determined. To evaluate the hypocalcemia and usage of OC, patients were divided into two groups: group 1-control (conventional haemostasis) and group 2- conventional+Oxidized cellulose (c+OC) haemostasis. For conventional haemostasis, monopolar, bipolar electrocautery, Harmonic ACE (Ethicon Endo Surgery) scissors and ligament suturing were performed. All thyroidecto-

mies were done by experienced endocrine general surgeons.

Exclusion criterias were pediatric age group (<18 years old), lobectomies, parathyroid gland autotransplantation patients, parathyroid gland excision patients, hypo-hyperparathyroid diseases, calcium disorders, hyperthyroidism and malignant thyroid disorders and incomplete data. Flow chart is presented in **Figure 1**.

Statistical Analysis

The information obtained was evaluated by using IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics 20 statistical program, using Descriptive Statistics, Frequency Tables, Cross Tables, Independent Two-Sample t Test and Chi-square test. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

In this study, we evaluated a total of 362 patients. On the other hand 74 patients' datas excluded from study due to exclusion criterias. The basic demographic features and clinical outcomes of 288 patients are presented in **Figure 1** and **Table 1** respectively.

The number of female patients was higher in both groups. There were 113/144 (78.5%) female patients in group 1, and 115/144 (79.9%) female patients in group 2. There was no significant difference in both groups in terms of sex distributions ($p = 0.77$). When the ages of the patients were evaluated, the average age in group 1 was 52.4 years and the average age in group 2 was 49.6 years. There was a statistical difference between both groups. ($p < 0.05$) (**Table 1**)

When preoperative and postoperative calcium values were examined, and the mean calcium values in both groups were found to be close to each other. There was no significant difference between the two groups both preoperatively ($p = 0.245$) and postoperatively ($p = 0.222$) (table 1). Transient hypocalcemia was detected in 29 patients (20.1%) in group 1, and in 23 patients (16%) in group 2. There was no statistically difference between the two groups ($p = 0.358$). Permanent hypocalcaemia was present in an equal number of patients (2.8%) in both groups ($p > 0.05$) (**Table 1-2**).

When the operative times were evaluated in both groups, the mean operative time in group 1 was 82.7 minutes, and in group 2 was 77.2 minutes. Compared to group 1, group 2 was found to have shorter operative times ($p < 0.05$). When the length of hospital stay was evaluated, the mean duration of stay in both groups was measured as 2.65 days in group 1 and 2.4 days in group 2, and was not statistically significant ($p > 0.05$). In the postoperative period, only 1 patient (the conventional + OC (c + OC) haemostasis group) developed bleeding and requiring reoperation. However, it was not statistically significant ($p > 0.05$). Recurrent nerve injury developed only in one patient in group 2 and was not statistically significant (**Table 2**).

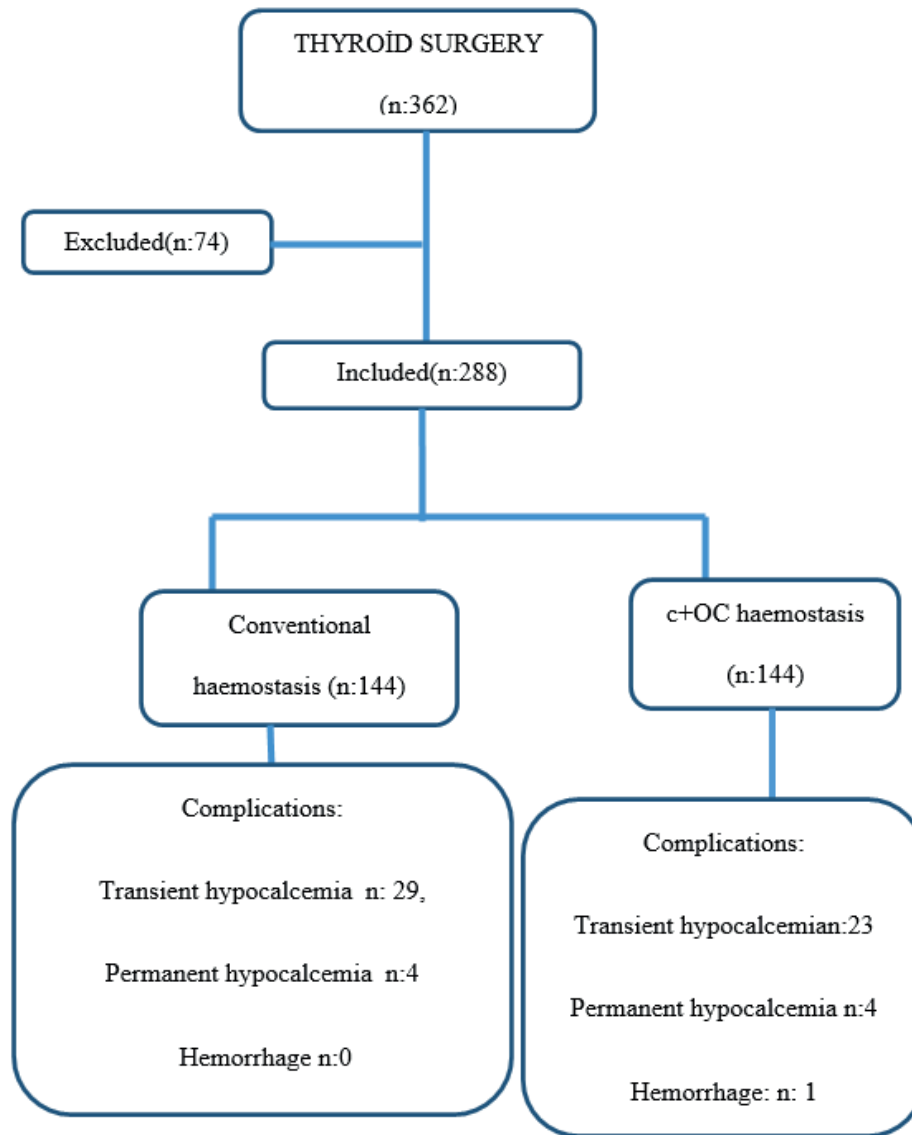


Figure1. Population samples disturbance in the study

Table 1. Baseline characteristics of 288 patients undergoing total and near total thyroidectomy

	Conventional haemostasis (Grup1)	c+OC haemostasis (Grup 2)
Age (mean±s.d)	52,48±13,17	49,69±11,23
Sex(%)(male/female)	21,5/78,5	20,1/79,9
Preoperative Ca(mean±s.d) mg/dL	9,40±0,37	9,45±0,42
Postoperative Ca(24. hour) (mean±s.d) mg/dL	8,87±,57	8,96±0,57
Operation time (mean±s.d)minute	82,70±10,85	77,22±11,01
Hospital stay(mean±s.d)day	2,62±0,85	2,47±0,71

Table 2. Postoperative morbidity in 288 patients undergoing total and near total thyroidectomy.

Complications	Conventional haemostasis(grup1)	c+OC haemostasis(Grup 2)
Recurrent nerve injury %	2,8	0,7
Transient hypocalcemia(%)	2,8	2,8
Permanenet hypocalcemia(%)	2,8	2,8
Haemoragia %	0	0,7

DISCUSSION

Providing hemostasis in all surgical procedures is as important as completing the surgical technique required by the indication. Haemostasis is achieved by applying pressure to the hemorrhage area for a while, tying it with simple sutures, closing the vessel with clips, using mono-bipolar cautery, using ultrasonic closure devices, using topical agents. Studies on effective, fast, inexpensive, easy-to-use hemostatic agents are ongoing (7). In this study, we reviewed retrospectively files of patients who underwent total or near total thyroidectomy for benign thyroid disease. The use of oxidized cellulose agent did not make a significant difference when postoperative calcium levels were compared, but a statistical difference was found in operative time.

The use of topical hemostatic agents, dating back to the 1940s, has increased rapidly over the past 30 years. There are many studies on agents that absorb and can stop bleeding quickly (8). Oxidized cellulose (OC) is one of the most commonly used topical hemostatic agents with anti-adhesion properties. In tissue, the hemostatic agent begins its destruction within 24-48 hours, it is wrapped with granulation tissue within 7 days and complete destruction occurs in 4-8 weeks (6). Side effects such as foreign body reaction, wound infection-abscess, edema, suspicious lesion in postoperative imaging, granuloma formation have been reported (6, 9, 10). Severe adhesions extending to the trachea, which causes skin withdrawal in long term, has been reported (11).

The thyroid gland, like all endocrine organs, has a very good blood supply system. The most common endocrine surgery is thyroidectomy (12). Completing the surgery with an extracapsular approach without damaging the thyroid gland reduces the risk of bleeding (2,3). Thyroidectomy procedure has become an outpatient surgery in recent years. Life-threatening bleeding usually develops within 6-8 hours after surgery. Seventeen percent of bleeding develops 24 hours after thyroidectomy (13). Postoperative bleeding rarely develops, and has been reported to be between 0.3% to 2% in some case series (14). With the use of mono-bipolar electrocautery devices, ultrasonic cutter-closer devices in surgical interventions for the last 25-30 years, blood loss in thyroid surgery has decreased and the operation times have been shortened (12,15). It is reported that careless use of mono-bipolar cautery, ultrasonic sealing device, near the parathyroid glands, recurrent laryngeal nerve may cause damage. As a result of sudden bleeding that may develop during dissection, careless and inexperienced use of clamps, clips or other hemostasis devices may cause injuries for parathyroid glands, recurrent laryngeal nerve, esophagus, trachea, carotid arteries, large veins (3). Hemorrhages close to the berry ligament may develop from the capillary branches of inferior laryngeal artery. Bleeding can be stopped with the use of compression and topical hemostatic agents patiently and carefully. In this way, nerve and parathyroid gland damage can be prevented (3).

Hypoparathyroidism may develop during thyroidectomy with iatrogenic mechanical or thermal damage, devascularization of the parathyroid gland, excision of the parathyroid gland along with the thyroid gland. Symptomatic and asymptomatic hypocalcemia may be seen (16). In order for hypoparathyroidism to develop, at least 2 parathyroid glands must be damaged (17). Different protocols for calcium, ionized calcium and parathormone measurement have been reported for the detection of hypoparathyroid (16, 18,17).

In this study, we used the calcium measurement values at the 24th hour postoperatively (16). Postoperative 1st day after thyroidectomy is called hypocalcemia, prolonged hypocalcemia if it lasts for 1 month, and permanent hypocalcemia if it continues despite treatment for about 1 year (16,17).

Surgeons are recommended to use C for hemostasis, shortening the operation time and limiting drain use. While there are authors using routine OC, there are those who think that OC use is useless (1,5).

In meta-analysis, which examined 10 research articles involving the use of hemostatic agents in thyroid surgery, the operation time was found to be significantly shorter in only 1 study in hemostatic agent group (1). In our study, a statistical difference for operation time was detected in group two (77.22 ± 11.01 (min mean \pm sd)) compared to group 1 (82.70 ± 10.85 min (mean \pm sd)) ($p < 0, 05$).

In this study, in parallel with the studies evaluated in meta-analysis, no statistically significant difference was found in patients using both conventional and hemostatic agents for recurrent nerve injury (developed only in one patient in group 2) (1). In 4 studies evaluated in the same article, postthyroidectomy hypocalcemia was evaluated. No statistically significant difference was found in the development of hypocalcemia among groups using conventional hemostasis or hemostatic agent. In our study, in group 1 (20%); In group 2 (16%), the patient developed transient hypocalcemia, but there was no statistical difference between the two groups. The same result was obtained when evaluated in terms of permanent hypocalcemia (1). In metaanalysis, it was determined that the duration of hospital stay was shorter with the use of hemostatic agents compared to patients who underwent conventional hemostasis. In our study, it was found that the length of hospital stay did not differ statistically in both groups (1).

With this study, it was found that the operation time was shortened in patients using an anti-bleeding agent in accordance with the literature. Considering the limitations of our study; Our study is a retrospective and medium volume study and we cannot use parathormone levels because of missing data.

As a conclusion, Regardless of the method to be used for post-thyroidectomy hemostasis, the surgery should be completed carefully. The use of hemostatic agents is safe, does not cause problems affecting calcium metabolism and shortens the duration of the surgery (20).

Conflict of Interest and Financial Status

The authors declare that there is no conflict of interest to declare. The author(s) received no specific funding for this work.

Research Contribution Rate Statement Summary

The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

1. Khadra H, Bakeer M, Hauch A, Hu T, Kandil E. Hemostatic agent use in thyroid surgery: a meta-analysis, *Gland Surg* 2018; 34-41.
2. Aleksandar K, Miodagl D, Nebojsa D, Ilija G. Effect of fibrin vs cellulose based haemostatic agents with traditional haemostatic procedures in thyroid surgery. *Pak J Med Sci*. 2017;33(6):1360-1365.
3. Testini M, Marzaioli R, Lissidini G, Lippolis A, Logoluso F, Gurrado A, et al. The effectiveness of FloSeal matrix hemostatic agent in thyroid surgery: a prospective, randomized, control study. *Langenbecks Arch Surg*. 2009;394(5):837-42.
4. Kim JH, Chung MK, Son YI. Reliable early prediction for different types of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2011;4(2):95-100.
5. Amit M, Binenbaum Y, Cohen JT, Gil Z. Effectiveness of an oxidized cellulose patch hemostatic agent in thyroid surgery: a prospective, randomized, controlled study. *J Am Coll Surg*. 2013;217(2):221-5.
6. Royds J, Kieran S, Timon C. Oxidized cellulose (Surgicel) based reaction post thyroidectomy mimicking an abscess: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2012;3(7): 338-9.
7. Lewis KM, Schiviz A, Hedrich HC, Regenbogen J, Goppelt A. Hemostatic efficacy of a novel, PEG-coated collagen pad in clinically relevant animal models. *Int J Surg*. 2014;12(9):940-4.
8. Fischer CP, Bochicchio G, Shen J, Patel B, Batiller J, Hart JC. A prospective, randomized, controlled trial of the efficacy and safety of fibrin pad as an adjunct to control soft tissue bleeding during abdominal, retroperitoneal, pelvic, and thoracic surgery. *J Am Coll Surg*. 2013;217(3):385-93.
9. Tartaglia N, Di Lascia A, Lizzi V, Cianci P, Fersini A, Ambrosi A, et al. Haemostasis in Thyroid Surgery: Collagen-Fibrinogen-Thrombin Patch versus Cellulose Gauze-Our Experience. *Surg Res Pract*. 2016;2016:3058754.
10. Liu J, Hong W, Wu W, Ni H, Zhou M. Delayed Absorption of Oxidized Cellulose (Surgicel) in Post-Thyroidectomy Patients. *J Ultrasound Med*. 2016;35(6):1349-51.
11. Park KS, Lee KE, Ku do H, Kim SJ, Park WS, Kim HY, et al. Antiadhesive effect and safety of oxidized regenerated cellulose after thyroidectomy: a prospective, randomized controlled study. *J Korean Surg Soc*. 2013;84(6):321-9.
12. De Palma M, Rosato L, Zingone F, Orlando G, Antonino A, Vitale M, et al. Post-thyroidectomy complications. The role of the device: bipolar vs ultrasonic device: Collection of data from 1,846 consecutive patients undergoing thyroidectomy. *Am J Surg*. 2016;212(1):116-21.
13. Erdas E, Medas F, Podda F, Fucas S, Pisano G, Nicolosi A, et al. The use of a biologic topical haemostatic agent (TachoSil®) for the prevention of postoperative bleeding in patients on antithrombotic therapy undergoing thyroid surgery: A randomised controlled pilot trial. *Int J Surg*. 2015;20:95-100.
14. 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.
15. Cheng H, Soleas I, Ferko NC, Clymer JW, Amaral JF. A systematic review and meta-analysis of Harmonic Focus in thyroidectomy compared to conventional techniques. *Thyroid Res*. 2015; 1; 8:15.
16. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Muñoz-Nova JL, Sánchez-Velázquez P, Sitges-Serra A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland Surg*. 2015;4(1):82-90.
17. Oran E, Yetkin G, Mihmanlı M, Celayir F, Aygün N, Çoruh B, et al. The risk of hypocalcemia in patients with parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. *Ulus Cerrahi Derg*. 2015;18;32(1):6-10.
18. Albuja-Cruz MB, Pozdeyev N, Robbins S, Chandramouli R, Raeburn CD, Klopper J, et al. A "safe and effective" protocol for management of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Am J Surg*. 2015;210(6):1162-8.
19. Kala F, Sarici IS, Ulutas KT, Sevim Y, Dogu A, Sarigoz T, et al. Intact parathormone measurement 1 hour after total thyroidectomy as a predictor of symptomatic hypocalcemia. *Int J Clin Exp Med*. 2015;15;8(10):18813-8.
20. Kocián P, Neumann J, Bavor P, Hoch J. Disekční a koagulační technika - má vliv na výsledky totální tyreoidektomie? [Dissection and coagulation technique in thyroid surgery - is it the key to a successful outcome?]. *Rozhl Chir*. 2014;93(5):255-9.

Asemptomatik Kadınlarda Vajinal ve Rektal Laktobasillerin Tespiti ve İlişkilerinin Belirlenmesi

Detection of Vaginal and Rectal Lactobacilli in Asymptomatic Women and Determination of Relationships

Suna KIZILYILDIRIM¹, Fatih KÖKSAL²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Amaç: Laktobasiller kadınların vajinal sağlığında önemli bir rol oynar. Bakteriye vajinosiz (BV), vajinal laktobasiller tükendiğinde veya çeşitli anaerobik bakteriler artığında ortaya çıkar. BV kadınlarda en sık görülen alt genital sistem yakınmasıdır. Bu çalışmada asemptomatik 40 kadından alınan vajinal (VSÖ) ve rektal sürüntü örnekleri (RSÖ) laktobasil türlerinin tespiti için değerlendirildi.

Gereç ve Yöntemler: Laktobasillerin karakterizasyonunda fenotipik (BD BBL CRYSTALTM ANR) yöntemi ve sekans bazlı RAPD-PCR kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen kadınların 15'inde asemptomatik BV bulgularına sahip oldukları görüldü. Kristal yöntem ile kadınların vajen ve rektum sürüntü örneklerinden 111 laktobasil türü izole edildi. Bu izolatların 11 farklı türe ait olduğu görüldü. RAPD-PCR ile yapılan tiplendirmede ise 81 laktobasil türü izole edildi ve 9 farklı laktobasil türüne dağıldığı tespit edildi. RAPD-PCR sonuçları baz alındığında en sık izole edilen laktobasil türünün vajende 10 izolat, rektal bölgede 8 izolat ile *L. gasseri* olduğu görüldü.

Sonuç: Sonuç olarak vajene kolonize olan laktobasil türlerinin rektum kökenli olabilecekleri düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Bakteriye vajinosiz, RAPD, Laktobasiller.

Abstract

Objective: Lactobacilli play an important role in women's vaginal health. Bacterial vaginosis (BV) occurs when the vaginal lactobacilli are depleted or various anaerobic bacteria increase. BV is the most common lower genital tract complaint in women. In this study, vaginal (VSO) and rectal swab samples (RSO) taken from 40 asymptomatic women were evaluated for the detection of lactobacilli species.

Material and Methods: Phenotypic (BD BBL CRYSTAL ANR) method and sequence-based RAPD-PCR were used in the characterization of lactobacilli.

Results: It was observed that 15 of the women included in the study had asymptomatic BV findings. 111 lactobacil species were isolated from vaginal and rectal swab samples of women using crystal method. These isolates were found to belong to 11 different species. In the typing performed by RAPD-PCR, 81 lactobacillus species were isolated and it was determined that they were distributed to 9 different lactobacilli species. Based on the RAPD-PCR results, it was seen that the most frequently isolated lactobacillus species was *L. gasseri* with 10 isolates in the vagina and 8 isolates in the rectal region.

Conclusion: As a result, it was thought that the lactobacilli species colonized into the vagina may originate from the rectum.

Key words: Bacterial vaginosis, RAPD, Lactobacilli.

Yazışma Adresi: Suna KIZILYILDIRIM, Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Telefon: 05443743458, Mail: sunakizilyildirim@sdu.edu.tr

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-1039-8556, 0000-0003-0790-1525

Geliş Tarihi: 18.08.2020

Kabul Tarihi: 07.11.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.780596

GİRİŞ

Vajen yüzlerce mikroorganizmaya ev sahipliği yapan canlı bir ekosistemdir. Vajen mikroflorası, karşılıklı ilişki içinde bulunan çok sayıda mikroorganizmayı barındırır ve kommensal bir denge içinde varlıklarını sürdürürler (1,2). Mikroorganizmalar arasındaki denge, vajen homeostazının korunması için oldukça önemlidir (3). Vajen mikroflorasının kompozisyonu, kadın ürogenital sistem enfeksiyonlarına karşı direncini veya duyarlılığını önemli ölçüde değiştirmektedir (2).

Hormonların etkisi ile vajen mikroflorası değişiklik göstermektedir (1). Prepubertal dönemde östrojen seviyesinin yetersizliğinden dolayı vajinal mikroflorada anaeroblar, *E. coli*, dipteroidler ve koagülaz negatif Staphylococci gibi mikroorganizmalar yer alırken, pubertal dönemde ise östrojen üretiminin artışıyla Laktobasiller hakim olmaktadır (2). Bu dönemde artan östrojen seviyeleri, vajen epitel hücrelerinde proliferasyon ve glikojen birikimini teşvik eder. Glikojen a-amilazı, maltoz, maltotrioz ve a-dekstrinlere katabolize edilir ve daha sonra Laktobasil türleri tarafından laktik aside metabolize edilir. Vajende biyomembran oluşturabilen çok sayıda Laktobasilin, laktik asidi metabolize ederek asidik ortam (pH, 3.5-4.5) oluşturulmasıyla diğer anerob patojen mikroorganizmalar baskılanır (2,4,5). Laktik asit üreterek sağlıklı vajinal ortam oluşturan Laktobasil türleri hidrogen peroksit, organik asitler ve bakteriyosinler gibi faydalı probiyotik ürünleri sentezlerler (6). Vajinal Laktobasiller, üreme sisteminde bazı patojenlere karşı geniş antimikrobiyal aktiviteye sahiptir (7). Yapılan çalışmalarda, Laktobasil türleri tarafından metabolize edilen laktik asidin, servikovajinal epitel hücrelerinde güçlü antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların ve bulaşma riskini azalttığını göstermiştir (8). Bununla birlikte ürogenital sistem epiteline kolonize olan Laktobasillerin bakteriyosin gibi antimikrobiyal maddeleri üreterek patojenik bakterilere karşı koruduğu bildirilmiştir (5). Postmenapozal dönemde ise östrojen üretimindeki azalmaya paralel olarak Laktobasil türlerin sayısı azalır. Vajenin korunması kalker ve çok sayıda anaerob/aerob mikroorganizma türleri florada baskın hale geçerler (2).

Pubertal dönemde sık antibiyotik kullanımı, hormonal kontraseptifler, obezite, gebelik, diyabet, vajinal duş, sık seks eşi değiştirme, genç yaşta cinsel ilişki, iyi kurulanmama

gibi risk faktörlerinin etkisiyle vajenin fizyolojik özellikleri ve ekolojik yapısı bozulur (10,11). Başta laktobasiller olmak üzere laktik asit bakterilerinin sayısı hızla düşer. *Floraya G. vaginalis*, *Bacteroides*'ler ve *Provitella* türlerinden oluşan Gram-negatif anaerobik çomaklar, Gram-pozitif anaerobik koklar, kıvrık çomaklar, genital mikoplazmalar, *Atopobium*, *Dialister*, *Megasphare*, *Sneathia*, *Leptotrichia*, *Mobiluncus* gibi fakültatif anaerob çomaklardan oluşan miks mikroorganizma toplulukları yerleşir (12). Vajinal mikroflorada baskın olan Laktobasillerin yerini alan zorunlu anaerobik ve fakültatif Gram negatif bakterileri polimikrobiyal flora oluşturarak BV'in gelişmesine zemin hazırlar (13).

Çalışmada; asemptomatik kadınların vajeni ile rektal florasında yerleşik Laktobasillerin izolasyonu, genotipik RAPD-PCR yöntemlerle vajinal ve rektal laktobasillerin tür tespiti ve ilişkisi araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya Sağlık Bakanlığı Adana Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine gelen, 40 kadına ait VSÖ ve RSÖ dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 20-50 yaş grubu olması şartı aranmıştır. Çalışmada araştırma etiği yönünden Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan izin alındı (Etik kurul sayı:8, Karar no:7, 03.05.2012) ve Helsinki Bildirisi kallarına uyuldu. Her hastadan rutin muayene esnasında Dacron swab ile vajenden 3, rektal bölgeden ise 1 sürüntü örneği alındı. Vajinal örnekler; vajen duvarına temas ettirilen eküvyonlar yardımıyla 360° yavaşça döndürülerek, rektal örnekler ise anal sfinkterin yaklaşık 1.5-2 cm ilerisinden duvar temasından yavaşça döndürülerek alındı. Vajinal örneklerden biri lam üzerine yayılarak sprey yardımı ile fikse edildi. Ardından mikroskopik değerlendirme için Gram boyası ile boyandı. Gram boyanan örnekler BV yönünden hem Amsel ve Nugent hem de Ison&Hay kriterleri (IHK) ile değerlendirildi (14). Ison&Hay kriterleri gerek BV gerekse laktobasil türlerini de içeren sağlıklı vajen florasını da dahil ettiği daha kapsamlı bir kriterleme olduğundan Amsel ve Nugent skorlamaya ek olarak çalışmada tercih edildi.

Amies transport besiyeri içerisine alınan ikinci eküvyon laktobasil türlerinin izolasyonu için De Mann Rogosa Sharp (Oxoid, UK), domates salçalı agar besiyerine ekildi. Son alınan vajinal örneğe ise hasta başı stripler ve %10 KOH (Whiff) testi uygulanarak vajinal pH ve balık kokusunun varlığı araştırıldı. Rektal bölgeden alınan örnekler ise laktobasil türlerinin izolasyonu için De Mann Rogosa Sharp (Oxoid, UK),

Tablo 1.Ison&Hay kriterleri

Grade Ia	<i>L. crispatus</i> (oldukça dolgun, homojen basiller)
GradeIb	non- <i>L. crispatus</i> (zayıf, kısa veya uzun basiller)
GradeIab	non- <i>L. crispatus</i> + <i>L. crispatus</i> (düzensiz gram pozitif basiller)
GradeII	Laktobasil + BV ile ilişkili bakteriler (<i>G. vaginalis</i> , <i>Bactroides</i> , <i>Mobilincus</i> ...)
GradeIII	BV ile ilişkili bakteriler
GradeIV	Gram pozitif koklar

domates salçalı agar besiyerine ekildi. Vajen ve rektal sürüntü örneklerinden ekim yapılan besiyerleri anaerobik şartlarda (%10 H₂, %10 CO₂, %80 N₂) 37°C de 72 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 0.5, 1 mm çapında, beyaz S tipi oksidaz ve katalaz aktivitesi negatif olan koloniler laktobasil yönünden değerlendirildi. Ardından laktobasil şüpheli koloniler Gram boyama ile morfolojik olarak incelendi. Gram pozitif basil morfolojisine sahip olan izolatlar laktobasil olma ihtimaline karşı Kristal (BD BBL CRYSTALTM ANR) yöntemi kullanılarak fenotipik olarak tanımlandı. Laktobasil olduğu düşünülen kolonilerden öze yardımıyla alınıp serum fizyolojik ile 0.5 Mc Farland bulanıklık ayarlandıktan sonra BD BBL CRYSTALTM ANR kite ekim yapıldı ve 37°C' de 18 saat inkübe edildi. Kit içerisinde hazır bulunan bazı aminoasitlerin laktobasiller tarafından kullanılmasıyla açığa çıkan renk oluşumu dikkate alındı ve Anaerob ID System bilgisayar programı kullanılarak koloniler tiplendirildi.

Laktobasil olduğu belirlenen izolatlar genotipik olarak RAPD-PCR ile tür düzeyinde tanımlandı. Laktobasil DNA ekstraksiyonu için mickle ekstraksiyon metodu kullanıldı. Saf kültürde üreyen laktobasil kolonilerinden öze yardımıyla alınan örnekler serum fizyolojik bulunan tüpler içine konularak karıştırıldı ve Mc Farland 5 bulanıklığına ayarlandı. Karışımdan 500 µl. epondorfa alınıp 8000g de 3 dakika santrifüj edildi. Üst sıvı atıldı vepellet üzerine TE buffer eklenerek pipetaj yapıldı. Hazırlanan süspansiyon 100°C' de 10 dakika kaynatıldı. Süspansiyon içerisine 150 µl boncuk eklendi ve mickle da maksimum hızda 7 dakika lizis edildi. Daha sonra 12.000 g' de 10 dakika santrifüj edildi. 200 µl. süpernatant alındı ve - 20°C' de RAPD-PCR işlemine kadar bekletildi.

RAPD-PCR analiz için RAPD Ready-to-Go beads (GE Healthcare, Buckinghamshire, UK) kiti kullanıldı. RAPD analizi, reaksiyon karışımı; 25 pmol OMP1 primeri, 10 ng template DNA' dan 2µl ve 18µl distile su ile total hacim 25µl olarak tamamlandı. Amplifikasyon aşamaları thermal cycler cihazında (Bio-Rad, MJ mini thermal cycler), 94°C'de 5 dakika, 35°C'de 5 dakika, 72°C'de 5 dakika olmak üzere toplam 30 siklus ile 94°C'de 30 saniye, 35°C'de 1 dakika, 72°C'de 1 dakika ve 72°C'de 5 dakika şeklinde gerçekleştirildi (15). RAPD-PCR yöntemi ile çoğaltılan amplikonlar, ABI 310 genetic analyzer cihazı ile kapiller elektroforeze tabii tutularak speaker bölge uzunluk polimorfizmlerine göre genotiplendirildi. Sonuçlar Genescan Analysis software, version 2.1 (Applied Biosystems) ile Dice kriterlerine göre değerlendirildi (16).

BULGULAR

Çalışmada kadınların 30-39 (%52.5) yaş grubunda yoğunlaştıkları görüldü (**Tablo 2**)

Amsel-Nuget skorlama ve Ison&Hay kriterlerine göre artmış vajinal pH, gram yayma morfolojisi, KOH testi ve Clue cell varlığı BV tespiti için kriter olarak baz alındı. Çalışmaya dahil edilen kadınların 15 (% 37.5)'inde herhangi bir klinik yakınma olmamasına rağmen yapılan testler sonucunda asemptomatik BV'i işaret eden bulguların olduğu görüldü. Asemptomatik BV'li kadınların 5'inde sadece vajinal

pH'nın arttığı, 4 kadında ise hem artmış vajinal pH hem de KOH testinin pozitif olduğu ve IHK göre de Grade III'de yer aldığı görüldü (**Şekil 1-Tablo 3**).

Tablo 2. Kadınların yaş gruplarına dağılımı

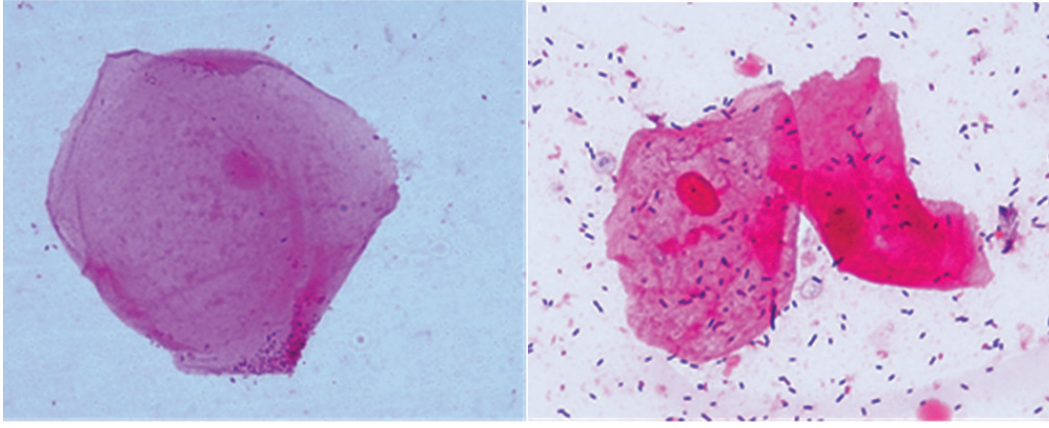
Yaş grupları	Sayı	%
20-29	13	32.5
30-39	21	52.5
40-50	6	15.0
TOPLAM	40	100

Tablo 3. Asemptomatik BV'li kadınların laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları		Olgu	
		Sayı	%
pH değerleri >4.5		5	33.3
KOH +		1	6.7
IHK	GradeII	0	0
	GradeIII	2	13.3
	GradeIV	3	20
IHK + >bir bulgu	GradeIII	4	26.7
Toplam		15	100

Kadınların vajinal ve rektal sürüntü örneklerinden MRS ve Domatesli agar besiyerlerine yapılan inokülasyon sonucu üreyen kolonilerden morfolojik olarak laktobasillere benzer özelliğe sahip olanlar seçildi. Öze yardımı ile alınan örnekler mikroskopik morfolojilerini tespiti için lama yayılarak gram boyama ile boyandı. Gram pozitif basil morfolojisine sahip koloniler oksidaz ve katalaz yönünden test edildi. Oksidaz ve katalaz testleri negatif olan koloniler laktobasil olarak değerlendirildi. Bu kolonilerden MRS agar besiyerlerine pasajlar yapılarak ilk izolasyon şartları ve süresinde inkübasyona bırakıldı. Sonuç olarak vajen kültürlerinden izole edilen 64 suş ile rektum örneklerinden izole edilen 68 suşun laktobasiller ile uygun fenotip özellik gösterdiği tespit edildi. Bu suşların Kristal (BD BBL CRYSTALTM ANR kit) ile yapılan fenotipik biyokimyasal analizleri sonunda ise vajen örneklerinin 59 (%70)'u ile rektal sürüntü örneklerinin 52 (77.5)'sinden izole edilen suşların laktobasil türleri olduğu belirlendi. Vajinal sürüntü örneklerinde en sık izole edilen türün de 14 örnekte tespit edilen *L. gasseri* olduğu, bunu 11 örnek ile *L. acidophilus*'ün izlediği görüldü (**Tablo 4**).

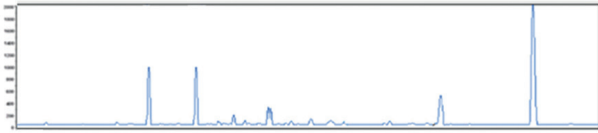
RAPD-PCR genotipik identifikasyon sonucunda; Kristal yöntem ile vajen örneklerinden laktobasil olarak tanımlanan 59 suşun 47'sinin (%79.66), rektal örneklerinden ise 52 suşun 34'ünün (%65.38) laktobasil türü olarak tanımlandığı görüldü. Bununla birlikte en sık izole edilen laktobasil türünün vajende 10 izolat, rektal bölgede 8 izolat ile *L. gasseri* olduğu, bunu vajende 11, rektal bölgede 5 izolat ile *L. casei*'nin izlediği tespit edildi (**Tablo 5, Şekil 2-3**).



Şekil 1. Vajinal sürüntü örneklerinin direk mikroskopik görüntüsü

Tablo 4. Kristal yöntem ile tanımlanan laktobasil türleri ve örneklere dağılımı

Laktobasil türleri	VSÖ	RSÖ
<i>L. gasseri</i>	14	11
<i>L. acidophilus</i>	11	16
<i>L. casei</i>	9	5
<i>L. crispatus</i>	8	5
<i>L. rhamnosus</i>	4	4
<i>L. salivarius</i>	3	1
<i>L. vaginalis</i>	1	1
<i>L. helveticus</i>	2	0
<i>L. iners</i>	2	0
<i>L. jensenii</i>	3	4
<i>L. fermentum</i>	2	5
Toplam	59	52



Şekil 2. ABI310 ile tanımlanan *L. crispatus* RAPD-PCR pikleri



Şekil 3. ABI310 ile tanımlanan *L. gasseri* RAPD-PCR pikleri

Tablo 5. RAPD-PCR ile tanımlanan laktobasil türleri ve örneklere dağılımı

Laktobasil türleri	VSÖ	RSÖ
<i>L. gasseri</i>	10	8
<i>L. casei</i>	8	5
<i>L. crispatus</i>	7	3
<i>L. jensenii</i>	6	4
<i>L. acidophilus</i>	5	10
<i>L. rhamnosus</i>	4	4
<i>L. vaginalis</i>	3	0
<i>L. helveticus</i>	3	0
<i>L. iners</i>	1	0
Toplam	47	34

RAPD-PCR analizi ile sağlıklı 25 kadının hem vajen hem de rektal floralarında en az bir laktobasil türünün bulunduğu görüldü. Kadınların 17'sinde (%68) rektal floralarından tespit edilen bazı laktobasil türlerinin vajen florasında da yer aldığı görüldü. Böylece rektal florada bulunan laktobasil türlerinin komşuluk yoluyla vajen florasına geçebileceği düşünüldü. Kadınların 9'unda (%36) vajende tek bir laktobasil türü tanımlanırken, 1 kadında (%4) 3 farklı laktobasil türü, diğer kadınlarda (%60) ise iki farklı laktobasil türünün yer aldığı da görüldü. RAPD-PCR analizi ile sağlıklı 25 kadında tanımlanan laktobasil türlerinin yaş, izole edildikleri bölge ve Ison&Hay kriterlerine göre dağılımı **Tablo 6'da** gösterildi.

Asemptomatik BV 15 kadının RAPD-PCR analizi sonucunda ise KOH testi pozitif olan bir kadın ile vajen pH'sı

4.5'den büyük olan 2 kadında laktobasil türlerinin vajende kolonize olduğu, ancak rektal sürüntü örneklerde laktobasil türü bulunmadığı görüldü (**Tablo 7**).

Çalışmada bir diğer bulgu ise Kristal yöntem ile fenotipik olarak laktobasil olduğu tespit edilen 111 izolatın sadece 81'i RAPD-PCR ile laktobasil olarak tanımlanması idi. Kristal yöntemi baz alındığında RAPD-PCR'in duyarlılığı % 72.97 oranında olduğu görüldü. Ayrıca Kristal sonuçları ile RAPD-PCR sonuçları arasında diğer türlerin sayısı ve lokalizasyon dağılımları arasında da bazı uyumsuzluklar olduğu görüldü. Kristal yöntem ile *L. salivarius* ve *L. fermentans* olarak tanımlanan izolatların RAPD-PCR'da karşılıklarının olmadığı, yani tanımlanmadıkları görüldü. Bu bağlamda RAPD-PCR'in spesifitesinde güvenilirlik problemi olduğu görüldü.

Tablo 6. Sağlıklı kadınlarda RAPD-PCR ile tanımlanan laktobasil türleri

Yaş	Vajen	Rektal	Kriterler
20-29	<i>L. acidophilus</i>	<i>L. acidophilus</i>	Ib
20-29	<i>L. gasseri, L. casei</i>	<i>L. jensenii</i>	Ib
20-29	<i>L. gasseri, L. crispatus</i>	<i>L. casei, L. jensenii</i>	Iab
20-29	<i>L. acidophilus, L. jensenii</i>	<i>L. acidophilus, L. gasseri</i>	Ib
20-29	<i>L. casei</i>	<i>L. acidophilus</i>	Ib
20-29	<i>L. crispatus, L. casei</i>	<i>L. crispatus, L. casei</i>	Iab
20-29	<i>L. helveticus</i>	<i>L. jensenii</i>	Ib
20-29	<i>L. casei, L. rhamnosus</i>	<i>L. casei, L. acidophilus</i>	Ib
20-29	<i>L. gasseri, L. casei</i>	<i>L. acidophilus, L. gasseri</i>	Ib
30-39	<i>L. gasseri, L. jensenii</i>	<i>L. acidophilus, L. jensenii</i>	Ib
30-39	<i>L. crispatus</i>	<i>L. acidophilus, L. crispatus</i>	Ia
30-39	<i>L. jensenii, L. iners</i>	<i>L. rhamnosus</i>	Ib
30-39	<i>L. gasseri, L. casei, L. rhamnosus</i>	<i>L. gasseri, L. acidophilus</i>	Ib
30-39	<i>L. rhamnosus, L. jensenii</i>	<i>L. rhamnosus</i>	Ib
30-39	<i>L. gasseri, L. helveticus</i>	<i>L. gasseri, L. acidophilus</i>	Ib
30-39	<i>L. gasseri, L. vaginalis</i>	<i>L. gasseri</i>	Ib
30-39	<i>L. crispatus</i>	<i>L. rhamnosus</i>	Ia
30-39	<i>L. casei, L. helveticus</i>	<i>L. casei</i>	Ib
30-39	<i>L. acidophilus</i>	<i>L. gasseri</i>	Ib
30-39	<i>L. vaginalis</i>	<i>L. casei</i>	Ib
30-39	<i>L. jensenii, L. acidophilus</i>	<i>L. acidophilus</i>	Ib
30-39	<i>L. casei, L. rhamnosus</i>	<i>L. casei, L. rhamnosus</i>	Ib
40-50	<i>L. gasseri, L. vaginalis</i>	<i>L. gasseri</i>	Ib
40-50	<i>L. gasseri</i>	<i>L. gasseri</i>	Ib
40-50	<i>L. crispatus</i>	<i>L. crispatus</i>	Ia

Tablo 7. Asemptomatik BV'li kadınlardan izole edilen laktobasil türleri

Yaş grupları	Laktobasil türü	Lab. bulguları
20-29 yaş	<i>L. crispatus</i>	pH >4.5
30-39 yaş	<i>L. gasseri, L. acidophilus</i>	pH >4.5
30-39 yaş	<i>L. jensenii, L. crispatus</i>	KOH

TARTIŞMA

BV tüm dünyada en sık karşılaşılan vajinal yakınmadır. Kötü kokulu vajinal akıntı, kaşıntı, yanma hissi ile karakterize non-enflamatuvar klinik tablodur. BV'nin etyolojisi, sağlıklı vajende görülen koruyucu laktobasillerde azalma buna karşılık çoğu iyi tanımlanmamış anaerob bakterilerde önemli kantitatif artış karakteristiktir (17).

Sağlıklı asemptomatik kadına ait vajinal ve rektal sürüntü örneğini değerlendirdiğimiz ve birden fazla sellektif besiyeri kullandığımız çalışmamızda kadınların 28 (%70)'inde en az bir laktobasil türü izole edildi. Laktobasillerin fenotipik özelliklerine göre tiplendirilmesinde yöntemlerin sensitivite ve spesifitelerindeki düşüklükten kaynaklanan problemler bu bakteriler ile ilgili çalışmaların en önemli handikapıdır. Nitekim bizim çalışmamızda fenotipik karakterlerine göre laktobasillere benzeyen 64'ü vajen kökenli olmak üzere toplam 132 izolatomuz vardı. Kristal yöntemi ile bu suşlardan yine 59'u vajen örneklerine ait olmak üzere 111'inin laktobasil türleri olduğunu ve bunların 11 tür içerisinde dağıldıkları görüldü. Oysa RAPD-PCR ile yaptığımız genotipleme bu 111 suştan sadece 81'inin laktobasil oldukları ve majör 9 tür içerisinde dağıldıkları görüldü. Kadınların her ne kadar tamamını her hangi bir klinik yakınmaya sahip değilse de 15 (% 37.5)'i laboratuvar bulgularına göre asemptomatik BV tanımına giriyordu. Bu kadınlardan sadece 3 (%20)'ünde vajinal floradan laktobasil türleri izole edildi.

RAPD-PCR ile elde edilen sonuçlar baz alındığında; vajen örneklerinden en yüksek oranda izole edilen türün 10 suş ve %35.7'lik oran ile *L. gasseri* olduğu görüldü. Bunu %28.5 ile *L. casei* ve %25 ile *L. crispatus* izledi. Rektal sürüntü örneklerinde ise en sık karşılaşılan laktobasil türü %35.7 ile *L. acidophilus* olup, bunu % 28.6 ile *L. gasseri* ve % 17.8 ile *L. casei*'nin izlediği görüldü. Genel olarak sağlıklı 25 kadının hem vajen hem de rektal floralarında en az bir laktobasil türünün bulunduğu görüldü. Kadınların %68'inde vajen ve rektumda aynı tür laktobasillerin kolonize oldukları tespit edildi. Vajene kolonize olan benzer laktobasil türlerinin rektum kökenli olabileceği kanısına varıldı.

Famularo ve arkadaşları sağlıklı kadınların vajinal florasında *L. acidophilus*, *L. crispatus* ve *L. jensenii*'yi en yaygın vajinal laktobasil türleri olarak tanımlamışlardır (18). Antonio ve arkadaşları çalışmalarında vajende en sık *L. crispatus* (% 31) ardından sırası ile *L. jensenii* (% 23), *L. iners*'in (% 15) takip ettiği, *L. crispatus*'un (% 16) aynı zamanda rektumdan en sık izole edilen Laktobasillus türü olduğu bunu *L. jensenii* (% 10), *L. gasseri*'nin (% 10) takip ettiğini bildirmişlerdir (19). Gustafsson ve ark. pubertal dönemdeki kadınlarda vajende en sık tespit edilen türlerin sırasıyla *L. crispatus*, *L. acidophilus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, rektumda *L. plantarum*, *L. vaginalis*, *L. crispatus*, *L. delbrueckii* olduğu buna karşılık postmenopozal dönemdeki kadınlarda ise vajende en sık *L. gasseri* ve *L. crispatus* olduğu, rektumda ise *L. plantarum*, *L. gasseri* türlerinin daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir (20). Petricevic ve arkadaşları sağlıklı postmenopozal kadınların vajen sme-

arlerinde *L. delbrueckii* baskın olduğunu, hem vajen hem de rektumda *L. casei* türünün baskın olduğunu bildirmişlerdir (21). Çalışmamızda en yaygın görülen laktobasil türlerinin yapılan bu çalışmalarla benzerlik gösterdiği görülmektedir. Bununla birlikte Antonio ve arkadaşları çalışmalarında 58 kadında iki veya daha fazla Laktobasillus türünü tespit etmeleriyle, çalışmamızdaki sürüntü örneklerinde birden fazla türün görülmesiyle benzemektedir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Kılıç ve arkadaşları ABD ve Türkiye'deki kadınlardan izole edilen laktobasiller arasında en yaygın izole edilen türlerin yaklaşık olarak eşit düzeylerde *L. gasseri*, *L. crispatus* ve *L. jensenii* olduğu gösterilmiştir (22). Aslım ve arkadaşı Türk kadınlarının vajinal floralarından izole ettikleri suşlar arasında en yaygın bulunan suşun *L. gasseri* (%21) olduğunu rapor etmişlerdir (23). Ülkemizde yapılan çalışmalar olduğu gibi çalışmamızda da vajinal florada en yaygın suşun *L. gasseri* olması görülmesi ile benzerlik göstermektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda vajinal ve rektal bölgede aynı laktobasil türlerinin bulunması kolonize olan türler arasında komşuluk ilişkisi olabileceği, 15 kadında klinik yakınmaları olmamasına rağmen laboratuvar bulgularına dayanarak vajinal ekosistemlerinin bozuk olduğu ve asemptomatik BV konusunun önemsenmesi gerektiği düşünüldü. Ayrıca Kapililler elektroforez yöntemi ile modifiye edilmiş RAPD-PCR yönteminin laktobasillerin tanı ve identifikasyonunda fenotipik yöntemlerde yaşanan sensitivite ve spesifite problemini ortadan kaldırarak laktobasiller ile ilgili daha geniş gruplarda ve sağlıklı verilerin elde edildiği epidemiyolojik çalışmaların önünü açabilecek bir yöntem olabileceği sonucuna varılmıştır.

Çıkar çatışması ve finansman beyanı

Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve TF2012 YL6 nolu proje olarak Çukurova Üniversitesi Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti

Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Roberto RR, Hassan SS, Gajer P, Tarca A.L, Fadros D.W, Nikita L. et al The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2014; 2:4.
2. Amabebe E. and Anumba D.O.C. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front. Med* 2018; 5:181.
3. Gaspar C, Donders G.G, Oliveira R.P, Queiroz J.A, Tomaz C, Oliveira J.M et al. Bacteriocin production of the probiotic *Lactobacillus acidophilus* KS400. *AMB Expr* 2018; 8:153.
4. Mitchell C, Srinivasan S, Zhan X, Wu M, Reed S, Guthrie K et al. Associations between serum estrogen, vaginal microbiota and vaginal glycogen in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: S827.

5. Smith SB & Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol* 2016; 595: 451.
6. Fosch SE, Ficooseco CA, Macèsin A, Cocucci S, Macias MEFN and Perazzi BE. Contraception: Influence on Vaginal Microbiota and Identification of Vaginal Lactobacilli Using MALDI-TOF MS and 16S rDNA Sequencing. *The Open Microbiology Journal* 2018; 12, 218-229.
7. O'Hanlon DE, Come RA and Moench TR. Vaginal pH measured in vivo: lactobacilli determine pH and lactic acid concentration. *BMC Microbiology* 2019; 19:13.
8. Tachedjian G, O'Hanlon DE & Ravel J. The implausible "in vivo" role of hydrogen peroxide as an antimicrobial factor produced by vaginal microbiota. *Microbiome* 2018; 6: 29.
9. Yen S, Shafer MA, Monacada J, Campbell CJ, Flinn SD, Boyer CB. Bacterial vaginosis in sexually experienced and non-sexually experienced young women entering the military. *Obstet Gynecol* 2003; 102:927-933.
10. Murphy K & Mitchell CM. The interplay of host immunity, environment and the risk of bacterial vaginosis and associated reproductive health outcomes. *J Infect Dis* 2016; 214:29.
11. Bautista CT, Wurapa E, Sateren WB, Morris S, Hollingsworth B, Sanchez JL. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res* 2016; 3: 4.
12. Dols J A.M, Smit Pieter W, Kort Remco, Reid Gregor, Schuren F.H.J, Tempelman H et al. Microarraybased identification of clinically relevant vaginal bacteria in relation to bacterial vaginosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011; 204(4): 305.
13. Onderdonk AB, Delaney ML & Fichorova RN The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29: 223-238.
14. Ison CA, Hay PE. Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect.* 2002; 78(6):413-415.
15. VanDaele S, Vanechoutte M, Boeck K, Knoop C, Malfroot A, Lebecque P et al. Survey of *Pseudomonas aeruginosa* genotypes in colonised cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2006; 28(4):740-747.
16. Baele M, Baele P, Vanechoutte M, Storms V, Butaye P, Devriese LA et al. Application of tRNA intergenic spacer PCR for identification of *Enterococcus* species. *J Clin Microbiol* 2000; 38(11):4201-4207.
17. Veer C, Houdt RV, Dam AV, Vries H, Sylvia Bruisten. Accuracy of a commercial multiplex PCR for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Journal of Medical Microbiology* 2018; 67:1265-1270.
18. Famularo G, Pieluigi M, Coccia R, Mastroiacovo P, Simone C. Microecology, bacterial vaginosis and probiotics: perspectives for bacteriotherapy. *Medical Hypotheses* 2001; 56(4): 421430.
19. Antonio MAD, Rabe LK, Hillier SL. Colonization of the Rectum by *Lactobacillus* Species and Decreased Risk of Bacterial Vaginosis. *JID* 2005;192.
20. Gustafsson RJ, Ahrné S, Jeppsson B, Benoni C, Olsson C, Stjernquist M et al. The *Lactobacillus* flora in vagina and rectum of fertile and postmenopausal healthy Swedish women. *BMC Women's Health* 2011; 11:17.
21. Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ, Sandhofer MJ, Krondorfer I, Kneifel W, H. Kiss. Differences in the vaginal lactobacilli of postmenopausal women and influence of rectal lactobacilli. *Climacteric* 2013; 16:356-361.
22. Kılıç AO, Pavlova SI, Alpay Ş, Kılıç SS, Tao L. Comparative study of vaginal *Lactobacillus* phages isolated from women in the United States and Turkey: Prevalance, morphology, host range and DNA homology. *Clin. Dian. Lab. Immun* 2001; 8:31-39.
23. Aslım B, Kılıç E. Some probiotic properties of vaginal lactobacilli isolated from healthy women. *Jpn. Infect. Dis* 2006; 59: 249-253.

Viral Üst Solunum Yolu İnfeksiyonu Geçiren Çocuklarda C-Reaktif Protein Düzeyinin ve Nötrofil/Lenfosit Oranının Araştırılması

The Investigation of C-Reactive Protein Levels and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Children With Viral Upper Respiratory Tract Infection

Tolga TURAN¹, Alper AKAY², Ahmet KAPAR³, Sema YILMAZ⁴

¹ Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

² Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

³ Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Uşak, Türkiye

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada çocukluk çağı hastalıkları içinde sık görülen viral üst solunum yolu infeksiyonlarında C-reaktif protein düzeyine nötrofil/lenfosit oranının tanıdan anlamlı olup olamayacağını araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma viral üst solunum yolu infeksiyonu tanısı almış 1-18 yaş aralığındaki çocuk hastaların kayıtlarını retrospektif olarak incelenerek yapıldı. Tam kan sayımı sonuçlarından nötrofil ve lenfosit değerleri tespit edildi. CRP referans değeri 5 mg/dL; Nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları 0-1, 1-2, 2-3, 3-4, 4-5 ve >5 olarak alındı. C-reaktif protein ve nötrofil/lenfosit oranı düzeyleri korelasyon analizi yöntemi ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Yaşları bir ay ile 18 yaş arasında değişmekte olan 100 hasta, 52 kız (%52) 48 erkek (%48) kayıt edildi. Kız çocuklarının ortalama yaşı 6,42±0,69, erkek çocuklarının ise 5,52±0,66 olarak saptandı. Ortalama CRP kız çocuklarında 29,1±6,83, erkek çocuklarında 13,52±2,29; NLO değerleri ise kız çocuklarında 3,46±0,63, erkek çocuklarının ise 3,07±0,44 olarak tespit edildi. Kız ve erkek çocuklarda CRP değerinin 5 mg/dL' den yüksek olduğu değer en fazla 5-9 yaş aralığında görüldü. CRP değerlerine göre erkek ve kızlar arasında anlamlı bir ilişki vardı. NLO değerleri ise 1-2, 2-4 ve 10-18 yaş kız ve erkekler arasında anlamlı bir farka sahipti (p<0,001). CRP ve NLO değerleri korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde, zayıf düzeyde anlamlı ilişkili oldukları saptandı (r= 0,263).

Sonuç: Pediatrik yaş grubunda akut üst solunum yolu infeksiyonlarında C-reaktif protein düzeyi ve nötrofil/lenfosit oranı anlamlı derecede artmıştı. Mevcut çalışmada, erken tanı ve tedaviye yardımcı olması adına pratik, ucuz ve kolay bir metod olan C-reaktif protein düzeyi ile nötrofil/lenfosit oranı vurgulandı.

Anahtar Kelimeler: ÜSYE, C-reaktif protein, CRP, Nötrofil/lenfosit oranı

Abstract

Objective: In this study, we aimed to investigate whether C-reactive protein (CRP) level and neutrophil/ lymphocyte (NLO) ratio can be meaningful in the diagnosis of viral upper respiratory tract diseases which are common in pediatric diseases.

Material and Methods: The study was done retrospectively with investigating of files belongs to children aged between onemonth and 18 years old diagnosed with viral upper respiratory tract infection. Neutrophil/ lymphocyte ratio was determined from complete blood count results. C-reactive protein and neutrophil/lymphocyte ratio levels were stated as 5 mg/dL and 0-1, 1-2, 2-3, 3-4, 4-5 and >5, respectively. C-reactive protein and neutrophil/lymphocyte ratio levels were compared by correlation analysis method.

Results: One hundred of patients, 52 girls (52%) and 48 boys (48%), aged between one month and 18 years old were recorded. The mean age of girls and boys were 6,42±0,69 and 5,52±0,66, respectively. While the mean C-reactive protein levels were 29,1±6,83 and 13,52±2,29, the mean neutrophil/lymphocyte ratios were 3,46±0,63 and 3,07±0,44 in girls and boys, respectively. In boys and girls, CRP level higher than 5 mg/dL was seen mostly within the range of 5-9 year old. There was meaningful relationship between girls and boys according to their CRP levels. The difference was statistically significant for NLO levels in children aged 1-2, 2-4 and 10-18 years old (p<0,001). When C-reactive protein and neutrophil/lymphocyte ratio values were evaluated by correlation analysis, they were found to be weakly significant (r= 0,263).

Conclusion: In the pediatric age group, C-reactive protein levels and neutrophil/lymphocyte ratios were high significantly in acute upper respiratory tract infections. In the present study, C-reactive protein and neutrophil/lymphocyte ratio which are practical, cheap and easy method were emphasized in terms of assisting both an early diagnosis and treatment.

Key words: Upper respiratory tract diseases, C-reactive protein, CRP, Neutrophil/ lymphocyte ratio, NLO

Yazışma Adresi: Sema YILMAZ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, İstanbul, Türkiye

Telefon: 0276 221 2121, Mail: semayilmaz@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-3505-3140, 0000-0001-8140-4813, 0000-0003-4186-1336, 0000-0003-4277-3880

Geliş Tarihi: 06.07.2020

Kabul Tarihi: 07.11.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.765333

GİRİŞ

Çocuklarda görülen hastalıkların %75' ini üst solunum yolu infeksiyonları (ÜSYE) oluşturmaktadır. Türkiye' de 0-14 yaş grubunda ölüm nedenleri arasında dokuzuncu sıradadırlar. Bu infeksiyonlar genellikle iyi klinik seyirli olmakla birlikte takip ve tedavileri zamanında ve etkin yapılmadığı takdirde önemli komplikasyonlara yol açabilmektedirler (1). Üst solunum yolu infeksiyonları akut farenjit (tonsillofarenjit), akut larenjit, akut epiglottit, peritonsiller abse ve akut laringotrakeobronşit (krup) olarak sınıflandırılmaktadır. Viral veya bakteriyel, akut ya da kronik olabilir. Çoğunlukla viral etkenler sorumlu olup, ayrıca bakteriyel etkenler de ÜSYE nedeni olmaktadır (2).

Bir infeksiyon ya da inflamasyon belirtici olmasının yanı sıra, çok geniş biyolojik özelliğe ve işleve sahip olan C reaktif protein (CRP) önemli bir parametredir (3-5). Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), tam kan testindeki nötrofil ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplanan ve günümüzde önemi günden güne artan bir göstergedir. NLO genellikle subklinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir. Pek çok çalışmada vurgulandığı gibi nötrofil/lenfosit oranının bazı hastalıklar açısından bir belirteç olabileceği gösterilmiştir (6,7).

Mevcut çalışmamız ile çocuklarda sık görülen üst solunum yolu infeksiyonlarında hem CRP düzeyine hem de nötrofil/lenfosit oranına bakarak bu parametrelerin tanıya ne kadar yön verebileceğini araştırmayı hedefledik. Sonuç olarak, bu çalışmada CRP değerinin ve nötrofil/lenfosit oranının değerlendirilmesiyle elde edilecek verilerin hekimlere ışık tutabileceği, ayrıca bu konuda yapılacak diğer çalışmalara da kaynak oluşturabileceği planlandı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde viral üst solunum yolu infeksiyonu tanısı almış çocuk hastaların bir yıllık kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışma için Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütüldü.

Viral üst solunum yolu infeksiyonu tanısı hem klinik değerlendirme hem de burun mukozasından direk alınan sekresyon örneğinde hızlı antijen testi ile A grubu beta hemolitik Streptokok infeksiyonu dışlanarak; hızlı influenza testi ile doğrulanarak çalışmaya alınan 100 çocuğun tam kan sayımları ile C-reaktif protein (CRP) sonuçları hasta kayıtlarından elde edildi. İlk başvuru anındaki tam kan sayımı sonuçlarından da nötrofil ve lenfosit değerleri tespit edildi. Çalışmaya alınan hastaların tam kan testi sonuçlarından nötrofil sayısı lenfosit sayısına oranlanarak NLO değerleri hesaplandı. Nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları 0-1; 1-2; 2-3; 3-4; 4-5 ve > 5 olarak alındı (8). Ayrıca tüm hastalara ait yaş ve cinsiyet verileri de kayıt edildi. Antimikrobiyal tedavi kullanmış, immün yetmezlik ve kronik hastalık tanısı olan hastalar, verilerine tam olarak ulaşılamayan, konjenital anomalisi, peri-

natal hipoksi öyküsü, metabolik hastalık tanısı almış ve kan transfüzyonu alan hastalar çalışmaya alınmadı. Tam kan sayımını Beckman Coulter LH 780 Gen-S otomatize hematoloji cihazı ile (Beckman Coulter, Miami, FL, USA); serum CRP düzeyleri ise turbidimetrik metoda dayalı Beckman Coulter AU680 cihazı ile (Beckman Coulter, Miami, FL, USA) yapılan ölçümlerden elde edildi.

İstatistiksel Analiz

Statistical Package for Social Sciences for Windows version 17,0 (SPSS, Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama±standart sapma, sayılar ve yüzdelele ifade edildi. Hastaların verilerinin dağılımları Kolmogorov - Smirnov testi ile değerlendirildi. CRP ve NLO Değerlerinin anlamlı düzeyde ilişkili olup olmadığı, ilişkili ise bu ilişkinin şiddeti, korelasyon analizi ile test edildi. CRP ve NLO düzeyleri için her bir yaş grubunda ki cinsiyet arasındaki iki grup karşılaştırılmasında Student T testi kullanıldı. İstatistikî farklılıkları değerlendirebilmek için p<0,05 düzeyi istatistikî yönden anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yaşları bir ay ile 18 yaş arasındaki 100 hasta, 52'si kız (%52) ve 48'i (%48) erkek olarak kayıt edildi. Kız çocuklarının ortalama yaşı 6,42±0,69 yıl, erkek çocuklarının 5,52±0,66 olarak saptandı. Ortalama CRP değerleri kız çocuklarında 29,1±6,83 mg/L, erkek çocuklarında ise 13,52±2,29 mg/L olarak bulundu. Nötrofil/lenfosit oranı ise kız çocuklarında 3,46±0,63, erkek çocuklarının ise 3,07±0,44 olarak tespit edildi (**Tablo 1**). CRP değeri <5 olan 50 hastada, NLO değerleri 5 ve altında olanlar 44 (%88), 5'in üzerinde olanlar 6 (%12); CRP değeri >5 olan hastalarda ise NLO değerleri 5 ve altında olanlar 36 (%72), 5'in üzerinde olanlar 14 (%28) olarak tespit edildi (**Tablo 2**).

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik özellikleri, CRP ve NLO değerleri

	Kız	Erkek	Toplam
N (%)	52 (%52)	48 (%48)	100 (%100)
Yaş (yıl)	6,42±0,69	5,52±0,66	5,99±4,81
CRP (mg/L)	29,1±6,83	13,52±2,29	21,62±3,78
Nötrofil/lenfosit oranı (NLO)	3,46±0,63	3,07±0,44	3,27±3,89

CRP ve NLO değerleri korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde, zayıf düzeyde anlamlı ilişkili oldukları saptandı ($r=0,263$) (**Şekil 1**).

Ortalama NLO değerleri ise, 0-1 yaş kızlarda 1,397±1,4313, erkeklerde 1,749±1,631 olarak saptandı. Aralarında farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,128$). NLO değerleri 1-2 yaş kızlarda ortalama 0,951±0,5328, erkeklerde 1,88±1,5555; 2-4 yaş kızlarda ise 1,831±2,4614, erkeklerde 4,053±1,4111 olarak saptandı. Aynı yaş grubundaki, 1-2 yaş ile 2-4 yaş, kız ve erkek vakalar arasında yapılan

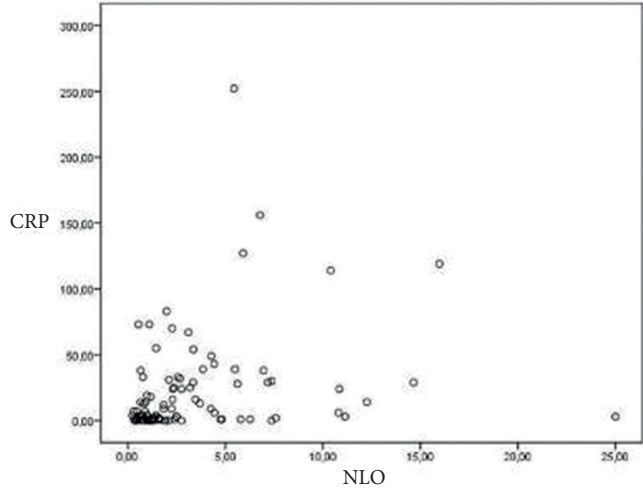
karşılaştırmalarda NLO değerleri aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Ortalama NLO değerleri 5-9 yaş grubu kızlarda $3,883\pm3,3242$, erkeklerde $3,435\pm3,5695$ olarak bulundu. Aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,454$). Diğer 10-17 yaş grubunda ise NLO değeri kızlarda ortalama $5,803\pm6,9181$, erkeklerde $3,950\pm4,1813$ olarak saptanırken bu yaş grubundaki hastaların arasında belirgin fark görüldü ($p<0,001$) (**Tablo 3**).

Aynı yaş grubundaki kız ve erkek vakalar arasında yapılan karşılaştırmalarda CRP değerleri aralarındaki farklılık dört yaş grubunda belirgindi ($p<0,001$). Ortalama CRP değerleri ise, 0-1 yaş kızlarda $7,0\pm10,258$, erkeklerde $10,0\pm12,207$ olarak saptandı.

Bu yaş grubunda CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamazken ($p= 0,128$); 1-2 yaş kızlarda $2,75\pm3,095$ ve erkeklerde $9,6\pm7,765$ olarak bulunan

Tablo 2. CRP ve NLO değerlerinin karşılaştırılması

NLO	CRP (mg/L)		Toplam
	<5	>5	
0 - 1	19 (%38)	10 (%20)	29
1 - 2	18 (%36)	6 (%12)	24
2 - 3	5 (%10)	9 (%18)	14
3 - 4	0 (%0)	7 (%14)	7
4 - 5	2 (%4)	4 (%8)	6
> 5	6 (%12)	14 (%28)	20
Toplam	50	50	100



Şekil 1. CRP ve NLO değerleri korelasyon analizi

Tablo 3. Farklı yaş gruplarına ait NLO değerlerinin cinsiyetlere göre karşılaştırması

Yaş (yıl)	Cins	n	Ortalama	Standart Sapma	p
0-1	Kız	10	1,397	1,4313	0,128
	Erkek	11	1,749	1,6310	
1-2	Kız	4	0,951	0,5328	< 0,001
	Erkek	5	1,880	1,5555	
2-4	Kız	7	1,831	2,4614	< 0,001
	Erkek	6	4,053	1,4110	
5-9	Kız	16	3,883	3,3242	0,454
	Erkek	16	3,435	3,5695	
10-17	Kız	15	5,803	6,9181	< 0,001
	Erkek	10	3,950	4,1813	

Tablo 4. Farklı Yaş Gruplarına Ait CRP Değerlerinin Cinsiyetler Arası Karşılaştırması

Yaş (yıl)	Cins	n	Ortalama	Standart Sapma	p
0-1	Kız	10	7,0	10,257	0,128
	Erkek	11	10,0	12,207	
1-2	Kız	4	2,75	3,095	< 0,001
	Erkek	5	9,6	7,765	
2-4	Kız	7	16,86	19,668	< 0,001
	Erkek	6	27,33	15,552	
5-9	Kız	16	59,88	71,367	0,454
	Erkek	16	17,38	19,714	
10-17	Kız	15	23,73	37,579	< 0,001
	Erkek	10	4,9	9,362	

sonuçlar istatistiksel düzeyde farklıydı ($p < 0,001$). Yine hem 2-4 yaş hem de 5-9 yaş grubu kız ve erkek hastalar arasındaki CRP değerleri belirgin şekilde anlamlıydı ($p < 0,001$). Ayrıca 10-17 yaş grubunda kızlarda ortalama CRP değeri $23,73 \pm 37,579$, erkeklerde ise $4,9 \pm 9,362$ olarak saptandı. Bu değerler arasındaki ilişki istatistiksel olarak farklılık içeriyordu ($p < 0,001$) (**Tablo 4**).

TARTIŞMA

Üst solunum yolu infeksiyonları çocuk yaş grubunda oldukça sık görülmektedir ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Literatüre bakıldığında, üst solunum yolu infeksiyonu, 5-9 yaş grubunda daha sık görülmekte olup, çalışmamızda da en büyük olgu grubunu 5-9 yaş vakalar oluşturmuştur. Pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada akut ÜSYE, erkek olgularda daha sık görülürken (9) çalışmamızda kız ve erkek oranı eşit idi.

Günümüzde klinik pratikte bakteriyel infeksiyon tanısında kullanılabilecek biyobelirteçler oldukça çeşitlidir. En sık kullanılan akut faz reaktanları CRP, lökosit sayısı, trombosit sayısı ve sedimentasyondur (10,11). Özellikle lökosit sayısı bakteriyel infeksiyon tanısında tek başına özgün olmayabilir. CRP düzeyinin de akut infeksiyonlar dışında yanık, travma, otoinflamatuar hastalıklar, kardiyometabolik hastalıklar, hormon replasman tedavisi, obezite, erken dönem böbrek hastalıkları, statin tedavisi, fiziksel aktivite, sigara kullanımı gibi pek çok farklı durumdan etkilendiği bilinmektedir (12-14). Ayrıca bazı durumlarda bu biyobelirteçlerin infeksiyonu belirlemede de özgün olmadığı ve yeni parametrelere ihtiyaç duyulduğu öne sürülmüş olup, prokalsitonin ve IL-6 gibi belirteçlerin kullanımı gündeme gelmiş, ancak pek çok merkezde bunların çalışılmaması ve maliyetlerinin oldukça yüksek olması kullanımlarını sınırlandırmıştır (15,16).

Mevcut çalışma pediatrik yaş grubunda oldukça sık görülen akut üst solunum yolu infeksiyonlarında CRP ve özellikle klinikte daha az tercih edilen nötrofil lenfosit oranının kullanılması hızlı, basit, kolay ulaşılabilir, erken tanı ve tedavide fayda sağlayacak ve sağ kalımı artıracak bir biyobelirteç olarak vurgulanması amacıyla yapılmıştır. CRP bir infeksiyon ya da inflamasyon belirteci olmakla birlikte, pek çok durumda artış gösterdiği de bilinmektedir (14). Biz de çalışmamızda, akut üst solunum yolu infeksiyonu geçiren olguların %50' sinde CRP değerinin laboratuvarın referans değeri olan 5 mg/L' den yüksek olduğunu saptadık. Serum CRP düzeyinde anlamlı artış gözlenmeyen %50' lik grupta, CRP' nin akut infeksiyonlarda üretimindeki artışının ilk 4-7 saatte başlayıp, 36. saatte pik yapmasından dolayı olduğunu düşünmekteyiz. CRP düzeyleri açısından çeşitli bakteriyel infeksiyonlarda kız ve erkek çocuklar karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde fark bulunamamıştır (14). Çalışmamızda ise 0-1 yaş grubu dışındaki tüm gruplarda kız ve erkek çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Çocuklarda yaş ve cinsiyete göre CRP değerlerinin farklı olması bağışık sistemin akut faz reaktanlarına farklı cevap vermesiyle açıklanabilir.

Pek çok çalışmada vurgulandığı gibi nötrofil/lenfosit oranının bazı hastalıklar açısından iyi bir parametre olabileceği

gösterilmiştir (17-20). NLO değeri açısından, çalışmamızda 1-2, 2-4 ve 10-18 yaş gruplarında kız ve erkek açısından istatistikî olarak anlamlı farklılık bulunurken, çalışmanın %53' ünü oluşturan 0-1 ve 5-9 yaş gruplarında ise beklediğimiz üzere NLO değerinin cinsiyetten etkilenmediği görülmüştür. Geçmiş çalışmalara bakıldığında çeşitli infeksiyonlarda araştırılmış olup, NLO seviyeleri belirlenmiştir (21). Her ne kadar değişik infeksiyonlarda farklı NLO değerleri ifade edilse de; çocuklarda yapılan çalışmalar oldukça azdır. Mevcut çalışmada, ÜSYE tanılı çocuklardaki NLO değerinin yaşa göre farklı değerleri rapor edildi. Klinik kullanımı daha yaygın olan ve etkinliği daha kanıtlanmış olan CRP düzeyi ile karşılaştırıldığında, zayıf düzeyde anlamlı ilişkili olduğu saptandı. Özellikle viral ÜSYE tanılı çocuklarda yaşa göre NLO değerlerini inceleyen diğer çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada çocukluk çağındaki akut üst solunum yolu infeksiyonlarında CRP ve NLO değerleri artar hipotezi ile elde edilen sonuçlar benzer doğrultuda bulundu. Ancak bu farkın daha geniş vaka serilerinde doğrulanmaya ihtiyacı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız daha önce yapılmış olan çalışmalar ile kıyaslandığında, NLO' nun pediatrik yaş grubunda akut üst solunum yolu infeksiyonlarında klinik kullanımına yönelik, CRP düzeyi ile karşılaştırılması yöntemi ile yapılmış ilk ve özgün bir çalışmadır.

Mevcut çalışmanın birtakım kısıtlamaları mevcuttur. Çalışmamız öncelikle tek merkezli ve retrospektif bir çalışmadır. Kısıtlı bir vaka grubunda yapılmıştır. Diğer yandan, nötrofil lenfosit oranı pek çok hastalıkta ve vaka grubunda incelenmiş bir biyobelirteç olmasına rağmen, henüz net olarak referans değerleri belirlenmiş değildir.

Sonuç olarak, Pediatrik yaş grubunda akut üst solunum yolu infeksiyonlarında CRP ve NLO düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olduğunu saptadık. Dolayısıyla erken tanı ve tedaviye yardımcı olacak, pratik, ucuz ve kolay ulaşılabilir, sağ kalım üzerine olumlu etkileri olacağını düşündüğümüz NLO değerinin diğer bir bilinen parametre olan CRP ile korelasyon gösteren artışı vurgulanmış oldu. Çalışmamızın pediatrik yaş grubu akut ÜSYE vakalarında hem CRP ve NLO düzeylerini karşılaştıran ilk çalışma olması hem de ileride daha geniş kapsamlı araştırmalara öncülük edebileceğini düşünmekteyiz.

*Bu çalışma, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Doç. Dr. Sema Yılmaz'ın danışmanlığını yaptığı Dr. Tolga Turan'ın "Viral Üst Solunum Yolu İnfeksiyonu Geçiren Çocuklarda C-Reaktif Protein Düzeyinin ve Nötrofil/Lenfosit Oranının Araştırılması" başlıklı tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.

Çıkar çatışması ve finansman beyanı

Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların katkı oranı beyan özeti

Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Set T, Aşvar Ü. Birinci Basamakta Üst Solunum Yolu İnfeksiyonları: Akut Streptokoksik Tonsillofarenjit ve Romatizmal Ateş. *Euras J Fam Med* 2013;2:51-6.
2. Canela LNP, Magalhães-Barbosa MC, Raymundo CE, Carney S, Siqueira MM, Prata-Barbosa A, et al. Viral detection profile in children with severe acute respiratory infection. *Braz J Infect Dis* 2018; 22:402-11. doi: 10.1016/j.bjid.2018.09.001.
3. Abacı A, Öktem MA, Ünal E, Türkmen MA. Utility Of The Serum C - Reactive Protein And Procalcitonin For Detection Of Occult Bacterial Infection In 3-36 Month Old Children. *Journal of Ankara University Faculty of Medicine* 2008; 61:82-9.
4. Verma S, Szmítko PE, Ridker PM. C-reactive protein comes of age. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2: 29-36.
5. Taşar MA, Demir H, Atay G, Arikan Fİ, Dallar YB. Akut Odağı Olmayan Ateşli Çocuklarda İdrar Yolu İnfeksiyonunu Öngörmede C-reaktif Protein, Prokalsitonin, İnterlökin-6 Düzeylerinin Değeri. *J Pediatr Inf* 2014;8:165-70.
6. Dursun A, Ozsoylu S, Akyıldız BN. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be useful markers to predict sepsis in children. *Pak J Med Sci*. 2018; 34:918-22. doi: 10.12669/pjms.344.14547.
7. Han SY, Lee IR, Park SJ, Kim JH, Shin JI. Usefulness of neutrophil-lymphocyte ratio in young children with febrile urinary tract infection. *Korean J Pediatr* 2016; 59:139-44. doi: 10.3345/kjp.2016.59.3.139.
8. Aydın İ, Ağılı M, Aydın FN, Kurt YG, Caycı Tuncer, Taş A, ve ark. Farklı yaş gruplarında Nötrofil/Lenfosit oranı referans aralıkları. *Gülhane Tıp Derg* 2015;57: 414-8. doi: 10.5455/gulhane.166398
9. Aksoy V, Şen V, Tan İ. Toplum Kökenli Pnömoni Tanısı ile Hastaneye Yatırılan Çocukların Değerlendirilmesi. *Arch Pediatr* 2016;1:27-34.
10. Anderson EC, Ingle SM, Muir P, Beck C, Finn A, Leeming JP, Cabral C, et al. Community paediatric respiratory infection surveillance study protocol: a feasibility, prospective inception cohort study. *BMJ Open* 2016; 31;6:e013017. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013017.
11. Loonen AJ, de Jager CP, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, van den Brule AJ. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One* 2014;9:87315.
12. Bekdas M, Goksugur SB, Sarac EG, Erkocoglu M, Demircioglu F. Neutrophil/lymphocyte and C-reactive protein/mean platelet volume ratios in differentiating between viral and bacterial pneumonias and diagnosing early complications in children. *Saudi Med J* 2014;35:442-7.
13. Kaya Z, Küçükcongür A, Vuralı D, Emeksiz HC, Gürsel T. Leukocyte Populations and C-Reactive Protein as Predictors of Bacterial Infections in Febrile Outpatient Children. *Turk J Hematol* 2014;31:4955.
14. Tekin M, Çalışkan MN, Kayak D, Konca Ç. C-reaktif protein bakteriyel infeksiyon tanısında güvenilir bir belirteç midir? *Adıyaman Üni. Sağlık Bilimleri Derg*, 2017;3:475-86.
15. Qu J, L X, Liu Y, Wang X. Evaluation of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6 & serum amyloid A as diagnostic biomarkers of bacterial infection in febrile patients. *Indian J Med Res*. 2015;141:315-21.
16. Wu CW, Wu JY, Chen CK, Huang SL, Hsu SC, Lee MT, Chang SS, et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2015; 23:2863-72. doi: 10.1007/s00520-015-2650-8.
17. Gauchan E, Adhikari S. C-reactive Protein Versus Neutrophil/lymphocyte Ratio in Differentiating Bacterial and Non-bacterial Pneumonia in Children. *J Nepal Health Res Counc* 2016;14:154-8.
18. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer* 2012;107:695-9.
19. Atan D, Apaydın E, Özcan KM, Dere H. New diagnostic indicators in chronic otitis media with effusion: neutrophil to lymphocyte ratio and thrombocyte lymphocyte ratio. *ENT Updates* 2016;6:12-15 doi:10.2399/jmu.2016001007.
20. Mentis AF, Kyprianou MA, Xirogianni A, Kesanopoulos K, Tzanakaki G. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in the differential diagnosis of acute bacterial meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:397-403. doi: 10.1007/s10096-015-2552-1.
21. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017;10:12. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5.

Psephellus pyrrhoblepharus Ekstrelerinin Sitotoksik Aktivitesi

Potential Cytotoxic Activity of *Psephellus pyrrhoblepharus* Extracts

Pelin TAŞTAN¹, Güliz ARMAĞAN², Taner DAĞCI³, Bijen KIVÇAK¹

¹ Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Birçok *Psephellus* ve *Centaurea* türü antipiretik, antiinflamatuvar, diüretik ve sitotoksik gibi önemli farmakolojik aktivitelere sahiptir. Son günlerde kanserde terapötik amaçlar için bitki kaynaklı bileşiklerin kullanımına olan ilgi artmaktadır. Karaciğer kanseri tüm dünyada milyonlarca insanı etkilemektedir. Bu nedenle tedavi için ortaya konan herhangi bir yaklaşım son derece değerlidir. Bu çalışmada, insan karaciğer kanseri hücre (HepG2) kullanılarak *P. pyrrhoblepharus* bitkisinin topraküstü kısımlarından hazırlanmış olan metanol:su (1:1), kloroform ve n-hekzan ekstrelerinin sitotoksik potansiyelinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Endemik bir bitki olan *Psephellus pyrrhoblepharus* (Boiss.) Wagenitz, Elazığ, Türkiye'den toplanarak ekstreler hazırlanmıştır. Ekstreler farklı konsantrasyonlarda (50, 100, 200 µg/ml) farklı zaman noktalarında (6, 12, 24 s) insan karaciğer kanser hücre hatlarına (HepG2) uygulanmış ve 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyumbromit (MTT) metodu kullanılarak hücre canlılığındaki değişim ölçülmüştür.

Bulgular: Sitotoksikite ile ilgili olarak, farklı zaman noktalarında ekstrelerin maruziyetlerinin ardından hücre canlılığının azaldığı gözlenmiştir. Bununla birlikte, en yüksek sitotoksik aktivite, 24 saatte 100 µg/mL konsantrasyondaki kloroform ekstresinde gözlenmiştir (p<0.05). Bitkinin kloroform ekstresi, metanol:su ve n-hekzan ekstreleri ile karşılaştırıldığında 12 saatte 200 µg/ml konsantrasyonda en yüksek sitotoksik etkinliği göstermiştir (p<0.05).

Sonuç: *P. pyrrhoblepharus* ekstrelerinin HepG2 karsinoma hücrelerinde doza ve zamana bağlı bir şekilde sitotoksik etki gösterdiği ileri sürülebilir. Genel olarak elde edilen sonuçlar, toksisite tehlikesi olmadan farklı uygulamalarda kullanılabilir *P. pyrrhoblepharus* ekstrelerinin eşik konsantrasyonları hakkında bilgi sağlamıştır.

Anahtar kelimeler: *Psephellus pyrrhoblepharus*, Sitotoksik aktivite, HepG2, MTT

Abstract

Objective: In *Psephellus* and *Centaurea* genres, various species have important pharmacological activities like antipyretic, anti-inflammatory, diuretic, cytotoxic etc. The interest in use of plant-derived compounds for therapeutic purposes in cancer is increasing day by day. Liver cancer affects millions of people all over the world. So, any therapeutic approach to treat liver cancer is extremely valuable. In this study, it was aimed to evaluate the cytotoxic potential of methanol: water (1: 1), chloroform and n-hexane extracts prepared from the aerial parts of *P. pyrrhoblepharus* plant using human liver cancer cells (HepG2).

Materials and Methods: The endemic plant *Psephellus pyrrhoblepharus* (Boiss.) Wagenitz (*Centaurea pyrrhoblephara*) was collected from Elazığ, Turkey and extracts were prepared. Human liver cancer cell (HepG2) were treated by different concentrations (50, 100, 200 µg/mL) of extracts at different time points (6, 12 and 24 h) and the changes in cell viability were measured by using the 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromide (MTT) assay.

Results: Regarding the cytotoxicity, cell viability was observed to decrease following extract exposures at three different time points. The highest cytotoxic activity was found at 100 µg/mL concentrations of chloroform extract at 24 h (p<0.05). At 12 h, chloroform extract of plant showed the highest cytotoxic activity at 200 µg/mL concentrations when compared to methanol:water and n-hexane extracts.

Conclusion: It can be suggested that extracts of *P. pyrrhoblepharus* show dose-dependent and time-dependent cytotoxic effects in HepG2 carcinoma cells. In general, the results provide information about the threshold concentrations of *P. pyrrhoblepharus* extracts that might be used in different applications without the risk of toxicity.

Keywords: *Psephellus pyrrhoblepharus*, Cytotoxic activity, HepG2, MTT

Yazışma adresi:

Pelin TAŞTAN, Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Telefon: +905339637417, Mail: pelintastan35@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-0913-5369, 0000-0001-6466-2263, 0000-0002-2786-6141, 0000-0001-7645-1930

Geliş Tarihi: 31.08.2020

Kabul Tarihi: 23.12.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.788445

GİRİŞ

Asteraceae familyasında yer alan *Psephellus* ve *Centaurea* cinslerine ait türlerin birçok farmakolojik aktiviteye sahip olduğu yapılmış olan çalışmalarla gösterilmiştir (1-10). Bunlar içerisinde en çok bilinenler antiinflamatuvar, antipiretik, sitotoksik, diüretik, ekspektoran, antidiyabetik ve emmenagog şeklindedir. *Psephellus pyrrhoblepharus* bitkisi, daha önce *Centaurea* generu içerisinde incelenmiş olmakla birlikte morfolojik, anatomik, karyolojik ve palinolojik incelemeler sonucunda *Psephellus* generu içerisine alınmış olan 12 *Centaurea* türünden biri olmuştur. Halk arasında *Psephellus* generu 'tülübaş' adı ile bilinmektedir. Bu bitkinin sinonim isimleri *Aetheopappus pyrrhoblepharus* (Boiss.) Sosn. ve *Centaurea pyrrhoblephara* (Boiss.)'dır. Bu çalışma için Elazığ bölgesinden toplanmış olan *P. pyrrhoblepharus* türü, endemik olup Türkiye'de Orta ve Doğu Karadeniz bölgeleri, Yukarı Kızılırmak bölgesi, YukarıFırat bölgesi ve Erzurum ve Kars bölgelerinde yayılım göstermektedir (11,12). Elazığ yöresinde yapılmış olan etnobotanik çalışmalarda ve kaynaklardan elde edilmiş olan bilgiler ışığında, *Psephellus pyrrhoblepharus* (Boiss.) Wagenitz bitkisinin yöre halkı tarafından 'deli tülübaş' adı ile bilindiği öğrenilmiştir (13). *P. pyrrhoblepharus* bitkisinin geleneksel kullanımına dair herhangi bir çalışma bulunmasa da, aynı cinse ait *Psephellus appendicigerus*, *Psephellus erzincanii* ve *Psephellus karduchorum* bitkilerini de içeren birçok türün yara iyileştirici olarak ve abse tedavisinde kullanıldığı yapılan çalışmalarla desteklenmiştir (10, 14). Bu da, çalışmamızda seçilen bitkinin potansiyel olarak terapötik etkiye sahip olabileme ihtimalini kuvvetlendirmektedir.

Kanser, yaklaşık 14 milyon yeni vaka ve 8 milyon ölümler birlikte morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Türkiye'de ölüm sebepleri arasında iskemik kalp hastalıkları sonrasında 2. sırada yer almaktadır. Karaciğer kanseri tüm dünyada milyonlarca insanı etkileyen önemli bir kanser türüdür. Uluslararası kanser çalışmaları ve istatistikleri üzerine bilgi veren Dünya Sağlık Örgütü kaynaklı Globocan 2012 verilerine göre, dünyada erkeklerde en sık görülen 5. kanser türü olarak gösterilmiştir (15). Son zamanlarda kansere karşı terapötik amaçlar için bitkisel kaynaklı bileşiklerin kullanımına olan ilgi gitgide artmaktadır. Bu sebeple, karaciğer kanserini tedavi etmek için herhangi bir yaklaşımın önemi oldukça büyüktür. Bu çalışmanın amacı, *Psephellus pyrrhoblepharus* (Boiss.) Wagenitz bitkisine ait farklı ekstraktların karaciğer kanseri hücrelerinde doza bağlı yanıtını karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bitkisel Materyal

Psephellus pyrrhoblepharus bitkisi, Elazığ ili Harput ilçesi Buzluk Mağarası kuzey yamaçlarında, kayalıklardan (1500 m kadar yükseklikten) 2016 Mayıs-Haziran aylarında, bitki çiçekli halde iken toplanmıştır. Bitkinin teşhisi Doç.Dr. Uğur Çakılcıoğlu tarafından gerçekleştirilmiştir. Bitkiye ait herbaryum örnekleri ise Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognosi Anabilim Dalı Herbaryumunda 1464 numaralı her-

baryum olarak saklanmaktadır. Bitkinin toprak üstü kısımları safsızlık ve kirliliklerinden arındırılıp küçük parçalara bölünmüş ve kurutulmuştur. Bu kısımlar metanol ile perkol edilmiştir. Seryum sülfat ile ince tabaka kromatografisinde verdiği renklerin kontrolüne göre perkolasyona son verilmiştir. Elde edilen metanol ekstresi metanol:su (1:1) ile muamele edilmiş ve sonrasında sırasıyla n-hekzan ve kloroform ile ekstre edilmiştir. Aynı ayrı düşük vakumda çözücülerinden arındırıldıktan sonra metanol:su, n-hekzan ve kloroform ekstraktlarının eldesi gerçekleştirilmiştir (16,17).

Hücre Kültürü Yöntemi

Bu çalışma için insan hepatoselüler karsinoma hücre hattı HepG2 (ATCC, #CRL-2266) kullanılmıştır. Çalışma süresince hücreler %10 FBS, 2 mM L-glutamin, 100 U/ml penisilin ve streptomisin içeren besi yeri (DMEM) kullanılarak hücre kültür kaplarına ekilip %5 CO₂ ve 37°C'de inkübe edilerek çoğaltılmıştır. Hücreler istenen oranda çoğaldıktan sonra tripsin (%0.25) yardımı ile flasklardan kaldırılarak santrifüj edilmiş, daha sonra 1:1 oranında hücre süspansiyonu ve %0.4 tripan mavisi solüsyonu ile karıştırılmıştır. Neubauer lamına yerleştirilerek 1-2 dakika oda sıcaklığında bekletilerek invert mikroskopta sayılmıştır. Yöntem için gereken hücre sayısını içeren miktarlarda (5x10³ hücre/kuyucuk) 96-kuyucuklu kültür kaplarına ekilmiştir. Üç farklı konsantrasyonda (50, 100, 200 µg/mL) ekstre 6, 12 ve 24 saat olmak üzere üç farklı sürede hücreler ile muamele edilmiştir. Ardından hücre canlılığı analizi yapılmıştır.

Hücre canlılığı analizi

Ekstre uygulamalarının sonunda her bir kuyucuğa 20 mL (3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolium bromid) tetrazolium (MTT) çözeltisi (5 mg/ml, fosfat tamponu içinde) eklenmiştir. Üç saat süre ile %5 CO₂ ve 37°C'ye ayarlanmış inkübatörde inkübe edilmiştir. Hücrelerin üzerinden çözelti uzaklaştırılarak kuyucuklara 100'er µl DMSO eklenmiştir. MTT ile oluşan formazan kristallerini çözmek için 10 dakika 37°C'de %5 CO₂ inkübatöründe bekletilmiştir. Mikroplaka okuyucu (Multiskan Go, Thermo Scientific) ile her bir kuyucuk 570 nm dalga boyunda okutulmuştur. Okunan absorbans değerine göre hücre canlılığı % değişim olarak hesaplanmıştır. Referans dalga boyu olarak 650 nm kullanılmıştır.

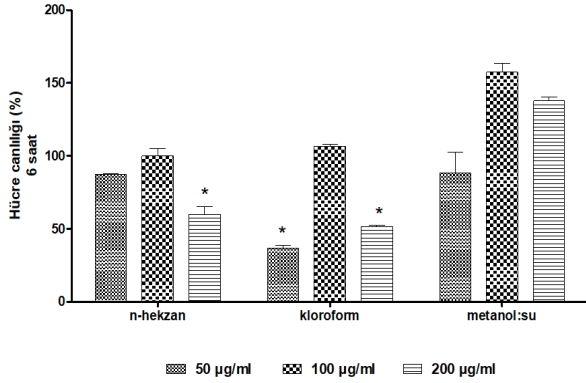
Bu makale, etik kurul kararı alınmasını gerektirecek çalışma içermemektedir

İstatistiksel Analiz

P. pyrrhoblepharus bitkisinden hareketle hazırlanmış olan n-hekzan, kloroform ve metanol:su ekstraktlarını kapsayan deney gruplarında tüm örnekler en az beş kez çalışılmıştır. Sayısal değerlendirmelerde ortalama değerler ve standart sapmalar rapor edilmiştir. Deney grupları arasındaki istatistiksel farklar ANOVA (analysis of variance) yöntemi ile %95 güven aralığında değerlendirilmiş, gruplar arasındaki ilişkiler Tukey's post-hoc yöntemiyle saptanmıştır. Kontrol grubu olarak ekstre ile muamele edilmemiş hücre grupları kullanılmıştır.

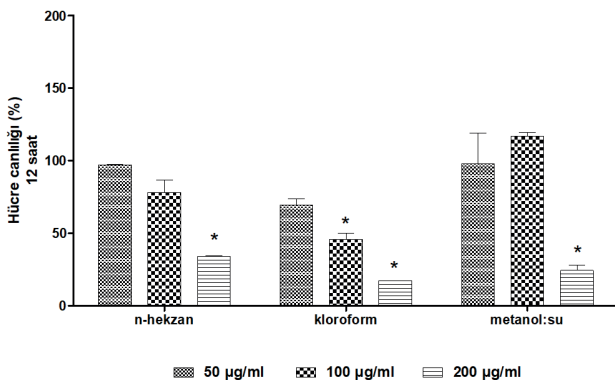
BULGULAR

Hücre proliferasyonu ve sitotoksitenin belirlenmesinde sıklıkla kullanılan tuzlardan biri MTT'dir (18). Hazırlanan ekstrelerin insan karaciğer karsinoma hücre canlılığına etkisini değerlendirmek için söz konusu yöntemden yararlanılmıştır. Farklı solvanlar kullanılarak hazırlanan *Psephellus pyrrhoblepharus* (Boiss.) Wagenitz bitki ekstralarının hücre canlılığındaki değişim üzerine etkileri ölçüldüğünde konsantrasyona ve süreye bağlı olarak yanıtların farklılık gösterdiği gözlenmiştir (Şekil 1-3).



Şekil 1. Altı saat süre ile üç farklı konsantrasyonda (50, 100, 200 µg/mL) uygulanan ekstraların HEPG2 hücrelerinde hücre canlılığı üzerine etkisi. *p<0.05 vs. kontrol grubu

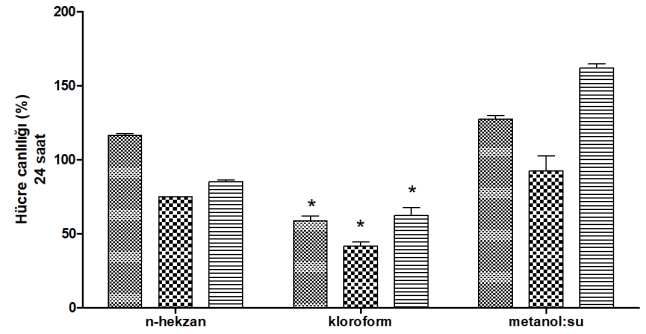
Karaciğer karsinoma hücre hattına altı saatlik uygulamanın ardından, özellikle yüksek konsantrasyondaki n-hekzan ve kloroform ekstraları hücre canlılığını kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde azaltmıştır (p<0.05) (n-hekzan ekstresi (200 µg/mL) % 60.03 ± 7.21; kloroform ekstresi (200 µg/mL) %51.42 ± 1.26). Oniki saatlik uygulama karşılaştırıldığında her üç ekstrenin de doza bağlı olarak hücre canlılığını etkilediği tespit edilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. On iki saat süre ile üç farklı konsantrasyonda (50, 100, 200 µg/mL) uygulanan ekstraların HEPG2 hücrelerinde hücre canlılığı üzerine etkisi. *p<0.05 vs. kontrol grubu

Yirmidört saatlik uygulama sonucunda doza bağlı etkinin ortadan kalktığı fakat diğer taraftan, özellikle kloroform

ekstresinin anlamlı düzeyde ve seçilen konsantrasyonlarda etkin olduğu tespit edilmiştir (p<0.05, Şekil 3).



Şekil 3. Yirmi dört saat süre ile üç farklı konsantrasyonda (50, 100, 200 µg/mL) uygulanan ekstraların HEPG2 hücrelerinde hücre canlılığı üzerine etkisi. *p<0.05 vs. kontrol grubu

En yüksek sitotoksik aktivitenin, 24 saat uygulama sonrası 100 µg/mL konsantrasyondaki kloroform ekstresinde gerçekleştiği görülmektedir (hücre canlılığı kontrol grubu: % 100.09 ± 0.87; kloroform (100 µg/mL) % 39.45 ± 3.43). Artan maruziyet süresine bağlı olarak metanol:su ekstresinin sitotoksik etkinlik gözlenmemiştir. Bununla birlikte, Şekil 2'de görüldüğü üzere bitkinin kloroform ekstresinin, metanol:su ve n-hekzan ekstraları ile karşılaştırıldığında en yüksek sitotoksik etkinliği 12 saatte ve 200 µg/mL konsantrasyonda gösterdiği görülmüştür (%17.13 ± 0.28).

TARTIŞMA

Dünya çapında yaygın olarak uygulanan geleneksel tıp, bitkilerin antitümör, antioksidan ve antimikrobiyal bileşiklerin önemli ve güvenilir bir kaynağı olduğunu göstermektedir. Geleneksel tıpta kullanılan bitkilerin çeşitli biyolojik aktiviteler açısından değerlendirilmesi, biyoaktif bileşenlerin izole edilmesi ve karakterizasyonu yeni ilaç geliştirilmesine öncülük etmektedir. Kanser tedavisi için kullanılan kemoterapötik ilaçların çoğu hücre bölünmesini inhibe ederek ve hızlı bölünen hücreleri seçici olarak hedefleyerek çalışmaktadır. Bununla birlikte, birçok antikanser ajanın yan etkileri ve ajan karşı gelişen direnç ciddi sorunlar haline gelmiştir (19). Bu nedenle, özellikle doğal kaynaklı bileşiklerden kanser tedavisi için güvenli ve daha etkili terapötik ajanlar geliştirme yönünde ihtiyaç gün geçtikçe artmaktadır.

HepG2 hücre hattı kullanılarak başka *Centaurea* türlerinden hareketle hazırlanmış olan ekstraların sitotoksik aktivitelerine ait çalışmalar incelendiğinde, birçok türün de sitotoksik aktivitesinin bulunduğu görülmüştür (20-22). Aynı hücre hattında *P. pyrrhoblepharus* toprak üstü kısımlarından hazırlanmış olan ekstralarının sitotoksik aktiviteleri karşılaştırıldığında, en yüksek aktiviteyi kloroform ekstresinin gösterdiği tespit edilmiştir.

Gerçekleştirmiş olduğumuz bu çalışma sonucunda *P. pyrrhoblepharus* ekstralarının HepG2 karsinoma hücrelerinde

doza ve zamana bağlı bir şekilde sitotoksik etki gösterdiği kanıtlanmıştır. Elde edilen sonuçlar, toksisite tehlikesi olmadan farklı uygulamalarda kullanılabilir üç ayrı *P. pyrrhoblepharus* ekstresinin eşik konsantrasyonları hakkında bilgi edinmemizi sağlamıştır. Her bir ekstre için; artan konsantrasyonun azalan hücre canlılığı ile ilişkisi 24 saatten daha kısa süreli uygulamalarda geçerli olmuştur. Özellikle hücrenin ekstreyle maruziyet süresinin sitotoksik etkilerin görülmesi açısından önemli olduğu dikkat çekmektedir. Ayrıca bu çalışma, *P. pyrrhoblepharus* ekstresinin HepG2 karsinoma hücrelerine karşı sitotoksik olduğunu ilk defa göstermiş olması bakımından da önem taşımaktadır. Bununla birlikte, bu ekstrelerin ve ihtiva ettikleri bileşiklerin tam potansiyelini anlamak için daha fazla in vitro ve in vivo çalışmaya ihtiyaç vardır.

P. pyrrhoblepharus bitkisi ekstresinin hücre canlılığındaki değişim üzerine etkilerinin ölçülmesi sonucunda, konsantrasyona ve süreye bağlı olarak yanıtların farklılık gösterdiği gözlenmiştir. 6 saatlik, 12 saatlik ve 24 saatlik her bir uygulama sonucunda belirlenen konsantrasyonlarda HepG2 hücre hattına karşı en yüksek sitotoksik aktiviteyi kloroform ekstresinin gösterdiği tespit edilmiştir. Bu durum da, seçilen bitkinin sitotoksik aktiviteye sahip olduğunu destekleyen bir deney sonucu olmuştur.

Yine tarafımızdan yapılmış başka bir çalışmada, nöroblastoma hücre hattı üzerinde *P. pyrrhoblepharus* kloroform, n-hekzan ve metanol:su ekstresinin seçilen konsantrasyonlarında toksik olmadığı tespit edilmiştir (23). Söz konusu çalışma *P. pyrrhoblepharus* bitkisinin beyin hücrelerinde nöroprotektif ve antioksidan potansiyelini destekler niteliktedir. Çalışmamız; seçilen bitki ile HepG2 hücre hattı kullanılarak yapılmış ilk çalışma olarak literature önemli bir katkı sağlamanın yanı sıra bitkilerle yapılan çalışmalarda farklı kanser tiplerinde farklı yanıtların saptanabileceğini göstermektedir.

Teşekkür

Bu çalışmada imkanlarından faydalanılan Ege Üniversitesi Farmasötik Bilimler Araştırma Laboratuvarı (FABAL)'na teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması Beyanı

Söz konusu çalışmada yer alan yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti

Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Aktümsek A, Zengin G, Guler GO, Cakmak YS, Duran A. Antioxidant potentials and anticholinesterase activities of methanolic and aqueous extracts of three endemic *Centaurea L.* species. *Food Chem Toxicol.* 2013; 55: 290-6.
2. Erel SB, Demirci B, Demir S, Karaalp C, Hüsnü Can Baser K. Composition of the essential oils of *Centaurea aphrodisia*, *C. polyclada*, *C. athoa*, *C. hyalolepis* and *C. iberica*. *J Essent Oil Res.* 2013; 25(2): 79-84.
3. Bakr RO, Mohamed SA, Ayoub N. PHENOLIC PROFILE OF *Centaurea aegyptiaca L.* growing in Egypt and its cytotoxic and antiviral activities. *African J Tradit Complement Altern Med* 2016; 13(6): 135-43.
4. Radan M, Carev I, Tesevic V, Politeo O, Culic VC. Qualitative HPLC-DAD/ESI-TOF-MS Analysis, Cytotoxic, and Apoptotic Effects of Croatian Endemic *Centaurea ragusina L.* Aqueous Extracts. *Chem Biodivers* 2017; 14(9).
5. Pirvu L, Dragomir C, Schiopu S, Mihul SC. Vegetal extracts with gastroprotective activity. Part. I. extracts obtained from *Centaurea cyanus L.* raw material. *Rom Biotechnol Lett.* 2012; 17(2): 7169-76.
6. Aktümsek A, Zengin G, Guler GO, Cakmak YS, Duran A. Antioxidant potentials and anticholinesterase activities of methanolic and aqueous extracts of three endemic *Centaurea L.* species. *Food Chem Toxicol* 2013;55:290-6.
7. Pollock JL, Kogan LA, Thorpe AS, Holben WE. (±)-Catechin, A Root Exudate of the Invasive *Centaurea stoebe* Lam. (Spotted Knapweed) Exhibits Bacteriostatic Activity Against Multiple Soil Bacterial Populations. *J Chem Ecol* 2011;37(9):1044-53.
8. Gülcemal D, Alankuş-Çalışkan Ö, Karaalp C, Örs AU, Ballar P, Bedir E. Phenolic Glycosides with antiproteasomal activity from *Centaurea urvillei DC.* subsp. *urvillei*. *Carbohydr Res* 2010;345(17):2529-33.
9. Csupor D, Widowitz U, Blazsö G, Laczkö-Zöld E, Tatsimo JSN, Balogh Á, et al. Anti-inflammatory activities of eleven *centaurea* species occurring in the carpathian basin. *Phyther Res* 2013; 27(4).
10. Dalar A, Konczak I. Botanicals from Eastern Anatolia Region of Turkey: Antioxidant capacity and phenolic constituents of endemic herbal medicines. *J Herb Med.* 2012; 2(4): 126-35.
11. Negaresh K, Khoshroo SMR, Karamian R, Joharchi MR. A revision of *Rhaponticoides* (Asteraceae, Cardueae-Centaureinae) from Iran. *Phytotaxa* 2015; 213(2): 87.
12. Bona M. An Overview to *Centaurea s.l.* (Asteraceae) Based on Herbarium Specimens of ISTE. *J. Fac. Pharm. Istanbul* 2013; 43(2): 121-37.
13. Güner A, Aslan S, Ekim T, Vural M, Babaç M. Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler). Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını. İstanbul; 2012.
14. Sagiroglu M. An ethnobotanical survey from Hayrat (Trabzon) and Kalkandere (Rize/Turkey). *Biol Divers Conserv.* 2012; 5(1): 31-43.
15. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence, Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1545-1602.
16. Ashraf A, Sarfraz RA, Rashid MA, Shahid M. Antioxidant, antimicrobial, antitumor, and cytotoxic activities of an important medicinal plant (*Euphorbia royleana*) from Pakistan. *J Food Drug Anal* 2015; 13: 109-15.
17. Rashid MA, Akhtar MN, Ashraf A, Nazir S, Ijaz A, Omar NA, Noor S, Basit A, Tareen RB. Chemical composition and antioxidant, antimicrobial and haemolytic activities of *Crambe cordifolia* roots. *Framacia* 2018; 66(1): 165-71.
18. Karikas GA. Anticancer and chemopreventing natural products: some biochemical and therapeutic aspects. *Journal of BUON: official journal of the Balkan Union of Oncology* 2010;15(4):627-638.
19. Sonis ST. Oral mucositis. *Anticancer Drugs* 2011;22:607-12.
20. Sekerler T, Sen A, Bitis L, Sener A. Anticancer, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Chloroform Extracts from Some *Centaurea* Species. *Proceedings* 2018; 2: 1542.

21. Sary HG, Singab ANB, Orabi KY. New Cytotoxic Guaianolides from *Centaurea aegyptiaca*. *Natural Product Communications* 2016; 11(6): 711-14.
22. Manukyan A, Lumlerdkij N, Heinrich M. Caucasian endemic medicinal and nutraceutical plants: in-vitro antioxidant and cytotoxic activities and bioactive compounds. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2019; 71(7): 1152-61.
23. Tastan P, Armagan G, Dagci T, Kivcak B. Evaluation of cell protection by *Psephellus pyrrhoblepharus* (Boiss.) Wagenitz extracts in MPP⁺-induced dopaminergic cell damage. *Drug and Chemical Toxicology* 2019. Sep 2:1-7.

Hindistan Cevizi Yağının Travmatik Beyin Hasarı Olan Farelerde Nöroprotektif Etkisi

The neuroprotective effect of Coconut Oil in mice with Traumatic Brain Injury

Seyda CANKAYA¹, Mehmet Yalcin GUNAL², Mustafa Caglar BEKER^{3,4}, Ahmet Burak CAGLAYAN^{3,4},
Ekrem Musa OZDEMİR⁴, Ozlem SAATÇİ⁵, Baris CANKAYA⁶, Burak YULUG^{1,4}

¹Alaaddin Keykubat University Medical School, Department of Neurology, Alanya, Turkey

²Alaaddin Keykubat University Medical School, Department of Physiology, Alanya, Turkey

³Medipol University Medical School, Department of Physiology, Istanbul, Turkey

⁴Medipol University, Regenerative and Restorative Medicine Research Center, Istanbul, Turkey

⁵Istanbul Sancaktepe Teaching Hospital, Department of Otolaryngology, Istanbul, Turkey

⁶Marmara University, Pendik Education and Research Hospital, Department of Anaesthesiology, Istanbul, Turkey

Amaç: Bu çalışmada hindistan cevizi yağının travmatik beyin hasarı olan farelerde olası nöroprotektif etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma grubunda yer alan 10 adet erkek fare (C57BL/6), kontrol (n=5) ve hindistan cevizi yağı uygulanan gruba (n=5) rastgele ayrıldı. Bir hafta boyunca kontrol grubuna 250 µl salin, diğer gruba gruba 10 mg / kg/oral hindistan cevizi yağı verildi. Farelere 7. gün cold brain injury modeli uygulandı. Beyindeki enfarktüs volümü ve ödem, travmadan 24 saat sonra değerlendirildi.

Bulgular: Hindistancevizi yağı uygulanan grupta, enfarktüs volümü ve beyin ödeminin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı.

Sonuç: Bulgularımız, hindistancevizi yağının farelerde travmatik beyin hasarı sonrası hasarlı nöronlar üzerinde potansiyel bir nöroprotektif etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Beyin hasarı, Hindistan cevizi yağı, Nöroproteksiyon

Objective: This study aimed to evaluate the possible neuroprotective effect of coconut oil in mice with traumatic brain injury.

Material and Methods: Ten adult male mice (C57BL/6) were randomly assigned into the control (n=5) and coconut oil administered group (n=5). The control group was received 250 µl saline/day and coconut oil was administered 10 mg/kg/day per os to the coconut oil group for a week. Brain cold injury model was produced on seventh day. 24 hours after the injury, infarction and oedema volume in the brain was measured in two groups.

Results: The coconut oil group mice were found to exhibit lower brain infarct volume and edema than the control group mice.

Conclusion: Our findings indicated that coconut oil has a potential neuroprotective effect on damaged neurons after traumatic brain injury in mice.

Key Words: Brain injury, Coconut oil, Neuroprotection

Yazışma Adresi: Seyda ÇANKAYA, Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, Alanya, Türkiye

Telefon: 05374777407, Mail: cankayaseyda@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-5309-0351, 0000-0001-7702-2441, 0000-0002-9476-8488, 0000-0002-6242-3709, 0000-0001-9416-7757, 0000-0002-3372-9514, 0000-0003-1635-413X, 0000-0002-9704-6173

Geliş Tarihi: 04.01.2021

Kabul Tarihi: 09.02.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.853830

INTRODUCTION

Traumatic brain injury (TBI) is the common cause of mortality and morbidity leading to high financial costs worldwide. Unfortunately, there is no actual proven treatment for TBI. The main reason for this limitation is that central nervous system (CNS) has a limited capacity to regenerate. This is partly due that neurons have limited primary energy sources, such as glucose to overcome the injury state and initiate the neuro-regenerative response.

Coconut Oil (CoOil) is a well-known agent to increase the production of ketone bodies which are alternative energy sources for the brain(1, 2). Unlike many other dietary fats that contain high level long-chain fatty acids, CoOil includes medium-chain fatty acids (MCEFA) which are well absorbed and easily converted by the liver to energy-providing ketone bodies(1, 3, 4). The main advantage of ketone bodies in this context is their availability as an internal energy source for mitochondria(5) which does not require to be absorbed from the circulation, and thus not blocked by the selectively permeable structure of brain blood barrier (BBB). TBI has a heterogeneous process and contains many critical steps which are overlapping with those of many other traumatic and neurodegenerative diseases (i.e. stroke, Alzheimer's disease) including direct tissue damage (i.e., vasogenic oedema) and indirect series of events (i.e., inflammation, anoxic neuronal cell depolarization, excitotoxic neuronal cell death and cytotoxic oedema formation)(6). Additionally, the anaerobic phase of TBI is associated with lactic acid accumulation due to impaired cellular energy states which is a challenge for effective neuroprotective treatment in humans with TBI (7). To overcome this hurdle, considerable research has focused on secondary injury mechanisms to develop neuroprotective treatment strategies. However, despite many promising pre-clinical studies, more than 30 phase III prospective clinical trials have failed to show any significance in their primary end point (8-10). However, in fact, there have been no clinical study that focused on the bioenergetic mechanisms in TBI making it logical to assume that treatment options that do not target bioenergetic mechanisms might be responsible for failed clinical study results in brain trauma patients. Consistently, several studies have suggested that TBI and other traumatic neurodegenerative diseases might include some major bioenergetic deficiencies (11). Additionally, there are pieces of evidence suggesting the role of repetitive brain trauma as a significant risk factor for the development of Alzheimer Disease (AD)(12). In this context, several preclinical and clinical studies have demonstrated that cortical glucose metabolism has been severely disturbed after brain trauma (13, 14). However, the bioenergetic role of ketone bodies has been recently confirmed by cultures co-treated with CoOil and amyloid- β (A β) peptide (15, 16). Overall, these studies have indicated that CoOil can have a great impact on neuronal survival by decreasing the A β secretion via modulating

various secondary intracellular messengers, such as ADP-Ribosylation Factor 1 (ARF1) (17). Because CoOil has been found neuroprotective in various in-vivo and in-vitro models of AD(1, 16, 18), we aimed to assess the brain protective effect of CoOil in a brain trauma model. Based on the anti-inflammatory, pro-cognitive and bioenergetic role of CoOil, we further hypothesized that CoOil could exert a multifaceted brain protective effect in the TBI pathophysiology. From the clinical point of view, it can be assumed that ketone bodies might be a novel treatment option for people who are exposed to TBI with their potency to provide alternative energy sources for the injured brain. Following studies have also confirmed that CoOil exerted significant inhibitory effects on inflammation which is an essential step in TBI pathophysiology.

MATERIAL and METHODS

Ethical approval

All applicable international, national and/ or institutional guidelines for the care and use of animals were followed. The study was approved by the Istanbul Medipol University Medical School Ethical Committee (approval number: 38828770-604.01.01-E.58829).

Animals

The study was performed at Meditam Research Laboratories of Istanbul Medipol University.

Ten male mice (C57BL/ 6 mice, 8–10 weeks old, weighing 25-30 g) were used for the study. The animals were maintained under a constant 12:12-h light-darkness regimen (with the lights on daily at 7.00 a. m.) and with ad libitum access to food and water. The mice were housed separately in cages after the operation.

Coconut oil treatment and experimental groups

A total of ten mice were randomly divided into two groups (n=5 per group), namely the control and CoOil treatment groups which were treated with 250 μ l saline and 10 ml kg BW CoOil per os (p.o), respectively along a week of 7 days. As by previous literature, we have chosen the neuroprotective dose of coconut oil as 10 mg/kg which is equal to human doses (19, 20).

Cold injury

The brain injury was performed as previously described for a cryogenic trauma model(21, 22). All the mice were anesthetized with intraperitoneally (i.p.) ketamine (60 mg/ kg) and xylazine (6 mg/ kg) and fixed in the stereotaxic device. A parietal craniotomy (3 mm diameter, 2.5 mm lateral, 2.5 mm posterior to the bregma) was done using a dental drill. The cold injury was performed using a liquid nitrogen-cooled copper probe (tip diameter 2.5 mm), which was placed on the dura for 60 s and then removed. After that, the scalp was sutured. The rectal temperature was continuously monitored and kept between 36.5 and 37°C with a homeothermic blanket during the procedure. The animals were then taken to the feeding room and the experimenters waited for the animals

to recover during the following 24 h post-trauma. At the end of this 24 h, the animals were anaesthetized again with high doses of i.p. xylazine (20 mg/ kg) and ketamine (100 mg/ kg). The mice were sacrificed, and their brains were dissected and put on dry ice. Coronal 18 μm -thick brain sections were taken from the frozen brain tissue for histopathological and protein analyses.

Cresyl violet staining

The sections were dried at room temperature for 30 min to remove the moisture, followed by fixation in a 4% paraformaldehyde solution for 7 min. After washing with distilled water, the sections were placed in a glass chamber containing phosphate-buffered saline (PBS) with subsequent shaking of the samples for 5 min at 140 rpm. Then, cresyl violet dye was applied to the sections for 15 min on a shaker with 80 rpm. After staining, the sections were rinsed three times with distilled water and they were dipped into four chambers containing sequentially increasing concentrations of ethanol (70%, 90%, 95% and 100%) for 20 s in each chamber. Finally, xylene was applied to the sections for 3 min at room temperature and the mounting medium was placed onto each slide (23).

Analysis of brain injury

Coronal brain sections from equidistant brain levels, 0.5 mm apart, were stained with cresyl violet staining according to a standard protocol(24).On the sections, the border between the injured and non-injured areas was outlined using an image analysis system (Image J; NIH, Bethesda, MD, USA) and the area of the injury was assessed by subtracting the area of the non-injured ipsilateral hemisphere from that on the contralateral side. The volume of the injury was calculated by integration of these lesion areas. Odema was calculated as the volume difference between the ischaemic and the non-ischaemic hemisphere and expressed as a percentage of the intact hemisphere(25).

Statistical analysis

For statistical data comparisons, a standard software package SPSS 18 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used. The differences between groups were analysed with independent t-test. All the values are given as mean \pm SD with N values indicating the number of animals analysed. $p < 0.05$ is considered significant.

RESULTS

Infarct Volume and Brain Swelling

To analyse the effects of CoOil on TBI, the damaged volume was measured. In vehicle-treated animals, reproducible brain infarcts were observed after 24 h as described by our previous literature (12). In the control-group (Group 1), the infarct volume (**Figure 1**) was measured as $33 \pm 8.5 \text{ mm}^3$ versus $23 \pm 9.1 \text{ mm}^3$ (mean \pm SD; $p < 0.05$) in coconut oil applied group (Group 2). When the alterations of brain swelling were analysed, a reduction was found in Group II (**Figure 2**, 87%; $p < 0.05$). Shortly, these alterations of brain swelling and infarct were statistically significantly different between the groups.

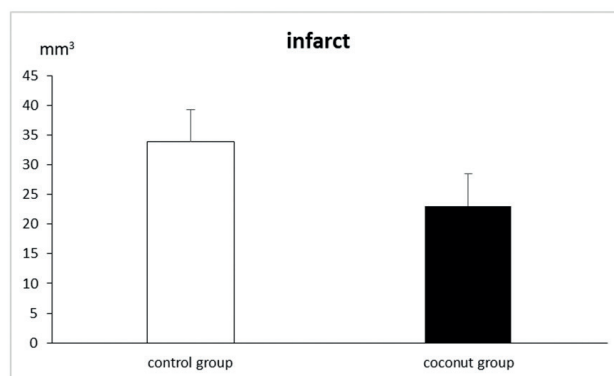


Figure 1. Infarct volume is lower in CoOil administered mice than in the control group 24 h after brain injury ($p < 0.05$).

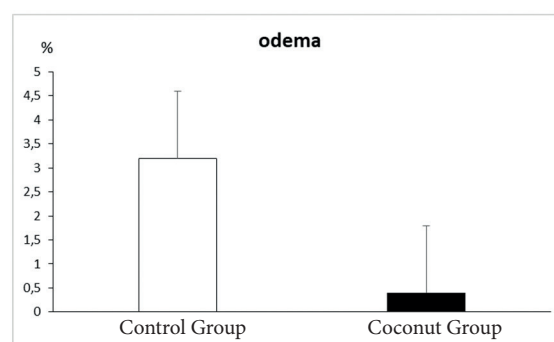


Figure 2. CoOil administered mice showing decreased brain swelling compared to the control group, 24 h after brain injury ($p < 0.05$). Distance bar = 2 mm, Group I: Control group; Group II: CoOil administered group

DISCUSSION

Despite the warnings of American Heart Association (AHA) (26) and the United States Department of Agriculture (USDA) (27) to consume CoOil due to increased cardiovascular system (CVS) side effects, there are rapidly replicating evidence showing that CoOil does not increase CVS side effects, suggesting further that it can be safely used in patients with neurodegenerative diseases (28, 29). Several studies further supported this recommendation by showing that CoOil might even slow the progression rate of PD and AD (30, 31). In investigating the neuroprotective effect of CoOil on the injured brain in mice, we have found that CoOil reduced significantly the infarct and oedema volume. Despite many complex and interactive pathways involved in TBI, we have observed that 10 mg/kg CoOil sufficiently reduced infarct and oedema volumes, suggesting that in addition to major cascades (i.e., neuroinflammatory and oxidative), bioenergetic deficiencies, might play also an essential role in the pathophysiology of TBI. These results along with our current findings might strongly suggest that CoOil could play an important role in providing bioenergetic support by enhancing the utility of ketone bodies in TBI. Further, it is not

unreasonable to assume that the dosage applied in our study was sufficient to provide sustainable energy for inducing the repairing process after TBI. Our present results might also be relevant as they provide further evidence for the therapeutic role of CoOil in TBI-related dementia which is characterized with neuroinflammation, amyloid deposition and bioenergetic failures (32). In this regard, many studies have found that TBI might initiate multiple degenerative mechanisms, such as increased amyloid beta aggregation, leading to diffuse axonal injury (DAI) which is associated with increased risk of AD (33-36). Although our findings contribute to the literature in several ways, this study has some limitations that should be addressed. First, a long-term evaluation instead of a "snap-shot" histological analysis at post-injury 24 hours, could increase the power of the present study. Second, our sample size was small, and further investigation using more animals are necessary.

It should be noted, despite the small sample size we were able to show statistically significant differences between the groups regarding infarct and oedema volumes that support the potential neuroprotective role of CoOil in TBI-related dementia. Taken together, although some limitations, our study is the first study that tested the neuroprotective role of CoOil in TBI, and opens a new translational window for a new understanding the underlying bioenergetic and inflammatory mechanisms of the neuroprotective effect of CoOil in TBI.

Conflict of Interest and Financial Status

The authors declare that there is no conflict of interest to declare. The author(s) received no specific funding for this work

Research Contribution Rate Statement Summary

The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

- Fernando WMADB, Martins IJ, Goozee K, Brennan CS, Jayasena V, Martins RN. The role of dietary coconut for the prevention and treatment of Alzheimer's disease: potential mechanisms of action. *Br J Nutr.* 2015;114(1):1-14.
- Richer AC. Functional medicine approach to traumatic brain injury. *Medical acupuncture.* 2017;29(4):206-14.
- Ghani NAA, Channip AA, Chok Hwee Hwa P, Ja'afar F, Yasin HM, Usman A. Physicochemical properties, antioxidant capacities, and metal contents of virgin coconut oil produced by wet and dry processes. *Food Sci Nutr.* 2018;6(5):1298-306. (doi: 10.1002/fsn3.671).
- Ockner RK, Manning JA, Poppenhausen RB, Ho WK. A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium, and other tissues. *Science.* 1972;177(4043):56-8.
- Sato K, Kashiwaya Y, Keon C, Tsuchiya N, King MT, Radda GK et al. Insulin, ketone bodies, and mitochondrial energy transduction. *The FASEB Journal.* 1995;9(8):651-8.
- Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth.* 2007;99(1):4-9. (doi: 10.1093/bja/aem131).
- Jha MK, Morrison BM. Glia-neuron energy metabolism in health and diseases: new insights into the role of nervous system metabolic transporters. *Experimental neurology.* 2018;309:23-31.
- Narayan RK, Michel ME, Ansell B, Baethmann A, Biegion A, Bracken MB et al. Clinical trials in head injury. *J Neurotrauma.* 2002;19(5):503-57. (doi: 10.1089/089771502753754037).
- Schouten JW. Neuroprotection in traumatic brain injury: a complex struggle against the biology of nature. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13(2):134-42. (doi: 10.1097/MCC.0b013e-3280895d5c).
- Maas AI, Roozenbeek B, Manley GT. Clinical trials in traumatic brain injury: past experience and current developments. *Neurotherapeutics.* 2010;7(1):115-26. (doi: 10.1016/j.nurt.2009.10.022).
- McKee AC, Daneshvar DH. The neuropathology of traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol.* 127: Elsevier; 2015. p. 45-66.
- Ramos-Cejudo J, Wisniewski T, Marmar C, Zetterberg H, Blennow K, de Leon MJ et al. Traumatic brain injury and Alzheimer's disease: the cerebrovascular link. *EBioMedicine.* 2018;28:21-30.
- Mahar M, Cavalli V. Intrinsic mechanisms of neuronal axon regeneration. *Nature Reviews Neuroscience.* 2018;19(6):323-37.
- Berry M, Ahmed Z, Morgan-Warren P, Fulton D, Logan A. Prospects for mTOR-mediated functional repair after central nervous system trauma. *Neurobiology of disease.* 2016;85:99-110.
- Nafar F, Clarke J, Mearow K. Coconut oil protects cortical neurons from amyloid beta toxicity by enhancing signaling of cell survival pathways. *Neurochemistry international.* 2017;105:64-79.
- Nafar F, Mearow KM. Coconut oil attenuates the effects of amyloid- β on cortical neurons in vitro. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2014;39(2):233-7.
- Bansal A, Kirschner M, Zu L, Cai D, Zhang L. Coconut oil decreases expression of amyloid precursor protein (APP) and secretion of amyloid peptides through inhibition of ADP-ribosylation factor 1 (ARF1). *Brain research.* 2019;1704:78-84.
- Nafar F, Clarke JP, Mearow KM. Coconut oil protects cortical neurons from amyloid beta toxicity by enhancing signaling of cell survival pathways. *Neurochem Int.* 2017;105:64-79. (doi: 10.1016/j.neuint.2017.01.008).
- Rahim NS, Lim SM, Mani V, Abdul Majeed AB, Ramasamy K. Enhanced memory in Wistar rats by virgin coconut oil is associated with increased antioxidative, cholinergic activities and reduced oxidative stress. *Pharm Biol.* 2017;55(1):825-32.
- Yeap SK, Beh BK, Ali NM, Yusof HM, Ho WY, Koh SP et al. Antistress and antioxidant effects of virgin coconut oil in vivo. *Exp Ther Med.* 2015;9(1):39-42. (doi: 10.3892/etm.2014.2045).
- Hermann DM, Kilic E, Kugler S, Isenmann S, Bahr M. Adenovirus-mediated glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) expression protects against subsequent cortical cold injury in rats. *Neurobiol Dis.* 2001;8(6):964-73. (doi: 10.1006/nbdi.2001.0448).
- Keskin I, Gunal MY, Ayturk N, Kilic U, Ozansoy M, Kilic E. Dose-dependent neuroprotective effect of enoxaparin on cold-induced traumatic brain injury. *Neural Regen Res.* 2017;12(5):761-4. (doi: 10.4103/1673-5374.206646).
- Qu Y, Van der Gucht E, Massie A, Vandenbussche E, Vandensande F, Arckens L. In vivo microdialysis in the visual cortex of awake cat. III: histological verification. *Brain Res Brain Res Protoc.* 2001;7(1):52-60. (doi: 10.1016/s1385-299x(00)00062-3).
- Alvarez-Buylla A, Vicario DS. Simple microcomputer system for mapping tissue sections with the light microscope. *J*

- Neurosci Methods. 1988;25(2):165-73. (doi: 10.1016/0165-0270(88)90155-0).
25. Kilic U, Caglayan AB, Beker MC, et al. Particular phosphorylation of PI3K/Akt on Thr308 via PDK-1 and PTEN mediates melatonin's neuroprotective activity after focal cerebral ischemia in mice. *Redox Biol.* 2017;12:657-65. (doi: 10.1016/j.redox.2017.04.006).
 26. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;136(3):e1-e23. (doi: 10.1161/CIR.0000000000000510).
 27. Siguel EN, Lerman RH. Role of essential fatty acids: dangers in the US Department of Agriculture dietary recommendations ("pyramid") and in low-fat diets. *The American journal of clinical nutrition.* 1994;60(6):973-4.
 28. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(3):535-46. (doi: 10.3945/ajcn.2009.27725).
 29. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;160(6):398-406. (doi: 10.7326/M13-1788).
 30. Mischley LK, Lau RC, Bennett RD. Role of diet and nutritional supplements in Parkinson's disease progression. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017.
 31. de la Rubia Ortí JE, García-Pardo MIP, Drehmer E, et al. Improvement of Main Cognitive Functions in Patients with Alzheimer's Disease after Treatment with Coconut Oil Enriched Mediterranean Diet: A Pilot Study. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2018(Preprint):1-11.
 32. Edwards III G, Moreno-Gonzalez I, Soto C. Amyloid-beta and tau pathology following repetitive mild traumatic brain injury. *Biochemical and biophysical research communications.* 2017;483(4):1137-42.
 33. Yulug B, Cankaya S. Translational perspective: is cinnamon a suitable agent for cognitive impairment and Alzheimer's disease associated with brain trauma? *Neural regeneration research.* 2019;14(8):1372.
 34. Bramlett HM, Dietrich WD. Quantitative structural changes in white and gray matter 1 year following traumatic brain injury in rats. *Acta Neuropathol.* 2002;103(6):607-14. (doi: 10.1007/s00401-001-0510-8).
 35. Chen XH, Siman R, Iwata A, Meaney DF, Trojanowski JQ, Smith DH. Long-term accumulation of amyloid-beta, beta-secretase, presenilin-1, and caspase-3 in damaged axons following brain trauma. *Am J Pathol.* 2004;165(2):357-71. (doi: 10.1016/s0002-9440(10)63303-2).
 36. Shively S, Scher AI, Perl DP, Diaz-Arrastia R. Dementia resulting from traumatic brain injury: what is the pathology? *Archives of neurology.* 2012;69(10):1245-51.

Beclin 1, P53 Mutasyonu, Ki-67 Proliferasyon İndeksi, Tümör Nekrozu ve Mikrovasküler İnvazyonun Böbrek Hücreli Karsinomlarda Prognoz Üzerindeki Etkisi ve Bunların Bilinen Prognostik Parametrelerle İlişkisi

The Effect Of Beclin 1, P53 Mutation, Ki-67 Proliferation Index, Tumor Necrosis and Microvascular Invasion On Prognosis In Renal Cell Carcinomas and Their Relationship With Known Prognostic Parameters

Ilke Evrim SECINTI¹, Egemen AKINCIOGLU², Olcay KANDEMİR³

¹Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, Hatay, Turkey

²University of Health Sciences, Gülhane Training and Research Hospital, Department of Pathology, Ankara, Turkey

³University of Health Sciences, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Department of Pathology, Ankara, Turkey

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı böbrek hücreli karsinomlarda (BHK) yeni prognostik belirteçlerin belirlenmesine yardımcı olmak, otofajinin BHK patogene- zindeki rolünü göstermek ve BHK'daki yeni tedavi yöntemlerine ışık tutmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Klinikopatolojik evreler, tümör nekrozu ve mikrovasküler invazyon (MVI) retrospektif olarak belirlendi ve Beclin-1, Ki-67 ve p53 immünohistokimyasal olarak incelendi.

Bulgular: BHK'larında tümör nekrozu, MVI, Ki-67 ve p53; Fuhrman nükleer derece ve patolojik tümör evresi ile pozitif korelasyon gösterirken, Beclin-1 sadece nükleer derece ile ilişkiliydi. MVI ve Ki-67, uzak organ ve lenf nodu metastazı ile ilişkiliydi. Ki-67 ve nekroz, p53 ve Beclin-1 ekspresyonu ile pozitif koreleydi ancak MVI ile korele değildi. Beclin-1 nekroz ile koreleydi, ancak p53 ve MVI ile korele değildi. p53, Ki-67 ve MVI sağkalım ile negatif korelasyon gösterirken Beclin -1 ve nekrozun sağkalım üzerindeki etkisi gösterilemedi.

Sonuç: BHK'larda Ki-67, p53 ve MVI sağkalım üzerine etkileri olan prognostik parametrelerdir. Beclin-1, sağkalım ile ilişkili bir prognostik parametre olmamasına rağmen, tümör dokusunda ekspresyonunun arttığı bulundu. Aynı zamanda, tümör dışı böbrek parankiminde daha az boyama vardır. Beclin-1, otofajinin bir belirteçidir ve prognostik öneminden ziyade BHK patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Böbrek hücreli karsinom, Otofaji, Beclin 1, Ki-67, p53

Abstract

Objective: The aim of this study was to help identify new prognostic markers in renal cell carcinomas (RCC), to show the role of autophagy in the pathogenesis of RCC and to shed light on new treatment modalities in RCC.

Material and Methods: Clinicopathological stages, tumor necrosis and microvascular invasion (MVI) were determined retrospectively and Beclin-1, Ki-67 and p53 were studied immunohistochemically.

Results: Tumor necrosis, MVI, Ki-67, and p53 in RCCs were positively correlated with Fuhrman nuclear grade and pathologic tumor stage, while Beclin-1 was only associated with nuclear grade. MVI and Ki-67 were associated with distant organ and lymph node metastasis. Ki-67 and necrosis correlated positively with p53 and Beclin-1 expression, but not with MVI. Beclin-1 were positively correlated necrosis, but not with p53 and MVI. p53, Ki-67 and MVI were negatively correlated with survival, while the effect of Beclin -1 and necrosis on survival couldn't be demonstrated.

Conclusion: Ki-67, p53, and MVI in RCCs are prognostic parameters with effects on survival. Although Beclin-1 was not a prognostic parameter associated with survival, its expression in tumor tissue was found to be increased. At the same time, there is less staining in non-tumor renal parenchyma. Beclin-1 is a marker of autophagy and is thought to be involved in RCC pathogenesis rather than its prognostic significance.

Keywords: Renal cell carcinoma, Autophagy, Beclin 1, Ki-67, p53

Yazışma Adresi: İlke Evrim SEÇİNTİ, Alahan, Tayfur Sökmen Kampüsü, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Kliniği, 31001 Antakya/Hatay, Türkiye, Telefon: +90506-6899626, Mail: ilkevrim@gmail.com

ORCID No: 0000-0002-8614-3971, 0000-0003-1973-1279, 0000-0003-1973-1279

Geliş tarihi: 14.09.2020

Kabul tarihi: 07.01.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.837941

INTRODUCTION

Renal cell carcinomas (RCC), develop from renal tubular epithelial cells. More than 90% of kidney malignancies are renal cell carcinomas. RCCs are the 9th most common tumors in males and 14th in females (1).

The most important prognostic parameter in RCC is the tumor stage. The parameters used in tumor staging according to the criteria of the World Health Organization (WHO) 2016 have been determined as tumor diameter, perinephritic adipose tissue invasion, gerato fascia invasion, renal vein or vena cava inferior invasion, adrenal gland invasion or metastasis, lymph node metastasis, and distant organ metastasis. According to the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer, published in 2017, other parameters that are not included in the TNM classification system, but which should be stated in reporting and which have prognostic significance are; the histological subtype of the tumor, the nuclear degree of the tumor (ISUP nuclear grading system or Fuhrman nuclear grade), microvascular invasion (MVI), presence of necrosis, sarcomatoid and rhabdoid differentiation (2). MVI has a prognostic significance independent of tumor type, diameter, and grade in RCC (3). Tumor necrosis has been shown to be a prognostic parameter independent of tumor stage and nuclear grade in clear cell and chromophobe RCC (4, 5). Although several prognostic parameters have been identified in RCC, immunohistochemically and molecularly, they have little clinical use (4).

In early stage RCC, treatment is partial or radical nephrectomy. However, 30% of partial or radical nephrectomy cases can progress to advanced stage RCC (6). Advanced stage RCCs are more resistant to treatment. In addition to the treatment of chemotherapy and radiotherapy in advanced stage RCC, immunotherapy and antiangiogenic treatments are applied as new treatment modalities (7). However, in order to overcome nutritional deficiency due to antiangiogenic treatment in RCC, tumor cells have been shown to improve resistance by activating the mechanisms of autophagy (7). Most tumors use autophagy to survive during multiple stress situations, cytotoxic therapy and target chemotherapy treatment (8).

Autophagy is an adaptation mechanism that is involved in the physiological process to provide cellular homeostasis in eukaryotic cells to meet the energy requirement of the cell in starvation, hypoxia and metabolic stress situations and to keep them alive(8,9). It has also been reported in many pathological processes such as tumors, neurodegenerative diseases, infectious diseases and inflammatory diseases (9). Several genes have been identified with autophagy, which are called Autophagy-Related Genes (ATGs). One of these genes is the BECN (the gene encoding the Beclin 1 protein) which is the mammalian homolog of the yeast gene ATG6 (10). Beclin 1 is essential in autophagy regulation (11). The monoallelic deletion of Beclin 1 gene causes breast, prosta-

te and ovarian cancer (12). Studies in mice have shown that heterozygous loss of Beclin 1 increases tumorigenesis and monoallelic deletion has led to the spontaneous tumor formation, such as B-cell lymphoma, hepatocellular carcinoma and lung carcinoma(11). This shows us that Beclin 1 acts as a tumor suppressor gene.

Beclin-1 was first described as bcl-2-associated protein (14). Beclin 1 is a novel Bcl-2 homolog domain only protein (BH3) (13). BH3 is located at the N-terminal fragment of Beclin- 1 and allows it to interact with bcl-2. Bcl-2 (localized in the endoplasmic reticulum) is an anti-apoptotic protein that inhibits autophagy via Beclin-1 (10). Bcl-2 does not lose its anti-apoptotic properties when interacting with Beclin-1 (14). Beclin-1 is not essential for apoptosis, but interacts with anti-apoptotic proteins because of it is BH3 only protein. Also, proapoptotic BH3 only proteins Bad, Bid, Bim, Puma, and Noxa have apoptosis regulating and autophagy enhancing effects (15). In other words, autophagy and apoptosis are in constant interaction with each other.

p53 is a tumor suppressor gene that increases DNA damage, oncological stress and hypoxia. p53 in mammalian cells is localized in the mitochondria and between nucleus and cytoplasm. When p53 is activated, it translocates to the nucleus and increases the target gene expression. As a result, the cell cycle arrests, either DNA damage is repaired or apoptosis occurs (8). The apoptosis-enhancing effect of p53 is well known. p53 enhances apoptosis with Bax a member of the bcl-2 family, Puma and Bid that's are BH3 only proteins. However, p53 is associated with autophagic pathways, although not as direct as apoptosis. p53 plays a role in autophagy regulation in subcellular localization (8). p53 has the function of suppressing direct autophagy paradoxically, regardless of its transcriptional function in the nucleus (16). Autophagy is activated in p53 deletion and reduction (17). In other words, p53 has both inhibitory effects on autophagy regulation and activating action on different pathways.

Ki-67 is a nuclear non-histone protein associated with cell proliferation. The Ki-67 protein is an indicator that exists throughout all the active phases of the cell cycle (G1, S, G2, M) and is not detected in the resting phase (G0 phase). Ki-67 proliferation index is mostly associated with the clinical course of the neoplastic disease (18).

Despite intensive research, the role of autophagy in human malignancies is not well understood. There are also controversial results in RCC studies. In this study, we have studied immunohistochemically on Beclin 1 (autophagy marker), tumor suppressor gene p53 and Ki-67 antibodies in RCCs. Our aim is to compare these markers with necrosis and microvascular invasion with tumor stage and nuclear grade, which are prognostic parameters for the tumor, and to compare the effects of these markers on their correlation and survival.

MATERIAL and METHODS

Patient selection: In this study, we retrospectively evaluated 94 patients with RCC who underwent 72 radical and 22 partial nephrectomies at Ankara Atatürk Training and Research Hospital Department of Pathology between 2004-2008 (Ethical document no: 2009/01/01c). The study was planned according to the principles of the Helsinki Declaration.

Clinicopathological characteristics of the patients are shown in **Table 1**. Resection specimens were reevaluated for histopathological parameters including histological subtype, histological grade, pathological stage, tumor diameter, capsule and gerato fascia invasion, perirenal fat tissue invasion, pelvic fat tissue invasion, ureter invasion, renal vein and microvascular invasion, presence and degree of necrosis, lymph node and distant organ metastases, tumor differentiation (sarcomatoid and rhabdoid), tumor circumference changes in renal parenchyma (**Table 2**). The median postopera-

tive follow-up duration of patients was 20.7 months (range 3-53 months). Pathological examinations were carried out by a single pathologist based on the 2017 8th edition American Joint Committee on Cancer TNM classification system and WHO 2016.

Immunohistochemical evaluation: Immunohistochemical studies were performed on 4 micron-thick sections made of formalin fixed paraffin embedded blocks. The sections were incubated with Ki-67 (Santa Cruz Biotechnology; Ki-67 (H-300): sc-15402 rabbit IgG, 200µg / ml) 1/200 dilution for 120 minutes, p53 (NeoMarkers company: p53 Ab-8 (Do-7): mouse IgG2b, 200µg / ml) 1/100 dilution for 60 minutes, Beclin 1 (Santa Cruz Biotechnology: sc-48381 BECN 1 (G-11): mouse IgG2b, 200µg / ml) 1/100 dilution for 90 minutes. DAB (3,3'Diaminobenzidine) chromogen was applied to observe immunoreaction. In our study as positive control tissue; tonsil for Ki-67, epididymis for Beclin 1 and high-grade clear cell RCC tissue for p53 were used. Nuclear

Table 1. Clinicopathological characteristics of the patients

Characteristics	No (%)
Mean±SD Age(range)	58.4±12.1(19-82)
Gender	
<i>Female</i>	26(27.7)
<i>Male</i>	68(72.3)
Localization	
<i>Right</i>	52(55.3)
<i>Left</i>	42(44.7)
Histological subtypes	
<i>Clear cell RCC</i>	74 (78.9)
<i>Type I papillary RCC</i>	7 (7.4)
<i>Type II papillary RCC</i>	5(5.3)
<i>Chromophobe cell RCC</i>	3(3.2)
<i>Multiloculated cystic RCC</i>	1(1.1)
<i>Collector ductus carcinoma</i>	2 (2.1)
<i>Mucinous tubular and spindle cell carcinoma</i>	2 (2.1)
Furhman nuclear grade	
I	10 (10.6)
II	40 (42.6)
III	24 (25.5)
IV	20 (21.3)
Pathological T stages	
pT1a	32(34)
pT1b	14 (14.9)
pT2	8 (8.5)
pT3a	30 (31.9)
pT3b	5 (5.3)
pT3c	1 (1.1)
pT4	4 (4.3)
Other pathologic features	
<i>Chronic pyelonephritis</i>	84 (89.4)
<i>Simple cyst</i>	15 (15.9)
<i>Adenoma</i>	2 (2.2)
<i>Dysplasia</i>	1 (1.1)

brown staining was positive for Ki 67 and p53 antibodies. Cytoplasmic brown staining was positive for the Beclin 1 antibody. For Ki-67 and p53, the ratio of nuclei showing positive staining was determined by counting 500 cells at 10 different fields. For Beclin 1, the ratio of cells showing positive staining was determined by counting 500 cells at 10 different fields. The immunoreactivity score was determined for the percentage of Beclin 1 staining. The percent positivity was scored as '0' (no immunoreactivity detected), '1' (1–10%), '2' (>11–50%), '3' (>51– 90%), or '4' (>90%) (**Figure 1**).

Statistical Analysis

Differences between groups were tested using Pearson chi-square and Fisher's exact tests. The relationship of Ki-67 and p53 with binary groups was compared with the Mann-Whitney-U test and Kruskal-Wallis test was used for comparison with 3 and more groups. Spearman's rank correlation test was used for correlation analysis. Kaplan Meier log-rank test was applied for survival analysis. All statistical analysis were performed using SPSS 15.0 software and p value <0.05 was considered significant.

Table 2. Distribution of cases, according to histological findings

Histological findings	Number of cases (%)	
	Present	Absent
Capsule invasion	59 (62.8%)	35 (37.2%)
Gerota fascia invasion	4 (4.3%)	90 (95.7%)
Perinephric fat tissue invasion	35 (37.2%)	59 (62.8%)
Renal pelvis invasion	21 (22.3%)	73 (77.7%)
Ureteral invasion	4 (4.3%)	90 (95.7%)
Renal vein invasion	11 (11.7%)	83 (88.3%)
Microvascular invasion	21 (22.3%)	73 (77.7%)
Adrenal gland invasion	11 (11.7%)	83 (88.3%)
Lymph node metastasis	7 (7.4%)	87 (92.6%)
Distant metastasis	7 (7.4%)	87 (92,6%)
Sarcomatoid differentiation	7 (7.4%)	87(92.6%)
Rabdoid differentiation	7 (7.4%)	87(92.6%)
Tumor necrosis	51 (54.3%)	43 (45.7%)

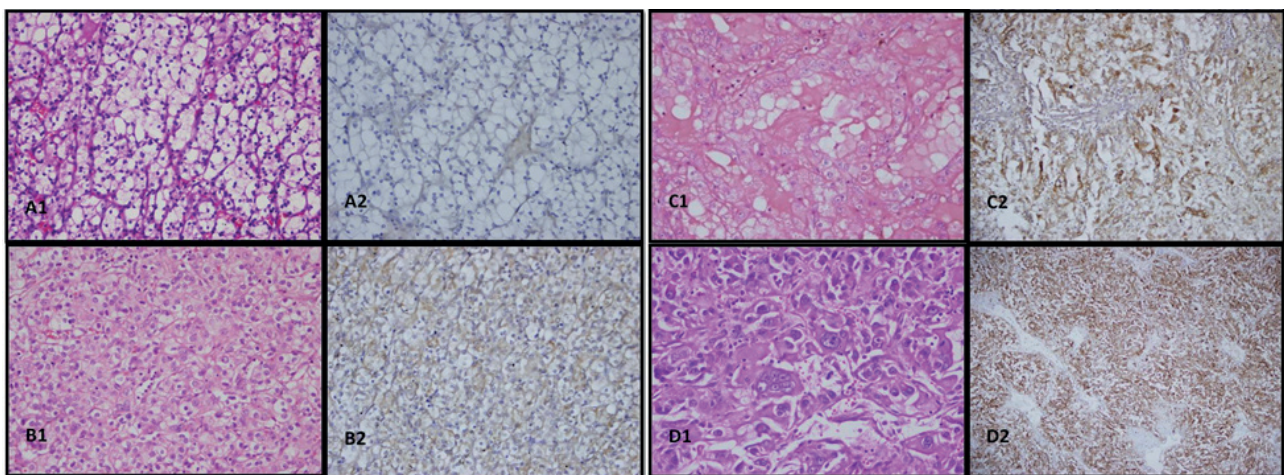


Figure 1. Histomorphology by HE staining of Fuhrman nuclear grade I clear cell RCC (A1), No immunoreactivity with Beclin 1 antibody (A2) (400× objective). Histomorphology by HE staining of Fuhrman nuclear grade II clear cell RCC (B1), Beclin 1 antibody with 1-10% immunoreactivity (B2) (400× objective). Histomorphology by HE staining of Fuhrman nuclear grade III clear cell RCC (C1), Beclin 1 antibody with 51-90% immunoreactivity (C2) (200× objective). Histomorphology by HE staining of Fuhrman nuclear grade IV clear cell RCC (D1), over 90% immunoreactivity with Beclin 1 antibody (D2) (100× objective). HE: hematoxylin and eosin.

RESULTS

Necrosis: Tumor necrosis was present in 51 (54.3%) of 94 RCC cases. A statistically significant relationship was found between the presence of necrosis, Fuhrman nuclear grades and pathological tumor stage ($p=0.001$) (**Table 3**). Necrosis was observed in 100% of tumors with stage pT4, while necrosis was observed in only 25% of stage pT1a tumors.

There was a statistically significant correlation between the presence of necrosis, tumor size ($x^2 = 20.13$ $p = 0.000$) and sarcomatoid and rhabdoid differentiation ($x^2= 10.16$ $p = 0.006$). No significant correlation was found between the presence of necrosis and distant organ metastasis ($x^2 = 3.38$ $p = 0.066$) and lymph node metastasis ($x^2 = 3.38$ $p = 0.066$). But necrosis was observed in 12 of 14 cases with distant organ or lymph node metastasis.

Microvascular invasion: MVI was present in 21 cases (22.3%). MVI was positively correlated with tumor stage, tumor grade, tumor size, necrosis, lymph node metastasis, and distant organ metastasis (**Table 4**). MVI was not significantly associated with p53, Beclin 1 and Ki-67 ($p > 0.05$).

Ki 67: Ki-67 is a proliferative index indicator and staining the cell nucleus. The mean Ki-67 staining percentage of tumor cells in our study was 17.03 (± 18.4) (min.: 0%, max: 70%, median value 10%) (**Figure 2A and B**). The Fuhrman nuclear grade, pathological stage and tumor diameter of RCC cases increased linearly with Ki-67 immunoreactivity (respectively, $\rho = 0.730$ $p < 0.001$; $\rho = 0.256$ $p = 0.013$; $\rho = 0.332$ $p = 0.002$).

There was a statistically significant difference between the histological subtypes and Ki-67 immunoreactivity avera-

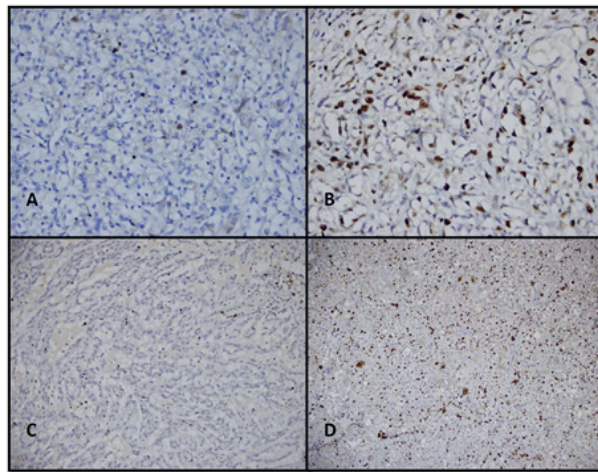


Figure 2. Low Ki-67 proliferation index in clear cell RCC (A), High Ki-67 proliferation index in clear cell RCC (B) (400× objective). Nuclear staining with p53 in a small number of cells in clear cell RCC (C) (200× objective), high p53 immunoreactivity (D) (100× objective).

Table 3. The relationship between Fuhrman nuclear grade, pathological tumor stage, and necrosis

NECROSIS	Fuhrman nuclear grade		X2	P		
	Grade 1-2	Grade 3-4				
Absent	33 (66%)	10 (23%)	18.75	0		
Present	17 (34%)	34 (77%)				
	PATHOLOGICAL TUMOR STAGE					
	pT1a	pT1b	pT2	pT3a	pT3b	pT4
Absent	24 (75%)	7 (50%)	2 (25%)	7 (23%)	3(60%)	0
Present	8 (25%)	7 (50%)	6 (75%)	23 (77%)	2(40%)	4(100%)

Table 4. Tumor stage, Fuhrman nuclear grade, lymph node and distant organ metastasis and necrosis correlation with MVI

Spearman's rank correlation test	Nuclear grade	Tumor stage	LN met.	Distant met.	Necrosis
MVI	$\rho=0.361$ $p=0.000$	$\rho=0.221$ $p=0.033$	$\rho=0.529$ $p=0.000$	$\rho=0.432$ $p=0.000$	$\rho=0.236$ $p=0.022$

LN: Lymph node , met: metastasis

ges ($p = 0.01$). Ki-67 immunoreactivity is markedly higher in papillary type 2 and collector duct carcinoma, which are known to have a poor prognosis, whereas chromophobe cell type, multiloculated cystic type, and mucinous tubular spindle cell type, which are known to have a good prognosis were low. Perinephritic adipose tissue invasion ($p = 0.012$), pelvic adipose tissue invasion ($p < 0.001$), gerato fascia invasion ($p = 0.01$), lymph node metastasis ($p = 0.011$), adrenal gland invasion ($p < 0.001$) distant organ metastasis ($p = 0.002$) and tumor necrosis ($p = 0.017$) were positively associated with Ki-67 immunoreactivity. There were no statistically significant effects of capsular invasion, renal vein invasion, ureter invasion and microvascular invasion on Ki-67 immunoreactivity ($p > 0.05$).

p53: 72 of our cases were stained with p53 and 22 of them had no staining. In all cases, p53 immunoreactivity was found to be $10.04\% \pm 14.038\%$ (min. 0%, max. 60%, median value: 5). The number of cases with no staining was 22 (23.4%), the number of cases with $\leq 5\%$ immunoreactivity was 38 (40.4%) and the number of cases with $> 5\%$ immunoreactivity was 34 (36.2%) (**Figure 2C and D**). There was a statistically significant difference in p53 immunoreactivity with pathological stage, Fuhrman nuclear grade and adre-

nal gland invasion ($p = 0.016$; $p = 0.006$; $p = 0.02$). p53 immunoreactivity was not statistically significantly correlated with capsular invasion, gerota fascia invasion, pelvic adipose tissue invasion, perinephric adipose tissue invasion, ureter invasion, renal vein invasion, microvascular invasion, necrosis, tumor size, histological subtype, lymph node and distant organ metastasis ($p > 0.05$). Correlation analysis showed that the p53 immunoreactivity and Fuhrman nuclear grades were correlated ($p = 0.002$ $\rho = 0.310$). According to the Spearman's rank correlation test, Ki-67 and p53 correlated positively ($p < 0.001$ $\rho = 0.337$).

Beclin 1: 26 cases (27.7%) had no staining with Beclin 1. In 16 cases (17%) between 1-10%, in 18 cases (19.1%) between 11-50%, in 21 cases (22.3%) between 51-90% and in 13 cases (13.8%) between 91-100% Beclin 1 staining was observed. In 73 cases, the immunoreactivity of Beclin 1 in non-tumor normal renal tubules was investigated. No staining was observed in 12.5% of the cases. Over 68% of cases showed more than 50% staining. While 27.7% of tumor tissues were not stained, 36.1% had over 50% staining. There was a statistically significant relationship between the Beclin 1 immunoreactivity groups and Fuhrman nuclear grades ($\chi^2 = 30.16$ $p = 0.003$) (**Table 5**). There was a positive correlation between Beclin

Table 5. Beclin 1 immunoreactivity according to Fuhrman nuclear grade

Fuhrman nuclear grade		Beclin 1 immunoreactivity percentages				
		0	1-10%	11-50%	51-90%	91-100%
Grade I	Number of cases	4	4	1	0	1
	% Grade	40%	40%	10%	0%	10%
	% Beclin 1	15.4%	25%	5.6%	0%	7.7%
Grade II	Number of cases	17	5	7	9	2
	% Grade	42.5%	12.5%	17.5%	22.5%	5%
	% Beclin 1	65.4%	31.3%	38.9%	42.9%	15.4%
Grade III	Number of cases	5	5	3	8	3
	% Grade	20.8%	20.8%	12.5%	33.3%	12.5%
	% Beclin 1	19.2%	31.3%	16.7%	38.1%	23.1%
Grade IV	Number of cases	0	2	7	4	7
	% Grade	0%	10%	35%	20%	35%
	% Beclin 1	0%	12.5%	38.9%	19%	53.8%
X ²	30.16					
P	0.003					

Table 6. Correlation analysis of Beclin 1, p53 and Ki67 immunoreactivity

Spearman's Correlation Analysis		Ki-67	p53	Beclin 1
Ki-67	rho	1.000	0.337	0.359
	P	.	0.001	0.000
p53	rho	0.337	1.000	0.195
	P	0.001	.	0.060
Beclin1	rho	0.359	0.195	1.000
	P	0.000	0.06	.

1 immunoreactivity and Fuhrman nuclear grades in tumor cells ($\rho = 0.420$ $p < 0.001$). Beclin 1 immunoreactivity was not statistically significantly correlated with pathologic stage, capsular invasion, gerota fascia invasion, pelvic adipose tissue invasion, perinephric adipose tissue invasion, ureter invasion, renal vein invasion, adrenal gland invasion, microvascular invasion, lymph node and distant organ metastasis ($p > 0.05$). A significant correlation was found between Beclin 1 immunoreactivity and necrosis ($x = 12.2$ $p = 0.016$).

There was a statistically significant difference between the Beclin 1 immunoreactivity groups and Ki-67 ($p = 0.006$) and p53 ($p = 0.023$). There was a positive correlation between Beclin 1 immunoreactivity and Ki-67 immunoreactivity, but no correlation with p53 immunoreactivity (**Table 6**). In addition, the immunoreactivity of p53 and Ki-67 also correlated.

A statistically significant negative correlation was found between Ki-67 immunoreactivity and overall survival ($\rho = -0.338$ $p = 0.002$). While Ki-67 immunoreactivity increased, the survival time was decreased.

A statistically significant negative correlation was found between p53 immunoreactivity and overall survival ($\rho = -0.240$ $p = 0.03$). While p53 immunoreactivity increased, the survival time was decreased.

There was a statistically significant effect of microvascular invasion on survival ($x = 5.41$ $p = 0.02$).

There was no statistically significant effect of the presence of necrosis on overall survival ($p > 0.05$), but necrosis was present in 8 of 9 cases who died.

DISCUSSION

It is important to determine prognostic parameters clinically, histopathologically and radiologically in RCC at the time of diagnosis. Histopathologically, the most important parameter is the stage of the tumor. In addition, histological subtype of tumor, tumor grade, microvascular invasion, and tumor necrosis are also important prognostic parameters. Cheville *et al.* study was shown that tumor necrosis was a prognostic parameter independent of tumor stage and grade in clear cell and chromophobe cell RCC but tumor necrosis in papillary RCC was not significant (5). In some studies, tumor necrosis is reported to be a prognostic factor related to survival regardless of tumor grade, TNM stage and tumor size (5, 19). Delahunt *et al.* determined that 10-year cancer-specific survival was 30% in patients with tumor necrosis, especially in nuclear grade 3 tumors, while this ratio was 62% in patients without tumor necrosis, and suggested that microscopic coagulative tumor necrosis should be added as an additional grading parameter in the ISUP nuclear rating system (20).

In our study, necrosis was detected in 51 cases (54.3%). A statistically significant relationship was found between necrosis and Fuhrman nuclear grade, tumor stage and tumor diameter. 34 (77.3%) of the 44 patients with Fuhrman nuclear grade 3 and 4 had necrosis, but necrosis was seen in only 17 (34%) of 50 cases with Fuhrman nuclear grade 1 and 2.

The association of necrosis with sarcomatoid and rhabdoid differentiation was found to be significant. Tumor necrosis was not associated with p53, but was significantly associated with Ki-67 and Beclin 1 expression. 69.2% of RCC cases without Beclin 1 immunoreactivity did not have necrosis. Beclin 1 immunoreactivity was more than 50% in 49 of RCC cases with necrosis. Immunoreactivity was not observed in 41.9% of cases without necrosis. Briefly, the Beclin 1 immunoreactivity appears to be relatively related to the presence of necrosis. There was no statistically significant effect of necrosis on overall survival, but eight of nine patient who died has tumor necrosis. At the same time, tumor necrosis was found to be correlated with tumor stage, tumor size, Fuhrman nuclear grade and Ki-67 proliferation index.

Microvascular invasion and microvascular density have been shown to have a significant impact on metastasis, recurrence risk, and survival (21). In the study of Kwon *et al.*, MVI and tumor necrosis in pT1b RCC were found to be independent prognostic factors from tumor stage (22). Bedke *et al.* study showed that MVI was found to be a weak prognostic factor correlating with tumor stage, Fuhrman nuclear grade and sarcomatoid differentiation in RCC (23). In our study, there were 21 (22.3%) cases with microvascular invasion. Similarly to other studies, a statistically significant relationship was found between MVI and tumor stage, Fuhrman nuclear grade, necrosis, lymph node and distant organ metastases in our study. MVI was not associated with Ki-67, p53, and Beclin 1 expression. In our study, there was a statistically significant relationship between microvascular invasion and survival. In other words, survival was reduced in RCC with microvascular invasion.

In some studies, a significant correlation was found between cancer-specific survival and Ki-67 score, and it was reported that it could be used as a strong marker to detect patients with poor prognosis (24). Rioux-Leclercq N. *et al.* found a significant correlation between cancer-specific survival and Ki-67 score. In their study, the Ki-67 index showed 20% score as a strong predictor of survival of patients (24). The mean survival was 67 months in patients with a Ki-67 score of $< 20\%$, and 42 months in patients with $\geq 20\%$ (24). In some studies, there was a significant correlation between the diameter of the tumor and Ki-67 score (24), whereas the others were not correlated (25). Oda T. *et al.* study shows that there was no significant relationship between the tumor diameter and Ki-67 score in incidental RCC, but Ki-67 index / apoptotic index was found to be strongly associated with growth rate of carcinoma (26). In our study, unlike this study a significant relationship was found between Fuhrman nuclear grades and Ki-67 scores. As the Fuhrman nuclear grade increased, the Ki-67 score increased linearly and a strong relationship was found between them. In our study, a significant difference was found in the Ki-67 score between the tumors that showed sarcomatoid and rhabdoid differentiation and not showing tumors. The mean Ki-67 proliferation index was 35.8% in patients with sarcomatoid differentiation and 13.8% in patients without differentiation.

The mean Ki-67 proliferation index was 34.7% in patients with rhabdoid differentiation and 13.8% in patients without differentiation. In the study of Rioux-Leclercq *et al* and Haitel *et al*, a significant relationship was found between Ki-67 score and pathological tumor stage (pT) (24, 27). In the studies of Yuba *et al.*, there was no significant relationship between Ki-67 score and tumor stage (25). In our study, when the pathological stages were classified as pT1, pT2, pT3, and pT4, a significant correlation was found between the tumor stage and the mean Ki-67 staining percentage. In our study, Ki-67 scores were found to be 10.8% in pT1, 16.2% in pT2, 23.5% in pT3 and 31.2% in pT4. Cheville *et al.* found a significant relationship between tumor necrosis and Ki-67 index (28). In our study, a significant correlation was found between necrosis and Ki-67 index, which supports this study. The mean Ki-67 index was 21.3% in necrosis cases and 11.8% in non-necrosis cases. In our study, the Ki-67 proliferation was found positively correlated with p53 and Beclin 1 and not correlated with MVI. When the Ki-67 immunoreactivity and survival were compared, a statistically significant negative correlation was found. In other words, while the Ki-67 immunoreactivity was increasing, the survival was decreased.

In some studies, it has been reported that p53 cannot have a prognostic value in RCC (29, 30). In a study by Rioux-Leclercq *et al.*, p53 expression was found to be effective on survival in univariate analyses, but it was not an independent prognostic factor for survival in multivariate analyses (24). In a study by Noon *et al.* p53 was found to be an independent risk factor in RCC and correlates with lymph node metastasis and distant organ metastasis (31). In some studies, no relation was found between p53 mutation and tumor histologic subtype and tumor grade in RCC (32, 33). In our study, a statistically significant difference was found between Fuhrman nuclear grade and p53 immunoreactivity average of our cases. As Fuhrman nuclear grade increased, the percentage of p53 staining increased in direct proportion. P53 immunoreactivity was found in an average of 7.67% in Fuhrman nuclear grade 1 and 2 and 14.16% in Fuhrman nuclear grade 3 and 4 cases. In our study, a statistically significant difference was found between the pathological stages in terms of p53 immunoreactivity averages but no correlation was observed. The mean p53 immunoreactivity of our cases was 7.2%, 3.75%, 15.17% and 21.50% in pT1, pT2, pT3, and pT4, respectively.

There was no significant relationship between microvascular invasion, lymph node and distant organ metastasis with p53 immunoreactivity. In our study, p53 immunoreactivity was found to be 15.4% for rhabdoid differentiation, 9.14% for sarcomatoid differentiation, 9.65% for those without rhabdoid or sarcomatoid differentiation, and the difference between them was not statistically significant. There was no correlation between p53 immunoreactivity and tumor necrosis and Beclin 1 in RCC. When p53 immunoreactivity and survival were compared, it was found that there was a statistically significant negative correlation.

In the study by Warburton *et al.*, 119 cases of RCC were

investigated, and high-level staining of Ki-67 and p53 was found to be associated with decreased survival, but no correlation was found between Ki-67 and p53 expressions (34). In our study, a significant correlation was found between p53 and Ki-67. At the same time, both showed a negative correlation with survival.

Autophagy is activated under normal conditions to protect the cell from hypoxia, endoplasmic reticulum stress, starvation and effects of cytotoxic drugs used in the treatment of cancer (8). In early-stage tumors, autophagy and apoptosis protect normal cells against the effects of oxidative stress and genomic instability (35), but in advanced-stage tumors, autophagy increases both tumor progression and tumor survival (35). Tumor cells need high levels of oxygen, nutrients, and energy to maintain their proliferation. Tumor cells use autophagy to escape from apoptosis and necrosis (36). Despite intensive research, the role of autophagy in tumor progression is not well understood and may vary depending on the tumor type. For example, the decreased expression of Beclin 1 in breast, esophagus, gastric, cervical and colon carcinoma was found to be a poor prognostic indicator (37). On the contrary, increased expression of Beclin 1 in pancreatic and nasopharyngeal carcinoma was found to be a poor prognostic indicator (38). High Beclin-1 expression was reported to be a good prognosis indicator in two separate studies with hepatocellular carcinoma and non-small cell lung carcinoma (39, 40). There are also controversial results in RCC studies. In some studies, it has been suggested that autophagy suppresses the progression of RCC, while in others it is suggested that autophagy contributes to tumor progression by providing an alternative source of energy to the tumor cells (37, 41). In the study of Wang *et al.*, autophagy was found to be suppressed in clear cell RCC and low autophagy level was shown to accompany high-grade clear cell RCC (42). In a study by Deng *et al.*, it was reported that autophagy was less observed in metastatic and advanced stage RCC than localized RCC and autophagy was negatively correlated with Fuhrman nuclear grade (43). In contrast to this study, Nishikawa *et al.*'s study shows that the Beclin 1 immunoreactivity was positively correlated with pT stage, Fuhrman nuclear grade and MVI (44). In a study by Mathew *et al.*, they claimed that the tumor cells need a high rate of nutrients and energy to sustain high rates of proliferation, and therefore, according to their study, tumor cells use autophagy to escape from apoptosis and necrosis (45). Kai-Fu *et al.* reported that malignant cells exhibit low levels of autophagic activity, but that defective autophagy causes tumor cells to adapt to environmental conditions (46).

In our study, in 72.3% of RCCs, different degrees of expression of Beclin 1 were observed. In 73 cases, Beclin 1 immunoreactivity was observed in normal renal tubules adjacent to the tumor, and no staining was observed in 12.5% of the cases and some normal kidney tubule cells were stained in 87.5% of the cases. In our study, normal renal tubules were always tubules in adjacent areas of the tumor and some of them were damaged due to the compression effect of the tu-

mor. Almost all of the cases showed chronic pyelonephritis in the surrounding renal parenchyma, while less simple cyst, adenoma, and dysplasia were observed. Since autophagy was a mechanism involved in providing homeostasis in the normal physiological process, it was normal to have Beclin 1 expression in the damaged tubule epithelial cells. In our study, there was a statistically significant positive correlation between Beclin 1 immunoreactivity and Fuhrman nuclear grades. In 80% of tumors with Fuhrman nuclear grade 1, Beclin 1 immunoreactivity was negative or less than 10%. All tumors with Fuhrman nuclear grade 4 had varying rates of Beclin 1 immunoreactivity. There was also a positive correlation between Beclin 1 and Ki-67 immunoreactivity. The correlation of Beclin 1 with the Fuhrman nuclear grade and Ki67 immunoreactivity shows that as tumor differentiation decreases, in other words, as the Fuhrman nuclear grade increases, tumor cells vary from normal tissue to different cell forms and increase the use of autophagy. As tumor differentiation decreases, tumor cells tend to proliferate more rapidly, thus increasing nutrient and energy requirements. This means that the need to use autophagy is increased. Normally, autophagy prevents tumor growth as a tumor suppressor in the physiological process, whereas in tumor cells with decreased differentiation, it increases the adaptation of the tumor cells to tumor microenvironment and causes it to behave more aggressively. Therefore, there are differences between the tumor autophagy and the autophagy, we see around the tumor even if we cannot fully explain the mechanism differences. We think that autophagy in the tumor is a kind of defective autophagy, unlike physiological autophagy. Tumor cells use defective autophagy for their survival by reducing energy and oxygen requirements, while normal epithelial cells and damaged cells use autophagy to eliminate both damaged cells and to prevent tumor growth.

As a result, there are some limitations of our study. These are being a retrospective study, which was included only 94 cases, limited follow-up time, and investigating only a single marker associated with autophagy. Despite all the limitations, our study is the first study to investigate the relationship between histopathological prognostic factors, Ki-67, and p53 with autophagy in RCC and their effects on survival. It is still early to use of anti-autophagic or autophagy-inducing agents in the treatment of RCC is early, because we believe that in order to fully understand the autophagy mechanism in RCC, it is necessary to investigate the cancer-specific survival rates by conducting wider and longer follow-up studies. As studies on this issue increase, the role of autophagy, apoptosis, and necrosis in tumorigenesis will be better understood. Then, understanding how different forms of cell death are controlled and their role in cancer development, can shed light on the development of effective treatments.

Conflict of Interest and Financial Status

The authors declare that there is no conflict of interest to declare. The author(s) received no specific funding for this work

Research Contribution Rate Statement Summary

The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 12.09.2018.
2. Srigley JR, Zhou M, Allan R, Amin MB, Campbell SC, Chang A, et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Invasive Carcinoma of Renal Tubular Origin. College of American Pathologists (CAP). 2017.
3. Lang H, Lindner V, Letourneux H, Martin M, Saussine C, Jacqmin D. Prognostic value of microscopic venous invasion in renal cell carcinoma: long-term follow-up. *Eur Urol.* 2004; 46: 331–335.
4. Delahunt B, Chevillet JC, Martignoni G, Humphrey PA, Maggi-Galluzzi C, McKenney J, et al. Members of the ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37: 1490–1504.
5. Chevillet JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27: 612–624.
6. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2013; 63:11–30.
7. Hu Y, Jahangiri A, Delay M, and Aghi MK. Tumor cell autophagy as an adaptive response mediating resistance to treatments such as antiangiogenic therapy. *Cancer Res.* 2012; 72: 4294–4299.
8. Chen N and Debnath J. Autophagy and tumorigenesis. *FEBS Lett.* 2010; 584: 1427–1435.
9. Kumar V, Abbas AK and Aster AJ. The Cellular Responses to Stress and Toxic Insults: Adaptation, Injury, and Death, Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease Ninth Edition (p.60–61). Philadelphia: Elsevier. 2015.
10. Liang XH, Jackson S, Seaman M, Brown K, Kempkes B, Hibshoosh H, et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1. *Nature.* 1999; 402: 672–676.
11. Qu X, Yu J, Bhagat G, Furuya N, Hibshoosh H, Troxel A, et al. Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene. *J Clin Invest.* 2003; 112: 1809–20.
12. Galluzzi L, Morselli E, Vicencio JM, Kepp O, Joza N, Tajeddine N, et al. Life, death and burial: multifaceted impact of autophagy. *Biochem. Soc. Trans.* 2008; 36: 786–790.
13. Cully M, You H, Levine AJ, Mak TW. Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis. *Nat. Rev. Cancer.* 2006; 6: 184–92.
14. Ciechomska IA, Goemans GC, Skepper JN, Tolkovsky AM. Bcl-2 complexed with Beclin-1 maintains full anti-apoptotic function. *Oncogene.* 2009; 28: 2128–41.
15. Morselli E, Galluzzi L, Kepp O, Vicencio JM, Criollo A, Maiuri MC, et al. Anti- and pro-tumor functions of autophagy. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2009; 1793: 1524–32.
16. Tasdemir E, Maiuri MC, Galluzzi L, Vitale I, Djavaheri-Mergny M, D'Amelio M, et al. Regulation of autophagy by cytoplasmic p53. *Nat Cell Biol.* 2008; 10: 676–87.
17. Nikolettou V, Markaki M, Palikaras K and Tavernarakis N. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2013; 1833: 3448–59.

18. Gerdes J. Ki-67 and other proliferation markers useful for immunohistological diagnostic and prognostic evaluations in human malignancies. *Semin Cancer Biol.* 1990; 1: 199-206.
19. Zhang L, Zha Z, Qu W, Zhao H, Yuan J, Yejun Feng, et al. Tumor necrosis as a prognostic variable for the clinical outcome in patients with renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2018; 18: 870.
20. Delahunt B, McKenney JK, Lohse CM, Leibovich BC, Thompson RH, Boorjian SA, et al. A novel grading system for clear cell renal cell carcinoma incorporating tumor necrosis. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37: 311–22.
21. Kirkali Z, Lekili M. Renal cell carcinoma: new prognostic factors? *Curr Opin Urol.* 2003; 13: 433-38.
22. Kwon SY, Lee JN, Kim BS, Ko YH, Song PH, Kim HT, et al. Impact of Microvascular Invasion and Tumor Necrosis on the Prognosis of Korean Patients with pT1b Renal Cell Carcinoma. *Urol Int.* 2015; 95: 65–71.
23. Bedke J, Heide J, Ribback S, Rausch S, de Martino M, Scharpf M, et al. Microvascular and lymphovascular tumor invasion are associated with poor prognosis and metastatic spread in renal cell carcinoma: a validation study in clinical practice. *BJU Int.* 2018; 121: 84-92.
24. Rioux-Leclercq N, Turlin B, Bansard J, Patard J, Manunta A, Moulinoux JP, et al. Value of immunohistochemical Ki-67 and p53 determinations as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma. *Urology.* 2000; 55: 501–505.
25. Yuba H, Okamura K, Ono Y, Ohshima S. Growth Fractions of human renal cell carcinoma defined by monoclonal antibody Ki-67. Predictive values for prognosis. *Int J Urol.* 2001; 8: 609-14.
26. Oda T, Takahashi A, Miyano N, Yanase M, Masumori N, Itoh N, et al. Cell proliferation, apoptosis, angiogenesis and growth rate of incidentally found renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 2003; 10: 13-18.
27. Haitel A, Wiener HG, Migschitz B, Marberger M, Susani M. Proliferating cell nuclear antigen and MIB-1. An alternative to classic prognostic indicators in renal cell carcinomas? *Am J Clin Pathol.* 1997; 107: 229-35.
28. Cheville JC, Zincke H, Lohse CM, Sebo TJ, Riehle D, Weaver AL, et al. pT1 clear cell renal cell carcinoma: a study of the association between MIB-1 proliferative activity and pathologic features and cancer specific survival. *Cancer.* 2002; 94: 2180-4.
29. Kramer BA, Gao X, Davis M, Hall M, Holzbeierlein J, Tawfik O. Prognostic significance of ploidy, MIB-1 proliferation marker, and p53 in renal cell carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2005; 30: 565-70.
30. Uchida T, Gao JP, Wang C, Jiang SX, Muramoto M, Satoh T, et al. Clinical significance of p53, mdm2, and bcl-2 proteins in renal cell carcinoma. *Urology.* 2002; 59: 615-20.
31. Noon AP, Polański R, El-Fert AY, Kalirai H, Shawk H, Campbell F, et al. Combined p53 and MDM2 biomarker analysis shows a unique pattern of expression associated with poor prognosis in patients with renal cell carcinoma undergoing radical nephrectomy. *BJU Int.* 2012; 109: 1250-7.
32. Dijkhuizen T, Van den Berg E, Van den Berg A, Störkel S, De Jong B, Seitz G, et al. Chromosomal findings and p53 mutation analysis in chromophilic renal cell carcinomas. *Int J Cancer.* 1996; 68: 47-50.
33. Hodorova I, Solar P, Mihalik J, Vecanova J, Adamkov M, Rybarova S. Investigation of tumour suppressor protein p53 in renal cell carcinoma patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014; 158: 44-9.
34. Warburton HE, Brady M, Vlatković N, Linehan WM, Parsons K, Boyd MT. p53 regulation and function in renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 2005; 65: 6498-503.
35. Amaravadi RK, Lippincott-Schwartz J, Yin XM, Yin XM, Weiss WA, Takebe N, et al. Principles and current strategies for targeting autophagy for cancer treatment. *Clin Cancer Res.* 2011; 17: 654-66.
36. Degenhardt K, Mathew R, Beaudoin B, Bray K, Anderson D, Chen G, et al. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis. *Cancer Cell.* 2006; 10: 51–64.
37. Lee YJ, Ha YJ, Kang YN, Kang KJ, Hwang JS, Chung WJ, et al. The autophagy-related marker LC3 can predict prognosis in human hepatocellular carcinoma. *PLoS One.* 2013; 8: e81540.
38. Wan XB, Fan XJ, Chen MY, Xiang J, Huang PY, Guo L, et al. Elevated Beclin 1 expression is correlated with HIF-1 α in predicting poor prognosis of nasopharyngeal carcinoma. *Autophagy.* 2010; 6: 395–404.
39. Qiu DM, Wang GL, Chen L, Xu YY, He S, Cao XL, et al. The expression of beclin-1, an autophagic gene, in hepatocellular carcinoma associated with clinical pathological and prognostic significance. *BMC Cancer.* 2014; 14: 327.
40. Zheng T, Li D, He Z, Feng S, Zhao S. Prognostic and clinicopathological significance of Beclin-1 in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *OncoTargets and Therapy.* 2018; 11: 4167–75.
41. Turcotte S, Chan D A, Sutphin PD, Hay MP, Denny WA, Giaccia AJ. A molecule targeting VHL-deficient renal cell carcinoma that induces autophagy. *Cancer Cell.* 2008; 14: 90–102.
42. Wang ZL, Deng QD, Chong T and Wang ZM. Autophagy suppresses the proliferation of renal carcinoma cell. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018; 22: 343-50.
43. Deng Q, Wang Z, Wang L, Zhang L, Xiang X, Wang Z, et al. Lower mRNA and Protein Expression Levels of LC3 and Beclin1, Markers of Autophagy, were Correlated with Progression of Renal Clear Cell Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2013; 43: 1261–8.
44. Nishikawa M, Miyake H, Liu B and Fujisawa M. Expression pattern of autophagy-related markers in non-metastatic clear cell renal cell carcinoma: association with disease recurrence following radical nephrectomy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015; 141: 1585-91.
45. Mathew R, Kongara S, Beaudoin B, Karp CM, Bray K, Degenhardt K, et al. Autophagy suppresses tumor progression by limiting chromosomal instability. *Genes Dev.* 2007; 21: 1367–81.
46. Kang KF, Wang XW, Chen XW, Kang ZJ, Zhang X, Wilbur RR, et al. Beclin 1 and nuclear factor Bp65 are upregulated in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett.* 2013; 5: 1813–8.

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servisine Ocak 2013-Haziran 2017 Yılları Arasında Zehirlenme Nedeniyle Başvuran Hastaların Demografik Olarak İncelenmesi

Demographic Evaluation of Patients Admitted to the Pediatric Emergency Department of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine Between January 2013 and June 2017 due to Poisoning

Mehmet Mustafa ÖZASLAN¹, Fatih TEMİZ¹, Can ACIPAYAM¹, Behiye Nurten SERİNGEÇ AKKEÇECİ²,
Tahir DALKIRAN³

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

² Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

³ Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Amaç: Çocuk Acil Servisi'ne zehirlenme nedeniyle başvuran hastaların demografik özelliklerini inceleyip alınabilecek önlemleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada Ocak 2013- Haziran 2017 tarihleri arasında Çocuk Acil Servisi'ne zehirlenme nedeniyle başvuran 300 hastanın bilgileri dosyalarından incelenmiştir. Hastalar yaş, cinsiyet, zehirlenme etkeni, zehirlenme saati gibi parametrelere göre sınıflandırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya önceden belirlenen kriterlere göre 300 hasta alınmıştır. Zehirlenme vakaları tüm acile başvuruların %0.37'sini oluşturmaktadır. Olguların 146 (%48,70)'i kız, 154 (%51,30)'u ise erkektir. Tüm zehirlenme olguları arasında cinsiyet açısından fark saptanmamıştır. Olguların 239 (%79,67)'si kaza sonucu, 61 (% 20,33)'ü ise intihar ile zehirlenmelerdir. Tüm zehirlenme olguları arasında kaza-intihar açısından fark saptanmıştır. Vakalar zehirlenme etkenine göre farmakolojik ve non-farmakolojik olarak iki gruba ayrılmıştır. 90 hasta (%30,00) farmakolojik ajanla, 205 hasta (%68,30) non-farmakolojik bir ajanla zehirlenmiştir. 5 vakada (%1,70) zehirlenme etkeni saptanamamıştır. Zehirlenmeye neden olan farmakolojik ajanlardan ilk 3 sırada; Parasetamol(%4,00), çoklu ilaç alımı (%3,30) ve SSRI grubu antidepresan ilaçlar (%2,70) yer almaktadır. Non-farmakolojik ajanlardan en sık görülen üçü sırasıyla karbonmonoksit (%27,20), kostik-koroziv maddeler (20.30), Maraş otu (%4) şeklinde sıralanmaktadır.

Sonuç: Çocuklarda farmakolojik ve non-farmakolojik ajanlar tek tek incelendiğinde zehirlenmelerin en sık nedeninin ilaçlar olduğu ortaya çıkmıştır. Ailelerin bu konudaki farkındalıklarının artırılması ve önleyici tedbirlerin alınmasının zehirlenmeleri azaltacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Zehirlenmeler, Çocukluk çağı, Demografik özellikler

Abstract

Objective: In our study, it was aimed to determine the precaution should be taken by examining the demographic characteristics of patients who admitted due to poisoning.

Material and Methods: In our study, we examined information from the files of 300 patients who referred to Hospital Pediatric Emergency Department due to poisoning between January 2013 and June 2017.

Results: Patients were classified according to parameter such as age, sex, poisoning effect and poisoning time. 300 patients were included in the study according to pre-determined criteria. The poisoning constituted (%0,62) of all urgent patients. Out of our 300 patients, 146 (%48,70) were female and 154 (%51,30) were male. There was no difference in gender between all cases of poisoning. In our cases, 239 (%79,70) were accidental while 61 (%20,3) were suicide poisonings. There was a difference between accidental and suicidal cases of poisoning ($p < 0.001$). According to the cases of poisoning, we separated 2 groups as pharmacologically and non-pharmacologically. While 90 (%30,00) of the patients were poisoned by pharmacologic medicines, 205 (%68,30) of the patients were affected by non-pharmacological agents. The cause of the poisoning could not be detected in 5 cases (%1,70). Among the pharmacological agents causing poisoning the most common three were paracetamol (%4,30), polypharmacy (%3,30) and SSRI group antidepressant. The most common 3 non-pharmacological agents causing poisoning were carbonmonoxide (%27,20), caustic-corrosive agents (%20,33) and maras grass (%4,00).

Conclusion: As a result, by comparing and analyzing pharmacological and non-pharmacological agents, the most important reason for the poisoning of children are medication. Increasing awareness of this issue and taking precautionary measures will reduce the rate of poisoning greatly.

Keywords: Poisoning, Childhood, Demographic characterist

Yazışma Adresi: Mehmet Mustafa ÖZASLAN, Besni Devlet Hastanesi, Adıyaman, Türkiye, Telefon: 05065595834,
Mail: mustafaozaslan.tr@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-0611-0852, 0000-0002-2226-0116, 0000-0002-6379-224X, 0000-0003-1915-2330, 0000-0001-7064-8011

Geliş Tarihi: 04.05.2020

Kabul Tarihi: 04.02.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.731856

GİRİŞ

Çocukluk çağı zehirlenmeleri ülkemizde ve Dünyada sık görülen sağlık problemlerinden birisidir. Zehirlenmeler önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Zehirlenme olguları, özellikle çocukluk yaş grubunda acil servise başvuran hastalar arasında önemli bir yer tutmaktadır (1). Dünyada zehirlenmeler özellikle çocukluk çağında acile başvurularda önemli bir yer tutar. Zehirlenmeler çocukluk çağında daha sık olmakla beraber bütün yaş gruplarında görülmektedir. Zehirlenme vakalarının azaltmak için zehirlenmelerin demografik özelliklerini belirlemek alınacak önlemlerin artırılması için önemlidir. (2). Çocukluk çağında görülen zehirlenmelerde, zehirlenmeye yol açan etkenler yaşanan bölgeye, toplumun gelenek ve göreneklerine, eğitim düzeylerine ve mevsimlere göre farklılık göstermektedir (3). Bu nedenle her bölgenin zehirlenme demografik verileri belirlenip, önlemlerin buna göre alınması gerekir. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda çocuklarda zehirlenme oranları %0,4 ile %5,5 arasında değişmektedir (4).

Ulusal Zehir Danışma Merkezi'nin (UZEM) 2008 yılındaki verilerine göre ülkemizde zehirlenme nedenleri olarak ilk sırada ilaçlar yer almaktadır. Vakalarının yaklaşık %50'sinden fazlasının 18 yaşından küçük olduğu gösterilmiştir (5). Bu çalışmada hastanemiz çocuk acil servisine zehirlenme nedeni ile başvuran 300 hastanın demografik verileri; yaş, cinsiyet, kaza-intihar, mevsim, saat, zehirlenme etkeni, semptomlar ve tedavilerine göre sınıflandırılarak bölgemizde sık görülen zehirlenme vakalarının belirlenmesi; bölgemizde görülen zehirlenme vakalarına ışık tutması ve zehirlenme konusunda alınabilecek önlemlerin belirlenmesi ve zehirlenme vakalarında farkındalığın artırılması hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmada Çocuk Acil Servisi'ne 1 Ocak 2013 ile 30 Haziran 2017 tarihleri arasında akut zehirlenme nedeni ile başvuran 300 vakanın dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Daha önceden belirlenen demografik veriler; yaş, cinsiyet, alınan toksik ajanın cinsi, zehirlenme etkeni, kaza-intihar, uygulanan tedavi, semptomlar, olayın meydana geldiği saat ve mevsimlere göre incelenmiştir. Bu demografik verileri karşılayan hastaların dosyaları çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar; 6 ay-5yaş, 6-10 yaş, 11-15 yaş ve 16-18 yaş olmak üzere toplam dört gruba ayrılarak incelenmiştir. Vakaların cinsiyete ve yaşa göre intihar ve kaza ile zehirlenme oranı incelenmiştir. Başvuru tarihi bakımından vaka sayıları mevsimlere göre dört gruba ve başvuru saatine göre ise 6 saatlik zaman dilimlerine ayrılarak kaydedilmiş ve incelenmiştir. Etkenleri yönünden farmakolojik ajanlar, farmakolojik olmayan ajanlar ve etkeni bilinmeyen zehirlenmeler olarak üç gruba ayrılmıştır. Hayvan ve böcek ısırıkları çalışmaya dahil edilmemiştir. Farmakolojik ajanlar 21, farmakolojik olmayan

ajanlar 14 alt gruba ayrılmıştır. Farmakolojik ve non-farmakolojik ajanlar kaza yoluyla mı intiharla mı alınma şekline göre iki gruba ayrılmıştır. Yaş gruplarına göre zehirlenme etkenleri belirlenmiştir. Ayrıca 21 farmakolojik, 14 non-farmakolojik ajan intihar ve kaza ile alım yüzdesi belirlenmiştir. Yaş gruplarına göre zehirlenme etkenleri belirlenmiştir.

Zehirlenmenin meydana geliş şekli bakımından kaza ve intihar olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenmiştir. Toksik maddenin alınış yolu bakımından ağız, solunum, cilt yoluyla temas olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Hastalar uygulanan tedaviye göre 11 alt grupta, semptomlar ise 22 alt grupta incelenmiştir. Çalışma için Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (14 Haziran 2017, no: 71). Çalışma Helsinki Deklerasyonu Bildirgesine uygun olarak yürütülmüştür.

İstatistiksel Analiz

Veriler "SPSS 16,0 for Windows" istatistik paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile varyansların homojenliği ise "Homogeneity of Variance Test-Levene İstatistiği" ile test edilmiştir. "Mann-Whitney U Testi" ve "Kruskal-Wallis Varyans Analizi" kullanılmıştır. İkişerli karşılaştırmalar için Mann-Whitney U Testi kullanılmış ve Bonferroni düzeltilmesi yapılarak istatistiksel anlamlılık değerlendirilmiştir. Niteliksel verilerin analizinde "Ki-kare Testi" kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değerlendirmesi için yanılma olasılığı (P değeri) 0,05 olarak seçilmiştir. Test sonuçları P<0,05 ise anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çocuk acile bu tarihler arasında zehirlenme ile 300 hasta başvurusu olmuştur. Bu tarihler arasında acile toplam 80.056 hasta başvurmuş olup zehirlenme vakaları tüm başvuruların %0,37'sini oluşturmaktadır. Olguların 239 (%79,67)'si kaza sonucu, 61 (%20,33)'ü ise intihar amaçlı zehirlenmelerdir. Tüm zehirlenme olguları arasında kaza-intihar açısından fark saptanmıştır (p<0,001).

Olguların 146 (%48,70)'i kız, 154 (%51,30)'u ise erkektir. Tüm zehirlenme olguları arasında cinsiyet açısından fark saptanmamıştır (p=0,644). Olguların demografik verileri **Tablo 1'de** sunulmuştur. Zehirlenmeler yaş gruplarına göre 4 grup şeklinde incelenmiştir. En sık zehirlenme 6 ay-5 yaş arasında görülmüştür. Kaza ile zehirlenmeler en sık 6ay-5 yaş arasında (%47,67) görülmüştür. İntihar amaçlı zehirlenmeler 11-15 yaş aralığında sık ve kızlarda daha çok görülmüştür.

Kaza ile zehirlenme erkek çocuklarında sık görülürken suisid nedeniyle zehirlenmeler kız çocuklarında daha sık görülmektedir. 11-15 yaş grubu kızlarda 20 kız hasta (%6,60), görülürken erkeklerde bu oran 13 (%4,40)'tır. 16-18 yaş grubu kızlarda 17 vaka (%5,66) iken erkeklerde bu yaş grubunda sayı 11 (%3,66)'dır.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Yaş Dağılımı (%)	Kaza 239 (79,67)			İntihar 61 (%20,33)			
	Kız	Erkek	Toplam	Kız	Erkek	Toplam	Toplam
6 ay-5 yaş	62 (20,67)	81 (27,00)	143 (47,67)	-	-	-	143 (47,67)
6-10 yaş	23 (7,66)	26 (8,66)	49 (16,33)	-	-	-	49 (16,33)
11-15 yaş	18 (6,00)	17 (5,60)	35 (11,60)	20 (6,60)	13 (4,40)	33 (11,00)	68 (22,60)
16-18 yaş	6 (2,00)	6(2,00)	12 (4,00)	17 (5,66)	11(3,66)	28 (9,33)	40 (13,40)
Toplam	109 (36,33)	130 (43,34)	239 (79,67)	37 (12,33)	24 (8,00)	61 (20,33)	300 (100)

Zehirlenmelerin yaş grupları açısından dağılımı incelendiğinde en sık zehirlenme 6ay-5 yaş arası 143 hasta (%43,67)'si, 11-15 yaş arası 68 hasta (%22,60)'ı, 6-10 yaş arası 49 hasta (%16,33)'ü,16-18 yaş arası 40 hasta (%13,40)'ını oluşturmaktadır.

Çalışmada zehirlenmeler en sık ilk 5 yaşta görülmektedir. İlk 10 yaşta erkek çocuklarında zehirlenme fazla iken, 11-18 yaş arasında kız çocuklarında zehirlenme fazla olduğu görülmüştür.

Zehirlenmelerin meydana geldiği mevsimlere göre incelendiğinde en sık zehirlenme kış mevsiminde 136 hasta (%45,30), sonbahar mevsiminde 64 hasta (%21,30), ilkbaharda 61 (%20,30), yazın 39 (%13,00) şeklinde gözlenmiştir. Zehirlenme olgularının başvuru saatine bakıldığında %30'u (n=90) 12.00-18.00 arası, %27'si (n=81) 18:00-24:00 arası, %25,7'si (n=77) 06:00-12:00 arası, %17,3'ü (n=52) 24:00-06:00 saatleri arasında başvurmuşlardır.

Tablo 2. Olgularda Zehirlenme Etkenleri

	n	%
İlaçlar	90	30,00
Karbonmonoksit	82	27,00
İrritan etkili temizlik malzemeleri	61	20,30
Mantar	12	4,00
Maraş otu	12	4,00
Yapıştırıcı	8	2,77
Alkol	7	2,33
Hidrokarbon	5	1,77
Organofosfat dışı insektisit	5	1,77
Etkeni bilinmeyen	5	1,77
Uyuşturucu	4	1,33
Besin	3	1,00
Fare zehiri	2	0,77
Diğer	2	0,77
Siyanür	1	0,33
Organofosfat grubu tarım ilaçları	1	0,33

Zehirlenme etkeni 90 hastada (%30,00) ilaçlar, 82 hastada (%27,00) karbonmonoksit, 61 hastada (%20,30), irritan etkili temizlik malzemeleri olarak saptanmıştır. **Tablo 2'de** zehirlenme etkenleri sunulmuştur. İlaçlar zehirlenmelerin en

sık sebebidir İlaç zehirlenmelerinin %11,1'i (n=10) çoklu ilaç zehirlenmesi iken Zehirlenmeye en sık neden olan 3 ilaç ise sırasıyla; Parasetamol (%13,30), SSRI grubu antidepresanlar (%8,80), Nonsteroid antiinflamatuar (%8,80) ilaçlar olduğu ortaya çıkmıştır. **Tablo 3'te** zehirlenmeye neden olan ilaçlar sunulmuştur.

Tablo 3: Zehirlenmeye Neden Olan İlaçlar

	n	%
Parasetamol	12	4,00
Çoklu ilaç	10	3,33
SSRI grubu antidepresanlar	8	2,66
Non-steroidantiinflamatuarilaçlar	8	2,66
Antiepileptik	6	2,00
İbuprofen	5	1,66
Kardiyovasküler sistem ilaçları	5	1,66
Solunum sistemi ilaçları	5	1,66
Amitriptilin(trisiklikantidepresan)	3	1,00
Antibiyotik	3	1,00
Anti-psikotik	3	1,00
Sindirim sistemi ilaçları	3	1,00
Demir içeren ilaçlar	3	1,00
Anti-kolinergik ilaçlar	3	1,00
Aspirin	3	1,00
Vitaminler, Mineraller	3	1,00
Kaş gevşetici	2	0,66
Antidiyabetik	2	0,66
Hipnotif, Sedatif, Anksiyolitik	1	0,33
Grip, Soğuk algınlığı ilaçları	1	0,33
Hormon	1	0,33

Zehir etkenleri alım yoluna göre 3'e ayrılmıştır. En sık gastrointestinal sistem yoluyla 197 hasta (%65,70), ikinci sırada solunum yolu ile 97(%32,30), deriye temas ile 6 hastada (%2,00) zehirlenme meydana geldiği gözlenmiştir.

Tablo 4. Zehir etkenleri alım yolu

Alım yolu	N	%
Gastrointestinal sistem	197	65,70
Solunum yolu	97	32,30
Deriye temas	6	2,00

Hastaların 157'sinde (%52,30) herhangi bir belirti ve bulgu gözlenmezken en sık görülen semptom bulantı-kusma 30 hasta (%10,00) iken ikinci sıklıkla konfüzyon uykuya meyil 20 hasta (%6,66) gözlenmiştir. Çalışmada hastaların 128'ine (%42,70) genel destek tedavisi ve takip semptomatik tedavi uygulanmıştır. Aktif kömür 30 hastaya (%10,00), mide lavajı 16 hastaya (%5,30) uygulanmış olup 42 hastaya (%14,00) aktif kömür ve mide lavajı birlikte uygulanmıştır. Acil servis müdahale ve takibi sonrası 190 hasta (%63,30) çocuk hastalıkları servisi ve çocuk yoğun bakıma, 24 hasta çocuk cerrahi kliniğine yatırılmıştır. Hastaların 214'ü (%71,30) hastaneye yatırılarak takip edilmiştir. Hastaların 86 (%28,70)'sı çocuk acil servisinde gözlem altında tutulmuş, klinik durum takibi yapıp poliklinik kontrolü önerilmiştir.

Tablo 5. Belirti ve bulgular

	N	%
Belirti-bulgu yok	157	52,33
Bulantı-kusma	30	10,00
Konfüzyon-uykuya meyil	20	6,66
Baş dönmesi	13	4,33
Karın ağrısı	10	3,33
Asidoz	9	3,00
Huzursuzluk	8	2,77
Şuur kaybı	7	2,33
Bradikardi	6	2,00
Nefes darlığı	6	2,00
Hipotansiyon	5	1,77
Tremor	5	1,77
Baş ağrısı	5	1,77
Taşikardi	3	1,00
Döküntü	3	1,00
Terleme	3	1,00
Takipne	2	0,77
Miyozis	2	0,77
Hipertansiyon	1	0,33
Siyanoz	1	0,33
Midriyazis	1	0,33

Tablo 6. Uygulanan tedaviler

	n	%
Genel destek tedavisi ve takip	128	42,66
Oksijen	50	16,66
Aktif kömür ve mide lavajı	42	14,00
Aktif kömür	30	10,00
Mide lavajı	16	5,33
Çoklu doz aktif kömür	15	5,00
Antidot	9	3,00
Forsediürez	4	1,33
Mekanik ventilasyonu	3	1,00
İdrar alkalizasyonu	2	0,66
Hemodiyaliz	1	0,33

TARTIŞMA

Çocukluk çağında zehirlenmeler acile başvuruların önemli bir kısmını oluşturur (6). Çocukluk çağında görülen zehirlenmelerde, zehirlenmeye yol açan etkenler ve zehirlenme oranları yaşanılan bölgeye, toplumun gelenek ve göreneklerine, eğitim düzeylerine ve mevsimlere göre farklılık gösterir (3). Zehirlenmeler ile ilgili ülkemizde çeşitli bölgelerde çalışmalar yapılmış ve demografik özellikler belirlenmeye çalışılmıştır (7-10).

Çalışmada 300 zehirlenme vakası incelenmiştir ve zehirlenmeler acile tüm başvuruların %0,37'sini oluşturmaktadır. Diğer çalışmalarda bu oran Güzel ve ark (11) %0,4 saptanmış olup Bostancı ve ark. (12) %1,2'dir. Çalışmada bu oranın düşük çıkması 112 zehir danışma hizmetlerinin gelişmesi ve hastaların ilk başvurdukları merkezde tedavi olması ile açıklanabilir. Zehirlenmeler cinsiyete göre sınıflandırıldığında çalışmada hastaların (%51,34)'ünü erkekler, (%48,66)'sını kızlar oluşturmaktadır. Kız/erkek oranı 1/1.05'dir. Bu oran ülkemizde yapılan birçok çalışma ile benzerdir (7-9). Çalışmada 0-10 yaş grubunda erkek çocuklarında zehirlenme fazla iken 11-18 yaş aralığında kız çocuklarında zehirlenmenin fazla olduğu ortaya çıkmıştır. Bu veri Ulusan Zehir Danışma Merkezi'nin verileri ile uyumludur (5). Yine ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda 0-10 yaş aralığında erkek çocuklarda zehirlenme fazla iken 11-18 yaş aralığında kız çocuklarında zehirlenme fazladır (4-9-13). Erkek çocuklarında 0-5 yaş grubunda zehirlenmelerin kız çocuklarına göre daha fazla olması küçük yaşta erkek çocuklarının daha hareketli ve meraklı, aileler tarafından daha serbest yetiştirilmeleri ile açıklanabilir. Adolesan dönemde kız çocuklarında zehirlenmelerin fazla olması ülkemizde kız çocuklarının aile ve toplum baskısına daha fazla maruz kalmaları ve kız çocuklarının ergenlik döneminde iç çatışmaları daha fazla yaşamaları ile açıklanabilir. Zehirlenmeler yaş gruplarına göre çalışmada 4 gruba ayrılmış ve en sık zehirlenme 6 ay-5 yaş arasında (%47,67) gözlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2014 yılında yapılan çalışmada 5 yaş altında ki çocuklarda zehirlenme oranı %47,5'tir (%18). Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda çocuklarda zehirlenmeler en sık ilk 5 yaşta görülmektedir (4-5-14). Çalışmada zehirlenmeler ikinci sıklıkla 11-15 yaş aralığında (%22,60) gözlenmiştir. Aygün ve ark. (13) yaptığı çalışmada zehirlenmelerin %21,4'ü 12-16 yaş aralığında gözlenmiştir. Çalışmada zehirlenmelerin %79-67'si kaza sonucu %20,33'ü intihar sonucu meydana gelmiştir. Dereci ve ark (10) yaptığı çalışmada intihar oranı %36, Öntürk ve ark. (15) bu oran %13,9 olarak belirtilmiştir. Çocuklarda zehirlenmelerin çoğu kaza yoluyla meydana gelmektedir. (7-9). Çalışmada intihar nedeniyle zehirlenmeler 11-18 yaş grubunda fazladır. Zehirlenmeler başvuru saatlerine göre incelendiğinde en sık 12.00-18.00 saatleri arasında 90 hasta (%30) gerçekleşmiştir. Bu oran daha önce bölgemizde sümer ve ark. (16) tarafından yapılan çalışmada zehirlenmelerin %30,4'ü saat 12.00-18.00 saatleri arasında gerçekleşmiştir. Bu saatlerde zehirlenmelerin fazla olması anne veya babaların iş yerinde olmaları ve çocukların daha serbest veya bakıcı ile kalmalarına

bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmada hastaların 157'si (%52,30) asemptomatiktir. İntoksikasyonlarda ortaya çıkan semptomlar alınan ajanın miktarı, cinsine göre değişmektedir. Sümer ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %45,9'u asemptomatiktir. Çalışmada en sık görülen semptom bulantı-kusma (%10,00), konfüzyon- uykuya meyil (%6,60) ve baş dönmesidir (%4,3). Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda görülen en sık semptom bulantı-kusmadır (19-20). Çalışmada zehirlenmelerin en sık sebebi ilaçlar (%30,00), ikinci sırada CO (%27,30) yer almaktadır. Ülkemizde yapılan birçok çalışmada zehirlenmelerin en sık sebebi ilaçlardır (4-5-9-10). İlaçlar sıklık sırasına göre en sık görülen görülen parasetamol, çoklu ilaç, SSRI, Non-steroidantiinflamatuvar ilaç şeklinde sıralanmaktadır. Tekerek ve ark. (18), Gülez ve ark. (19), yaptığı çalışmada ilaçlardan en sık parasetamol zehirlenmesi görülmüştür. Araz ve ark. (20) Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi'nde yaptığı bir çalışmada en sık analjezik-antipiretik ilaç zehirlenmesi gözlenmiş olup bu grupta parasetamol zehirlenmesi gözlenmiştir. Bu bize ülkemizde analjezik kullanımının yaygın olduğunu ve hekimler tarafından çok fazla reçete edildiğini düşündürmektedir. İntihar amacıyla alınan toksik ajanlar incelendiğinde en sık çoklu ilaç (%14,80) alındığı gözlenmiştir. Non- farmakolojik ajanlarla zehirlenmelerde en sık karbonmonoksit (%27,30) zehirlenmesidir. Türkmenoğlu ve ark. (17) yaptığı bir çalışmada olmayan ilaç zehirlenmelerinden sonra en sık görülen zehirlenme CO zehirlenmesi (%15,70) olarak saptanmıştır. Bölgemizde karbonmonoksit zehirlenmesinin fazla olması bizlere bölgemizde soba kullanımının yaygın olduğunu ve soba kullanım konusunda tedbirlerin yetersiz olduğunu düşündürmektedir. Koroziv-irritan etkili temizlik malzemelerine özezagusta tahribata yol açarak mortalite ve morbiditeye yol açabilirler. Koroziv ve kostik maddeler çalışmamızda (%20,30) üçüncü sıklıkla görülen zehirlenmelerdir. Sümer ve ark. (16) yaptığı çalışmada (%25,3) olarak saptanmıştır. Kostik-koroziv maddeler ilk 5 yaşta zehirlenme sıklığı artmaktadır (9-17). Çalışmamızda irritan etkili temizlik malzemeleri ile zehirlenmeler en sık 6 ay-5 yaş arasında gözlenmiştir. Koroziv-irritan etkili temizlik malzemeleri ile zehirlenmelerin fazla olması ailelerin bu malzemeleri çocukların ulaşacağı yerde muhafaza etmesi, plastik pet şişelerde saklaması ile ilişkili olabilir. Zehirlenme vakalarında uygulanan tedavilerde alınan ajanın cinsi, semptom olup olmadığı, anditodu olan bir ajan alınması tedaviye yön vermektedir (21-22). Zehirlenme etkeni alım zamanı ile hastaneye başvuru arasında ki süre tedaviyi belirleyen etmenlerden birisidir (23). Çalışmada hastaların %42,7'sine genel destek tedavisi ve semptomatik tedavi uygulanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda hastaların %42,7-%48,5 arasında semptomatik tedavi uygulanmıştır (16-18). Teke- rek ve ark. (18) yaptığı bir çalışmada hastaların %28,3'üne aktif kömür verilmiştir. Çalışmada hastaların %10'una aktif kömür, %5'ine çoklu doz aktif kömür, %14'üne aktif kömür ve mide lavajı beraber verilmiştir. Vakaların %34,3'üne aktif kömür uygulanmıştır. Mide lavajı %5,3'üne uygulanmıştır. Zehirlenmeler hala ülkemizde çocukluk çağında önemli bir sağlık sorunudur. Çalışmada zehirlenme nedeniyle ölüm va-

kası görülmemiştir. Bunun ülkemizde zehir danışma merkezine ulaşıp tedavi ve takip konusunda bilgi alınıp tedaviye hızlı bir şekilde başlanılmasının ve ülkemizde çocuk yoğun bakım hizmetlerinin gelişmesi ve ünitemizin zamanla zehirlenme konusunda bilgi ve tecrübesinin artması ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışma, geriye dönük bir çalışma olduğu için bazı hastaların dosyalarına ulaşamamıştır. Hasta kayıt sisteminin daha doğru uygulanması daha çok hastanın bilgilerine ulaşmayı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, Zehirlenmeler çocukluk çağında önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Çocuk acile bilinci kapalı olarak getirilen hastalarda zehirlenme ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Zehirlenme vakalarının azalmasında en önemli etken tedbirlerin ve ailelerin farkındalığının artırılmasıdır. Bunun için ailelere bu konuda eğitim verilmesi, ilaçların çocukların ulaşamayacağı yerde saklanması ve ilaç kutularının çocukların açamayacağı şekilde üretilmesi gerekmektedir. Eczacıların ve hekimlerin hastalara ilaçlarını nasıl kullanması gerektiği ayrıntılı bir şekilde anlatılmalıdır. Ergenlik dönemi hassas bir süreç olup bu dönemde aileler ve hekimler tarafından verilen psikolojik ve sosyal destek zehirlenmeleri azaltacağı kanaatindeyiz. Zehir danışma merkezinin etkin hizmet vermesi zehirlenme vakalarının tedavilerinin daha hızlı yapılmasında etkin rol oynamaktadır. Her bölgenin kendi demografik özelliklerini belirleyip zehirlenme etkeni tespit edip tedavilerini ve yaklaşımlarını ona göre belirlemesinin zehirlenme vakalarını azaltacağı düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu

Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilme-miştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti

Konsept: M.Ö., F.T., Dizayn: M.Ö., C.A., Veri Toplama veya İşleme: M.Ö., Analiz veya Yorumlama: N.S., M.Ö., Literatür Arama: M.Ö, F.T., T.D. Yazan: M.Ö.

KAYNAKLAR

1. Çıtak A, Yılmaz HL, Pediatrik Zehirlenmeler1. Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık. 2011; 1:433.
2. Özcan T, Tosun A, İnan G, Yendur G, Özbek E, Can D, ve ark. Hastanemize başvuran zehirlenme olgularının değerlendirilmesi. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2002; 3: 5-8.
3. Uziel Y, Adler A, Aharonowitz G, Franco S, Fainmesser P, Wolach B. Unintentional Childhood Poisoning in the Sharon Area in Israel Pediatric Emergency Care. 2005; 21(4): 248-251.
4. Öner N, İnan Vananever Ü ve ark. Trakya bölgesinde çocuklarda görülen zehirlenmeler. Türk Pediatri Arşivi. 2004; 39: 25-30
5. Özcan N, İkinçioğulları D. Ulusal Zehir Danışma Merkezi 2008 Yılı Çalışma Raporu, Türk Hij. Den. Biyol. Derg. 2009; 66(3): 29-58.
6. Rodgers GC, Matyunas NJ. Poisonings: Drugs, Chemicals and Plants. In: Behrman RE, Kliegmen RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. W.B. Saunders, Philadelphia 2004; 2362-74

7. Yılmaz HL, Derme T, Yıldızdaş D.ve ark. Çukurova Bölgesi'ndeki Çocukluk Çağı Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi. Nobel Med. 2009; 5(2): 35-44.
8. Kösecik M, Arslan SO, Çelik İL, Soran M, Tatlı MM, Koç A. Şanlıurfa'da Çocukluk Çağı Zehirlenmeleri.Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2001; 44: 235-239
9. Kondolot M, Akyıldız B, Görözen F, Kurtoğlu S, Patıroğlu T. Çocuk Acil Servisine Getirilen Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2009; 52: 68-74.
10. Dereci S, Koca T, Gencer A, Serdaroğlu, Akçam M. Isparta Bölgesindeki Çocukluk Çağı Zehirlenmelerinin Değerlendirilmesi, Dicle Tıp Dergisi.2015; 42(3):319-325
11. Güzel İŞ, Kibar AE, Vidinlisan S. Çocuk acil servisine başvuran zehirlenme vakalarının demografik özelliklerinin incelenmesi. Genel Tıp Derg. 2011; 21(3): 101-107.
12. Bostancı İ, Küpelioğlu M, Bedir E, Cinbiş M, Akşit MA. Çocuk Zehirlenme Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi, Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi. 1999; 8:143-6.
13. Aygün AD, Güvenç H, Türkbay D, Kocabay K. Hastanemizde İzlenen Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi, Nobel Medicus Klinik Bilimler, 1995; 3: 48-51.
14. Hallaç İK, Poyrazoğlu MK, Aydın K, Kurtoğlu S, Üstünbaş HB. Çocukluk Çağı Zehirlenmeleri: Son 10 Yılın Değerlendirilmesi, İstanbul Çocuk Kliniği Dergisi. 1996;31: 337- 339.
15. Akbay-Öntürk Y,Uçar B.Eskişehir Bölgesinde Çocukluk Çağı Zehirlenmelerinin Retrospektif Değerlendirilmesi, Çocuk Sağlığı Hastanesi Dergisi. 2003; 46:103-13.
16. Sümer V, Güler E, Karanfil R, Dalkıran T, Gürsoy H, Garipardıç M, Davutoğlu M,Çocuk Acil Servisine Başvuran Zehirlenme Olgularının Geriye Dönük Olarak Değerlendirilmesi, Türk Ped Arş. 2011; 46: 234-240.
17. Türkmenoğlu Y, Gümüşoğlu Akşahin B, Sarıtaş Ü, Yılmaz B, Arat C, Şafak E, Sazak S,Kaçar A, Adal E. Çocukluk Çağı Zehirlenmelerine Yeniden Bakış, Okmeydanı Tıp Dergisi .2015; 31(2) : 82-91.
18. Tekerek NÜ, Dursun A, Akyıldız BN. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Zehirlenme Olgularının Geriye Dönük Değerlendirilmesi, J Pediatr Emerg Intensive Care Med. 2016; 3:21-6.
19. Gülez P, Ağın H, Apa H, Gülez N, Hızarcıoğlu M, Kayserili E. Çocuklarda İlaç Zehirlenmelerinin Değerlendirilmesi, İzmir Dr. Behçet Çocuk Hast. Dergisi. 2011; 1(3):105-109.
20. Araz C, Toklucu Ö,Güven Ş,Pala E,Okur T. Ümraniye Çocukluk Çağı Zehirlenmelerinin Retrospektif Değerlendirilmesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Tıp Dergisi. 2016;56(3):147-160.
21. Özenir M, Duru NS, Eevli M, Karakuş A, Çivilibal M. İlaç Zehirlenmesi Olan Çocuklarda Demografik Özellikler ve Ailesel Etkenlerin Değerlendirilmesi, Haseki Tıp Bülteni. 2013; 51:157-61.
22. Sarıkayalar F, Uzel N, Karaböcüoğlu M, Üçsel R, Çıtak A. Çocuklarda Zehirlenmeler, Acil Pediatri ve Yoğun Bakım İstanbul Çapa Tıp Kitabevi. 2002; 16-39
23. Özdemir R, Bayrakçı B. Zehirlenmeler ve Hacettepe Deneyimi, Katkı Pediatri Dergisi. 2009; 31: 47-87

Annelerin Çocuklarının Sağlıklı Beslenme Alışkanlıkları Edinmesi Konusundaki Farkındalığının Değerlendirilmesi

An Evaluation of Awareness of Mothers About Having Their Children to Acquire Healthy Nutrition Habits

Fatma İlknur VAROL¹, Burcu KAYHAN TETİK², Cemil COLAK³

¹Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Malatya, Turkey

²Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine, Malatya, Turkey

³Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistic, Malatya, Turkey

Özet

Amaç: Beslenme sadece ideal büyüme yönüyle değil bebek, çocuk hem de erişkin dönem sağlığının belirleyicisi olması ve erişkin dönemde devam eden sağlıklı beslenme alışkanlığını kazanılması yönüyle de çok önemlidir. Bu çalışma annelerin bebeklerini besleme alışkanlıklarıyla ilgili bilgi düzeylerini ve hatalı uygulamalarını ölçmek amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Analitik kesitsel olarak planlanan çalışma, Ocak-Mart 2020 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme polikliniğine herhangi bir sebeple başvuran hastaların annelerine anamnez alınırken beslenme ile ilgili bilgi formu uygulanmıştır.

Bulgular: Annelerin bebeklerine tuz ve şeker kullandırma oranları kıyaslandığında, eğitim düzeyi arttıkça sadece şeker kullanma oranı ve tuz+şeker kullanma oranları azalmakta idi (sırasıyla; $p<0.05$, $p<0.001$). Annelerin bebeklerini beslerken telefon, tablet ve/veya televizyon kullanımı kıyaslandığında eğitim düzeyi arttıkça televizyon, tablet, telefon (TTT) kullanımı istatistiksel olarak artmaktaydı ($p=0.023$).

Sonuç: Çalışmamızda annelerin bebeklerini doğru besleme, tuz ve şeker kullanımı konusunda bilgi eksiklikleri olduğu görülmüştür. Çağımızın hastalığı olan obezite, hipertansiyon ve multimedya bağımlılığı annelerin bilinçlendirilmesi ve doğru beslenme alışkanlıklarının kazandırılması ile önlenebilir hastalıklar olacaktır.

Anahtar kelimeler: Ek gıda, Şeker, tuz, Multimedia.

Abstract

Objective: Nutrition is essential not only in terms of ideal growth of the baby, but also in terms of being the determinant of the healthiness during infancy, childhood, and adulthood and adopting healthy eating habits that continue a lifetime. This study aims to evaluate the level of knowledge and misapplications of mothers about babies' feeding habits.

Material and Methods: This was planned as an analytical cross-sectional study and was applied to the mothers of the patients who were admitted to Inonu University Faculty of Medicine Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition outpatient clinic, between January-March 2020, for any reason.

Results: When evaluated according to the education level of the mothers, the rate of using only sugar and the use of salt and sugar decreased as the education level increased ($p < 0.05$; $p < 0.001$, respectively). When evaluated according to mothers' educational status, the use of television, tablet, telephone (TTT) increased statistically as the education level increased ($p = 0.023$).

Conclusion: In our study, we observed that mothers' knowledge about feeding their babies correctly, avoiding salt and sugar is suboptimal. Obesity, hypertension, and multimedia addiction, which are the common diseases of our age, can be prevented by raising mothers' awareness about correct eating habits.

Keywords: Supplementary food, Sugar, Salt, Multimedia.

Yazışma Adresi: Fatma İlknur VAROL, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

Telefon: +90 422 3410660, Mail: drivarol@yahoo.com

ORCID No(sırasıyla): 0000-0001-5212-218X, 0000-0002-3976-4986, 0000-0001-5406-098X

Geliş Tarihi: 13.07.2020

Kabul Tarihi: 16.10.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.765546

INTRODUCTION

Although nutrition is essential in every life period, it is important in infancy, when growth is the fastest. The period beginning from birth to the end of two years, when the growth is high-speed, the need for micro and macronutrients is high, 90% of the brain development is completed, the intestinal microbiota matures, and the eating behavior developed is of critical importance. Nutrition in this period is vital in terms of the baby's ideal growth and the determinant of the healthiness during infancy, childhood, and adulthood and adopting healthy eating habits that continue lifetime (1,2). The most critical causes of shortness of stature compared to the targeted height, lower academic performance, cardiovascular diseases, Type 2 diabetes, hypertension, and obesity are inappropriate nutrition in infancy (1,3).

The parents play the most crucial role in the development of the nutritional habits of the children. The food preference of babies can be modified by parents (4). Using salt and sugar in babies' supplementary foods turns into habits in adulthood and provides a basis for obesity, diabetes, and hypertension. Only 1-2% of childhood obesity develops due to underlying diseases and syndromes, whereas a considerable percentage of it is exogenous obesity. Exogenous obesity basically develops when the calorie intake exceeds the energy consumption and is a preventable situation (5,6). In scientific studies, it has been stated that mothers use tablet computers or smartphones when feeding their babies and often think that their babies do not eat anything without these technologies (7). On the contrary, the screen time should be kept under control by the parents; children should be avoided from watching television, tablet, mobile phone, a computer at the first two years of age; the screen exposure should not exceed 2 hours/day, after two years of age; children should not watch television or screen while eating; and there should be no television, mobile phone, and tablet in children's room. It has been shown that every 1 hour spent on the screen increases the risk of being obese in adulthood by 7% (7,8).

This study aims to evaluate mothers' level of knowledge and misapplications about the feeding habits of their babies.

MATERIAL and METHODS

This analytical cross-sectional study was applied to the mothers of the patients admitted to the Inonu University Faculty of Medicine Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition outpatient clinic for any reason. Mothers volunteer to participate in the study of the children over six months of age who do not have any chronic illness and are included in the study. Mothers with babies younger than six months of age, children with chronic illness, who do not agree to participate in the study, mothers who could not understand the questions, and foreign mothers were not included. An information form including 15 questions, based on a review of the studies on infant nutrition in Turkey prepared by the investigator and was applied to the voluntary participants by face to face interview technique (9-14). The first

part of the information form included questions about demographic and social and educational status; the second part included questions about baby nutrition (How soon the baby should be fed after birth? What should be given first to the baby? In which month should supplementary food should be started? How many meals of supplementary food should be given? Do you need your baby to watch TV, tablet, phone (TTT) while feeding? Do you have your baby on the family table while feeding your baby during the main meals? Do you use salt or sugar in your baby's supplementary foods?).

All procedures performed in the study were approved by the ethical standards of the institutional research committee of Inonu University (2019/187) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Statistical Analysis

Quantitative data are expressed by mean and standard deviation; qualitative data by number and percentage. The Kolmogorov Smirnov test evaluated the suitability of the data for normal distribution. In the data analysis, the Pearson Chi-square test or Bonferroni corrected Chi-square test, and one-way analysis of variance was used based on the exact approach where appropriate. Relations between quantitative variables were evaluated using the Pearson Correlation coefficient. IBM SPSS Statistics version 26.0 for the Windows package program was used in the analysis. A value of $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 491 mothers participated in the study. The average age was 33 ± 7.7 years; 34% ($n = 167$) were university graduates, and 63.1% ($n = 310$) of the mothers were housewives. The average number of children was 2.4 ± 1.4 , and 65.6% ($n = 322$) reside in the city center. The demographic characteristics of the mothers in the study are given in **Table 1**. The changes of body mass index and weights of both patients during the follow-up period were summarized in **Figure 1**.

The mean age of first motherhood was 23.84 ± 4.85 years. The percentage of mothers who gave breast milk only for 4-6 months was 70.3% ($n = 345$). The average duration of starting supplementary food was 6.3 ± 2.1 months, and 31% of the mothers ($n = 152$) started supplementary food with a single meal. During the transition to supplementary food, 81.7% of the mothers ($n = 401$) had their babies on the family table; 9.4% ($n = 46$) added salt to the additional food, 8.4% ($n = 41$) used sugar, and 36.7% ($n = 180$) stated that he added both salt and sugar.

The question "How soon the baby should be fed after birth?" was answered as after the first 30 minutes, by 71.1% ($n = 349$) of the mothers, and 11.8% ($n = 58$) of the mothers answered after one hour. The rate of those who used television, tablets, and telephones while feeding the baby with supplementary food was 37.1% ($n = 182$).

When the answers given to the question "How soon the baby should be fed after birth?" were evaluated according to the age of first motherhood, we found that as the age of first motherhood increased, the rate of those who answered as "The baby should be breastfed 0-30 minutes after the delivery", increased statistically significantly. However, as the number of children increased, the rate of those answering as "The baby should be breastfed 0-30 minutes after the delivery" statistically decreased ($p < 0.05$ for both). When the age of first motherhood compared with the number of meals at the beginning of different food, there was a weak negative

relationship between these parameters (Pearson's Correlation ($r = -0.175$; $p < 0.001$).

When the answers were evaluated according to the education level of the mothers, the rate of the answer "The baby should be breastfed 0-30 minutes after the delivery" was significantly higher in the high school graduate mothers than in the other groups ($p < 0.05$). The rate of the answer "Supplementary food should start in the 6th month" was significantly higher in university graduates ($p < 0.05$) (**Table 2**).

When the rate of using salt and sugar in supplementary foods was evaluated according to the education level of the

Table 1. Demographic characteristics of the study group

Variable n	(%)
Mother's age	
<20 18	years (3.7)
21-25 71	years (14.5)
26-30 111	years (22.6)
>30 years 291	years (59.3)
Educational status	
Non-educated 14	(2.9) (24.2)
Primary school 119	(15.1) (23.8)
Secondary school 74	(34)
High school 117	
University 167	
Working status	
Working 181	(36.1) (63.1)
Non-working 310	(65.6) (24.8)
Place of residence	
City center 322	(9.6)
County 122	(28.3) (36.9)
Village 47	(24.4)
Number of children	
1 139	
2 181	
3 120	
>3 51	

Table 2. Distribution of answers according to the education level of mothers

Variable	Category	Non-educated n (%) or Mean±SD	Primary school n (%) or Mean±SD	Secondary school n (%) or Mean±SD	High school n (%) or Mean±SD	University n (%) or Mean±SD
How soon should the baby be fed after birth?	0-30minute	9a,b (64.3%)	65a (54.6%)	49a,b(66.2%)	89b (76.1%)	137b,c(82.0%)
More 1 hour minute	30-60	31a (26.1%)	17a,b(23.0%)	18a,b (15.4%)	18b (10.8%)	
	1a,b (7.1%)	4a,b (28.6%)	23a (19.3%)	8a,b(10.8%)	10a,b(8.5%)	12b (7.2%)
Only breast milk	0-2 month	2a (14.3%)	4a (3.4%)	1a (1.4%)	3a (2.6%)	5a (3.0%)
	2-4 month	2 (0.0%)	8a (6.7%)	3a (4.1%)	5a (4.3%)	3a (1.8%)
	4-6 month	10a,b (71.4%)	68a (57.1%)	50a,b(67.6%)	85a,b (72.6%)	132b (79.0%)
	6-12 month	2a,b (14.3%)	39a (32.8%)	20a,b(27.0%)	24a,b(20.5%)	27b (16.2%)
In which month should supplementary food be started? Month		6.57a±2.53	6.72a±2.55	6.27a±2.02	6.25a±2.37	6.05a±1.39

^{a, b, c} Values in the same row not sharing the same superscript are significantly different at $p < 0.05$ in the two-sided test of equality for column proportions by Bonferroni-corrected chi-square test based on APA style.
^a Values in the same row sharing the same superscript are not significantly different at $p > 0.05$ in the two-sided test of equality for means by one-way ANOVA test based on APA style.

Table 3. Distribution of salt/sugar and TTT usage according to educational level

		Educational status									
		Non-educated		Primary school		Secondary school		High school		University	
Variable	Categories	n	%*	n	%*	n	%*	n	%	n	%*
SALT-SUGAR	Salt	0	0.0	10	8.4	7	9.5	8	6.8	21	12.6
	Sugar	4	28.6	7	5.9	8	10.8	15	12.8	7	4.2
	Salt and sugar	4	28.6	55	46.2	35	47.3	40	34.2	46	27.5
	No use of salt and sugar	6	42.9	47	39.5	24	32.4	54	46.2	93	55.7
TTT	Yes	5	35.7	27	22.7	28	37.8	54	46.2	69	41.3
	No	9	64.3	92	77.3	46	62.2	63	53.8	98	58.7

TTT: Television, tablet, telephone; *: Column percentage

mothers, the rate of using only sugar and the using of salt and sugar decreased as the education level increased (Pearson's Chi-Square test; $p < 0.05$, $p < 0.001$, respectively).

When the rate of using the telephone, tablet, and/or television while feeding babies was evaluated according to mothers' educational status, the use of television, tablet, telephone (TTT) increased statistically as the education level increased (Pearson's Chi-Square test; $p = 0.023$) (**Table 3**).

DISCUSSION

Supporting breastfeeding studies in Turkey began with the Growth Monitoring Program in 1987. It has been conducted with UNICEF cooperation under the title of "The Promotion of Breastfeeding and Baby-Friendly Health Institutions Program", since 1991. The primary purpose of this program is to protect, encourage, and support breastfeeding. In the study of Şahin and Özyurt, the rate of starting breast-

feeding in the first 30 minutes was reported to be 59% (15). Similarly, in the study of Çalık *et al.*, the rate of starting breastfeeding within the first 30 minutes was found to be 45.6% (10). In Yıldız *et al.*'s study, this rate was found to be 75% (16). In our study, 71.1% of the mothers started breastfeeding in the first 30 minutes after the delivery, while 70.3% of the mothers gave breast milk only for 4-6 months. According to WHO, the rate of 0-29% for starting breastfeeding in the first hour considered inadequate, the rate between 30-49% medium, 50-89% good, and the rates over 89% were considered very good. Our results reveal that Turkey is in a good group, according to this classification.

However, the Ministry of Health's incentive suggesting exclusively breastfeeding in the first 6 months and starting supplementary food after the 6th month has not been achieved yet. In the study of Şahin and Öyurt, the time to start supplementary food was found to be $4.8 \pm$ two mont-

hs (15). In the study of Yıldız *et al.*, this time was found to be 4.8 months (16). In the study of Çalık, the time to start supplementary food was found to be 4-5 months, with a rate of 52% (10). In the study of Bolat *et al.*, this time of starting supplementary food was six months, with a rate of 47% (12). In other similar studies conducted in our country, the time of starting supplementary food was found to vary between 3.5 and 4.6 months (14,17-19). In our study, the longer duration of starting supplementary food can be attributed to our participants' higher education level.

In the study of Tampah-Naah *et al.*, it was found that the success of feeding their babies with breast milk increased as the education level of the mothers increased (20). Similarly, in the study of Chudasama *et al.*, the success of mothers feeding their babies with breast milk increased as the level of education increased (21). Similarly, in Turkey, the rate of breastfeeding only for 4-6 months and the rate of starting supplementary food were significantly higher in university graduates compared to other groups. In the study of Kurnaz, the success of breastfeeding decreased as the number of children increased (22). Similarly, in our study, the rate of starting breastfeeding in the first 0-30 minutes decreased significantly as the number of mothers increased.

The parents play the most essential role in the development of the nutritional habits of the children. In a study, 25% of babies who were given sugary water in feeding preferred sugary water when they were six months old; there was not such a preference in those fed with breast milk or formulas for six months (4,23). Those who were given starchy food were found to prefer salty food when they were six months of age and during the preschool period (4,24). In the studies conducted on salt's effects on health, there is a consensus that salt is harmful (25-27). Breast milk includes the necessary amount of salt to meet the needs of the baby. However, children's amount of salt increases dramatically after complementary feeding started (28). For example, in the literature, children's daily salt intake between 12-24 months is 4.1 g / day (28), 5.2g / day for 4-6-year-old girls, and 4.6g / day for boys (29). In our study, the rate of using salt was found to be 9.4%. Our study's findings suggest that mothers should be informed about salt's harmful effects in childhood, and avoidance of salt should become an attitude.

Another issue to be considered in child nutrition is the use of sugar. The literature found that primary school children consume sugary foods more frequently while watching television (30). However, sugary foods that have no nutritional value cause unnecessary energy loading rather than the growth of children. It is known that the malnutrition habit (salt, sugar use) gained in childhood continues throughout life (31). In our study, the rate of using salt was 9.4% (n = 46), using sugar was 8.4% (n = 41), and using both salt-sugar was 36.7% (n=180). The rate of 36.7% (n = 180). Since salt and sugar lead to obesity and hypertension predisposition, mothers should be encouraged to avoid salt and sugar when they start supplementary food.

The first year of life is crucial in terms of both physical and neurological development. In this process, interaction with the environment and early contact with technological devices may negatively affect neurological development. In the literature, it has been suggested that meeting with technological devices early, especially in the first two years, may have adverse effects on individual and behavioral development (32,33). Since the period between 18 and 24 months of age is the time for a baby to prepare to eat independently and explore around with finger movements by touching and moving, interaction with technological devices should be considered carefully (34). In this period, meeting with tablets and phones may lead to negative results in terms of health. In the thesis study of Öz, it was found that tablets were used while feeding children to a statistically significant level (35). In our study, the rate of babies fed in front of the television, tablet, and telephone was found to be 37.1% (n = 182). Meeting with technological devices such as television, tablet, and phone prematurely and in excessive time may cause developmental pathologies in children (36). In addition, the mothers feeding their babies in front of the screen may develop the habit of using the screen as a caregiver in the future, which may diminish the emotional bond between child and mother. In this process, children accustomed to eating in front of the television, tablet, or smartphone may develop obesity. In the literature, 25% of babies up to 2 years of age, and 36% of children between 3 and 5 years of age have been found to have tablets (37). This situation is sufficient to reveal the future problem, primarily because meeting smartphones earlier increases babies' risks. It is necessary to raise awareness of mothers about avoiding smartphones, tablets, and/or televisions while feeding their babies in order to avoid social media addiction to start at an early age.

In conclusion, in our study, we observed that mothers' knowledge about feeding their babies correctly and avoiding salt and sugar is suboptimal. Obesity, hypertension, and multimedia addiction, which are the common diseases of our age, can be prevented by raising mothers' awareness about correct eating habits.

Conflict of Interest and Financial Status

Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

Research Contribution Rate Statement Summary

The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

1. Topal S, Çınar N, Altınkaynak S. Süt çocukluğu döneminde beslenme. *Düzce Üni Sağ Bil En Derg* 2016;6(1):63-70.
2. Balcı E. Anne sütünün çocuk büyüme ve gelişmesi üzerine etkisi. *Türk Aile Hek Derg.* 2011;15(3):135- 138.
3. Köksal G, Özel HG. *Bebek beslenmesi Kitabı. 2. Basım. Ankara: Reklam Kurdu yayın evi; 2008.*

4. Yazıcı B. Tamamlayıcı Beslenme. *Klin Tıp Ped Derg* 2018;10(1), 7-16.
5. Yılmazbaş, P. Gökçay G. Çocukluk Çağı Obezitesi ve Önlenmesi. *Çocuk Der* 2018;18(3):103-112.
6. Kleigman R, Gahagan S. Chapter 47, OverweightandObesity. *Nelson Textbook of Pediatrics, Volume 1, Edition 20, 2016;307-316.*
7. Günüş Selim; Atlı Sibel. 18-24 aylık bebeklerde teknolojinin etkisine yönelik ebeveyn görüşleri. *Addicta: The Turk Jour Add* 2018;5(2):1-22.
8. Viner RM, Cole TJ. Television viewing in early childhood predicts adult body massindex. *J Pediatr.* 2005;147(4):429-435.
9. Beşbenli K, Avgen B, İncioğlu A, Çetinkaya F. İstanbul'da üç farklı sosyoekonomik grupta yer alan annelerin emzirme ve bebek beslenmesi konusundaki bilgi ve davranışları. *Çocuk Sağ Hast Derg* 2013;56:76-81.
10. Çalık KY, Çetin FC, Erkaya R. Annelerin emzirme konusunda uygulamaları ve etkileyen faktörler. *Gümüş Üniv Sağ Bil Derg* 2017;6(3):80-91.
11. Şatır G, Çelik M, Kemhacıoğlu M. Emzirme Döneminde Olan Annelerin Bebek Besleme Alışkanlıkları ve Etkileyen Faktörler. *Med JourSuley Demir Univ* 2017;24(3):60-66
12. Bolat F, Uslu S, Bolat G, A Bülbül, S Arslan, M Çelik ve ark. İlk altı ayda anne sütü ile beslenmeye etki eden faktörler. *Çocuk Derg* 2011;11(1):5-13.
13. Aytekin, A. Sarıkaya, P. Küçüköğlü, S. (2015). Çalışan ve çalışmayan annelerin bebek beslenmesine yönelik davranışlarının incelenmesi. *Şişli Etfal Tıp Bülteni* 2015;49(1):68-75.
14. Bülbül S, Kılınçkaya M. F. 0-2 Yaş Grubu Bebeklerin Anne Sütü ile Beslenme Durumları ve Etkileyen Faktörler. *Kırık Üniv Tıp Fak Derg* 2013;15(1):15-20.
15. Şahin BB, Özyurt BC. Breastfeedingandnutritionhabits of 0-24 monthinfants in a semi-urban region of Manisa. *Türk Halk Sağ Derg* 2017;15(3):164-175.
16. Yıldız A, Baran E, Akdur R, Ocaktan E. Kanyılmaz O. Bir sağlık ocağı bölgesinde 0-11 aylık bebekleri olan annelerin emzirme durumları ve etkileyen faktörler. *Ank Üniv Tıp Fak Mec* 2008;61(02):61-67.
17. Yiğit EK, Tezcan S. Bebeklerin beslenme alışkanlıkları, çocukların ve annelerin beslenme durumu. *Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması* 2003. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Ankara, 2003:141-146.
18. Sahin S. Süt çocuğu beslenmesinde ailelerin tutumları, gerisindeki sosyal faktörler ve sonuçlarının irdelenmesi. *Ok Tıp Derg.* 2003;20:34-7.
19. Alıkaşifoğlu M, Erginöz E, Taşdelen GE. Bir üniversite hastanesine devam eden annelerde tek başına anne sütü verme süresine etki eden faktörler: *Türk Ped Arş* 2000; 35:148-155.
20. Tampah-Naah AM, Kumi-Kyereme A. Determinants of exclusive breastfeeding among mothers in Ghana: a cross-sectional study. *Int Breastfeed J.* 2013;8(1):13. doi:10.1186/1746-4358-8-13
21. Chudasama RK, Chikitsa DA, Yogesh NP. Prevalence of exclusive breastfeeding and its determinants in first 6 months of life: a prospective study. *On Jour of Health Sci* 2009;8(1):1-7
22. Kurnaz D. Erken postpartum dönemde annelerin emzirmeye ilişkin tutum ve başarılarını etkileyen faktörler. 2014. Uzmanlık Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi.
23. Nehring I, Kostka T, VonKries R, Rehfuess EA. Impacts of in utero and early infant taste experiences on later taste acceptance: a systematic review. *J Nutr* 2015;145:1271-1279.
24. Remy E, Issanchou S, Chabanet C, Nicklaus S. Repeated exposure of infants at complementary feeding to a vegetable puree increases acceptance as effectively as flavour-flavour learning and more effectively than flavour-nutrient learning. *J Nutr* 2013;143:1194-1200.
25. Grimes CA, Campbell KJ, Riddell LJ, Nowson CA. Sources of sodium in Australian children's diets and the effect of the application of sodium targets to food product storeduce sodium intake. *Br J Nutr* 2011;105(3):468-477.
26. Webster JL, Li N, Dunford EK, Nowson CA, Neal BC. Consumer awareness and self-reported behaviours related to salt consumption in Australia. *AsiaPac J Clin Nutr.* 2010;19(4):550-554.
27. Claro RM, Linders H, Ricardo CZ, Legetic B, Campbell NR. Consumer attitudes, knowledge, and behavior related to salt consumption in sentinel countries of the Americas. *Rev Panam Salud Publica* 2012;32(4):265-273. doi:10.1590/s1020-49892012001000004
28. Heird WC, Ziegler P, Reidy K, Briefel R. Current electrolyte intakes of infants and toddlers. *J Am Diet Assoc.* 2006;106(1 sup 1):S43-S51. doi:10.1016/j.jada.2005.09.043
29. He FJ, MacGregor GA. Importance of salt in determining blood pressure in children: meta-analysis of controlled trials. *Hyper* 2006;48(5):861-869.
30. Vandewater EA, Shim MS, Caplovitz AG. Linking obesity and activity level with children's television and video game use. *J Adolesc.* 2004;27(1):71-85.
31. Wardle J. Parentalinfluences on children'sdiets. *ProcNutrSoc.* 1995;54(3):747-758. doi:10.1079/pns19950074
32. Petermann F, Niebank K, Scheithauer H. Entwicklungswissenschaft. *Entwicklungspsychologie. Genetic, Neuropsych.* 2004. Berlin: Springer
33. Brown A, Media use by children younger than 2 years. *Pediatrics, AAmer Aca Ped* 2011;128(5):1040-1045.
34. Atlı S, Baran G. Gelişimin desteklenmesi. A. Köksal Akyol (Ed.), *Erken çocukluk döneminde gelişim I* (s. 405-441). Ankara: Anı Yayıncılık
35. Öz NS. Tipik Gelişen Ve Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocukların Yeme Davranışları Ve Ebeveynlerin Yemek Zamanı Tutumlarının Arasındaki İlişkinin İncelenmesi *Çocuk Gelişimi Ve Eğitimi Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2019*
36. Mustafaoğlu R, Zirek E, Yasacı Z, Özdiçler AR. Dijital teknoloji kullanımının çocukların gelişimi ve sağlığı üzerine olumsuz etkileri *Addicta: TheTurkJourAdd* 2018;5(2):1-21
37. Miller, E. Fighting technology for toddlers. *Education Digest: Essen Read Condfor Quick Rev* 2005;71(3):55-58.

Sezaryen Sırasında Mesane Flebi İhmalinin Postpartum Klinik Değerlendirmesi

Postpartum Clinical Evaluation of Omission of Bladder Flap During Cesarean Section

Asiye UZUN¹, Emrah AYDIN² Fatma ERSAN¹, Adeviye ELÇİ ATILGAN¹, Şükriye Leyla ALTUNTAŞ¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Medipol University, Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

²Department of Pediatric Surgery, Koç University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

Özet

Amaç: Sezaryen (C/S), tüm dünyada jinekolog tarafından gerçekleştirilen en yaygın ameliyatlardan biridir. Bu çalışmanın amacı, bu özel hasta grubundaki deneyimlerimizi sunmak ve bir C/S prosedürü sonrası mesane flebi olan ve olmayan hastaların erken ve geç sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Ekim 2018 ile Ocak 2019 arasında C/S operasyonu yapılan hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, perioperatif test sonuçları operatif özellikler, postoperatif sonuçlarıyla ilgili veriler toplandı. C/S kararı cerrah tarafından malplasyon, fetal distres, makrozmi, preeklampsi, sefalopelvik uyumsuzluk, yumuşak doku distosisi olmak üzere fetal veya maternal endiskayonlarla verildi. Hastalar, Grup 1'de mesane flebi olan C/S, Grup 2 ise mesane flebi olmayan hastalardan oluşacak şekilde ikiye ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya ortalama yaşları 27.87 ± 4 yıl olan 63 hasta dahil edildi. Her iki gruptaki hastaların hiçbirinde mesane yaralanması yoktu. Grupların karşılaştırılması, grubun maternal yaş, ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ) ve gebelik haftası açısından istatistiksel olarak eşit olduğunu gösterdi. Grup 1 hastalarda mikrohematüri varlığı anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0.000$, OR 2.55, % 95 CI 1.568-4.159) ve hemoglobin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş vardı (Grup 1 0.91 ± 1.48 'e karşı Grup 2 0.13 ± 1.24 , $p = 0.026$). Bununla birlikte, hematokrit değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (Grup 1 1.78 ± 6.84 'e karşı Grup 2 0.63 ± 4.09 , $p = 0.423$). Postoperatif rezidüel idrar ise mesane flebi olan hastalarda biraz daha yüksekti.

Sonuç: C/S sırasında mesane flebi kan kaybı, ameliyat süresi ve postoperatif semptomlar üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Bu nedenle, flebin çıkarılması hem hasta hem de cerrah için ameliyat sonrası konforu artıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Sezaryen, Mesane flebi, Üriner retansiyon, Kanama

Abstract

Objective: Cesarean section (C/S) is one of the most common operation performed by the gynecologist throughout the world. The aim of this study is to present our experience in this particular group of patients and compare the early and late outcomes of the patients with and without a bladder flap after a C/S procedure.

Material and Methods: Patients who underwent C/S surgery in our clinic between October 2018 and January 2019 were included in our study. Data were collected on demographics, perioperative test results, operative characteristics, postoperative complications and outcomes. The C/S decision was given by the surgeon per fetal or maternal problems such as, preeclampsia malpresentation, fetal distress, macrosomia. Patients were grouped into two as Group 1 comprised patients who had C/S with bladder flap while Group 2 included the patients without bladder flap.

Results: There were 63 patients included in the study with a mean age of 27.87 ± 4.0 . None of the patients in either group had bladder injury. The comparison of the groups demonstrated the group were statistically equal in maternal age, weight, body mass index (BMI) and gestational week. The presence of microhematuria was significantly higher in Group 1 patients ($p=0.000$, OR 2.55, 95% CI 1.568-4.159) and there was statistically significant decrease in the hemoglobin levels (Group 1 0.91 ± 1.48 vs Group 2 0.13 ± 1.24 , $p=0.026$). However, the decrease in the hematocrit values were not statistical significant (Group 1 1.78 ± 6.84 ; Group 2 0.63 ± 4.09 , $p=0.423$). The postoperative residual urine, on the other hand, was slightly high in patients with bladder flap.

Conclusion: Bladder flap during C/S has adverse effects on the blood loss, surgical time and postoperative symptoms. Hence, omitting the flap will improve the postoperative comfort both for the patient and the surgeon.

Keywords: Cesarean, Bladder flap, Urinary retention, Bleeding

Yazışma Adresi: Asiye UZUN, Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Telefon: 05326464162, Mail: asiye.uzun@nisahastanesi.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-8322-6643; 0000-0001-7776-9684

Geliş Tarihi: 28.03.2020

Kabul Tarihi: 11.12.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.710583

INTRODUCTION

Cesarean section (C/S) is one of the most common operation performed by the gynecologist throughout the world. Per World Health Organization records, the C/S rate is around 30% in Europe and USA and the worldwide incidence has increased from 20.7% to 32.9 (1.2). The trend is almost similar in Turkey regardless of affords by the government. The higher rates of incidence come with higher rates of complications. This demonstrates the importance of predicting the risk factors for long term complications hence a wide variety of surgical techniques has been proposed. The most popular of those are single- or double-layer closure of the incision, use of a flap from bladder and using different types of abdominal incision. Among these, the main reason to prefer the bladder flap technique is to prevent the spread of infection through intrauterine cavity, to minimize the risk of injury and the ease of reaching the lower segment of the uterus (3.4). There are conflicting studies in the literature regarding the need to use a bladder flap during C/S (5-8). Hence, the aim of this study is to present our experience in this particular group of patients and compare the early and late outcomes of the patients with and without a bladder flap after a C/S procedure.

MATERIAL and METHODS

Study design

After Institutional Review Board approval by local ethical committee was obtained with number 953 on September 13th, 2019 data of all cases admitted between October 2018 and January 2019 due to C/S were retrieved from hospital electronic medical records. All patients were consented prior to surgery. The study was conducted per the principals of Helsinki Declaration. Patients who underwent C/S surgery in our clinic between October 2018 and January 2019 were included in our study. Data were collected on demographics, perioperative test results, operative characteristics, postoperative complications and outcomes. The C/S decision was

given by the surgeon per fetal or maternal problems such as preeclampsia malpresentation, fetal distress, macrosomia. Patients were grouped into two as Group 1 comprised patients who had C/S with bladder flap while Group 2 included the patients without bladder flap.

Surgical Technique

A Pfannenstiel incision was performed under general anesthesia following 2gr intravenous cefalosporin. A formal C/S procedure was performed. In order to prepare the bladder flap in Group 1 electrocautery was used to free the flap. The urinary catheter was removed at postoperative 8th hours, and an ultrasound was performed to check the residual urinary volume.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics 26.0.0 (Chicago, IL). The characteristics of the study sample were summarized by descriptive statistics, with dichotomous or ordinal data presented as percentages, and continuous data as means with standard deviations. The Kolmogorov-Smirnov test was used to demonstrate normal distribution. One-way ANOVA was used for homogeneity of variables, while the Student's T-test and Pearson correlation were used for parametric data. Mann-Whitney U, Wilcoxon, and Kruskal-Wallis tests and Spearman correlation were used for non-parametric data. Statistical associations were considered significant if the p-value was <0.05.

RESULTS

There were 63 patients included in the study. The mean age of the patients was 27.87 ± 4.49 years and the mean gestational age was 38.27 ± 1.66 weeks. While the mean weight of the patients was 74.24 ± 4.73 kg, the mean body mass index was calculated as 30.57 ± 1.17 kg/m². None of the patients had bladder injury. All patients were discharged at postoperative 2nd day. The comparison of the groups demonstrated the group were statistically homogeneous in maternal age,

Table 1. Demographics and characteristics of the study population

	Group 1	Group 2	p
Maternal age (years)	28.91 ± 4.60	26.81±4.17	0.063
Maternal weight (kg)	73.97 ± 4.62	74.52 ± 4.90	0.650
Maternal BMI	30.63 ± 1.16	30.52 ± 1.21	0.716
Gestational age (weeks)	38.47 ± 1.46	38.06 ± 1.84	0.337
Operation time (minutes)	37.25 ± 2.72	31.16 ± 2.35	0.000
Preoperative hemoglobin	11.77 ± 1.28	11.45 ± 1.26	0.325
Preoperative hematocrit	34.20 ± 6.59	34.24 ± 3.39	0.976
Preoperative leucocyte	9.61 ± 2.71	12.30 ± 4.80	0.008
Postoperative hemoglobin	10.85 ± 1.19	11.32 ± 1.07	0.106
Postoperative hematocrit	32.41 ± 3.11	33.60 ± 3.03	0.129
Postoperative leucocyte	15.02 ± 4.38	16.22 ± 4.96	0.309
Residual urine (ml)	150.78 ± 9.02	130.23 ± 4.34	0.000

weight, body mass index (BMI) and gestational week (**Table 1**). The surgery time was longer in the flap groups with statistical significant difference ($p=0.000$).

The presence of microhematuria was significantly higher in Group 1 patients ($p=0.000$, OR 2.55, 95% CI 1.568-4.159) and there was statistically significant decrease in the hemoglobin levels (Group 1 0.91 ± 1.48 vs Group 2 0.13 ± 1.24 , $p=0.026$). However, the decrease in the hematocrit values did not statistical significance (Group 1 1.78 ± 6.84 vs Group 2 0.63 ± 4.09 , $p=0.423$). The postoperative residual urine, on the other hand, was slightly higher in patients with bladder flap.

DISCUSSION

Traditionally, bladder flap was accepted as a standard procedure during C/S. However, randomized control trials have been questioning its necessity. There is a tendency towards less invasive techniques during whole procedure (9). The first definition about it in the literature belongs to Pelosi et al. they proposed the correlation between minimal invasive approach and the time needed for healing (10,11). Wood et al (12) compared the Pelosi's technique with Yale's traditional technique and stated that there is a decrease in bloodloss and operation time. However, they did not discuss the urinary symptoms. Hohlagschwandtner et al. found that in patients without bladder flap resulted in less bleeding as well as less operation time and decreased analgesia need postoperatively (13). On the other hand the studies mentioned above, there are many other those discuss the pros and cons of a C/S without a bladder flap (5,7,14-19).

The main reasons for performing bladder flap during cesarean section are the prevention of infection in the intrauterine cavity, to minimize the bladder injury and the ease of reaching the lower uterine segment. The bladder flap is prepared from the lower uterine segment of the bladder, where the peritoneum is superficially dissected. Vesicouterine cavity is accepted as one of the most important peritoneal and extra peritoneal cavities in obstetric and gynecological surgery. It is defined as the field called excavatiovesico-uterina in international anatomical nomenclature and consists of submucosal areolar connective tissue, which can be easily dissected during surgery. However, recurrent cesarean adhesions and submesothelial fibrosis may occur. When the fluid accumulation exceeds 3.5 cm, it is symptomatic and results in postoperative urinary symptoms (20).

One of the most important point in the long term follow up after C/S is tissue healing. Hamar et al. demonstrated with MRI that although there is an increase in the thickness of uterus in postpartum 6th week, tissue healing would not start prior to 6th month (21). To our belief, omitting of an invasive procedure will improve this time. Moreover, dysuria after C/S is mostly due to manipulation of the bladder (22). The main cause of this the inflammatory process due to the tension of the bladder as a result of the maneuvers in the vesicouterine cavity as well as the thrombus the local edema of the tissue there.

Postpartum urinary retention has an approximate incidence of 3.2% to 24.2% after cesarean births (23). However, it is difficult to determine the sole effect of the surgical procedure itself since the anesthetics might have similar effects on the bladder. It is accepted that the residual bladder volume should be >150 ml or higher in order to diagnose postpartum urinary retention (24,25). In order to measure the volume of the urine either ultrasound or intermittent catheterization is performed (26,27).

There are limitations to our study. First of all, it is a retrospective review which includes an inherent bias. Second, larger volume of prospective randomized studies with longer follow up period is needed to better evaluate the outcomes. However, we believe that the current study will enlighten the current state in a given time frame.

Bladder flap during C/S has adverse effects on the blood loss, surgical time and postoperative symptoms. Hence, omitting the flap will improve the postoperative comfort both for the patient and the surgeon.

Conflict of Interest and Financial Status

The authors declare that there is no conflict of interest to declare. The author(s) received no specific funding for this work.

Research Contribution Rate Statement Summary

The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

1. WHO. World Health Statistics 2010 : Health Status Indicators; World Health; Health Services - Statistics; Mortality; Morbidity; Life Expectancy; Demography; Statistics; World Health Organization.; 2010.
2. World Health Organization. WHO Statement on Caesarean Section Rates Caesarean section rates at the hospital level and the need for a universal classification system. WHO Libr Cat Data. 2015. doi:10.1016/j.rhm.2015.07.007
3. Faricy PO, Augspurger RR, Kaufman JM, Johnson JWC. Bladder injuries associated with cesarean section. J Urol. 1978;5847(17):57357-1. doi:10.1016/S0022
4. Eisenkop SM, Richman R, Platt LD, Paul RH. Urinary tract injury during cesarean section. Obstet Gynecol. 1982.
5. O'Neill HA, Egan G, Walsh CA, Cotter AM, Walsh SR. Omission of the bladder flap at caesarean section reduces delivery time without increased morbidity: A meta-analysis of randomised controlled trials. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;174:20-6. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.12.020
6. Berghella V, Baxter JK, Chauhan SP. Evidence-based surgery for cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol. 2005;193(5):1607-17. doi:10.1016/j.ajog.2005.03.063
7. Tuuli MG, Odibo AO, Fogertey P, Roehl K, Stamilio D, MacOmes GA. Utility of the bladder flap at cesarean delivery: A randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2012;119(4):815-821. doi:10.1097/AOG.0b013e31824c0e12
8. Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Rouse DJ, Berghella V, Baxter JK, Chauhan SP. Evidence-based surgery for cesarean delivery: An updated systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2013;209(4):294-306. doi:10.1016/j.ajog.2013.02.043

9. Abalos E, Oyarzun E, Addo V, et al. CORONIS - International study of caesarean section surgical techniques: The follow-up study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:215. doi:10.1186/1471-2393-13-215
10. Phipps MG, Watabe B, Clemons JL, Weitzen S, Myers DL. Risk factors for bladder injury during cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2005;105(1):156-60. doi:10.1097/01.AOG.0000149150.93552.78
11. Pelosi MA, Ortega I. Cesarean section: Pelosi's simplified technique. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 1994;59(5):372-7.
12. Wood RM, Simon H, Oz AU. Pelosi-type vs. Traditional cesarean delivery: A prospective comparison. *J Reprod Med Obstet Gynecol*. 1999;44(9):788-95.
13. Hohlagschwandtner M, Ruecklinger E, Husslein P, Joura EA. Is the formation of a bladder flap at cesarean necessary? A randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2001;98(6):1089-92. doi:10.1016/S0029-7844(01)01570-8
14. Chigbu CO, Ezeome I V., Iloabachie GC. Non-formation of bladder flap at cesarean section. *Int J Gynecol Obstet*. 2006;95(3):284-5. doi:10.1016/j.ijgo.2006.08.010
15. Omar M, Farahat MA. Omission of the Bladder Flap Suggests Short Term and Long Term Benefits. *Open J Obstet Gynecol*. 2019;9:566-577. doi:10.4236/ojog.2019.95055
16. Aslan Cetin B, Aydogan Mathyk B, Barut S, Zindar Y, Seckin KD, Kadirogullari P. Omission of a Bladder Flap during Cesarean Birth in Primiparous Women. *Gynecol Obstet Invest*. 2018;83:564-568. doi:10.1159/000481283
17. Malvasi A, Tinelli A, Tinelli R, Cavallotti C, Farine D. The diagnosis and management of post-cesarean section hemorrhagic shock. *J Matern Neonatal Med*. 2008;21(7):487-91. doi:10.1080/14767050802042175
18. Malvasi A, Tinelli A, Guido M, Zizza A, Farine D, Stark M. Should the visceral peritoneum at the bladder flap closed at cesarean sections? A post-partum sonographic and clinical assessment. *J Matern Neonatal Med*. 2010;23(7):662-9. doi:10.3109/14767050903358363
19. Malvasi A, Tinelli A, Tinelli R, Rahimi S, Resta L, Tinelli FG. The post-cesarean section symptomatic bladder flap hematoma: A modern reappraisal. *J Matern Neonatal Med*. 2007;20(10):709-14. doi:10.1080/01674820701450573
20. Faustin D, Minkoff H, Schaffer R, Crombleholme W, Schwarz R. Relationship of ultrasound findings after cesarean section to operative morbidity. *Obstet Gynecol*. 1985. doi:10.1097/00132586-198608000-00032
21. Hamar BD, Saber SB, Cackovic M, et al. Ultrasound evaluation of the uterine scar after cesarean delivery: A randomized controlled trial of one- and two-layer closure. *Obstet Gynecol*. 2007;110(4):808-13. doi:10.1097/01.AOG.0000284628.29796.80
22. Nagele F, Karas H, Spitzer D, et al. Closure or nonclosure of the visceral peritoneum at cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(4):1366-70. doi:10.1016/S0002-9378(96)70686-5
23. Liang CC, Chang SD, Chang YL, Chen SH, Chueh HY, Cheng PJ. Postpartum urinary retention after cesarean delivery. *Int J Gynecol Obstet*. 2007;99:229-232. doi:10.1016/j.ijgo.2007.05.037
24. Saultz JW, Toffler WL, Shackles JY. Postpartum urinary retention. *J Am Board Fam Pract*. 1991;243(5):673-80. doi:10.1097/01274882-200630020-00036
25. Yip SK, Sahota D, Pang MW, Chang A. Postpartum urinary retention. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(10):881-91. doi:10.1111/j.0001-6349.2004.00460.x
26. Lamonerie L, Marret E, Deleuze A, Lembert N, Dupont M, Bonnet F. Prevalence of postoperative bladder distension and urinary retention detected by ultrasound measurement. *Br J Anaesth*. 2004;92(4):544-6. doi:10.1093/bja/aei099
27. Rosseland LA, Stubhaug A, Breivik H. Detecting postoperative urinary retention with an ultrasound scanner. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(3):279-82. doi:10.1034/j.1399-6576.2002.t01-1-460309.x

Alerjen Spesifik İmmünoterapi: Etkinliği ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkileri

Allergen Specific Immunotherapy: Efficacy and Effects on Quality of Life

Atike Pınar ERDOĞAN¹, Zeynep Peker KOÇ², Aytül Zerrin SİN³

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

²SBÜ Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Allerji Polikliniği, Yenişehir-İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Allerji İmmünoji Bilim Dalı, Bornova-İzmir, Türkiye

Özet

Giriş: Alerjen spesifik immünoterapi (AİT) mevsimsel ya da yıl boyu süren alerjik rinit (AR) ve alerjenle tetiklenen astıma sahip olgularda kullanılan bir tedavi yöntemidir. Bu çalışmada, standardize alerjen ekstraktları ile konvansiyonel yöntemle subkutan AİT uygulamasının klinik semptomlar, ilaç kullanımı ve yaşam kalitesi üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Anket çalışmamızda AİT alan 145 hasta, tedavi süresi ve ekstraktlardaki alerjen içeriklerine göre gruplandırılmıştır. Klinik etkinliği değerlendirme parametreleri olarak, AİT öncesi ve sonrasında ait astım, rinit, konjunktivit semptom skoru ve ilaç kullanım skoru kullanılmıştır. AİT'in etkinliğini hastaların bakış açılarına göre değerlendirmek amacıyla valide edilmiş "Rinokonjunktivit Yaşam Kalite Ölçeği" (RQLQ) ve "Astım Yaşam Kalite Ölçeği" (AQLQ) uygulanmıştır. AİT öncesi ve sonrası alerjik hastalığa ait genel değerlendirme, hasta tarafından subjektif olarak % düzelme ve hekim tarafından visual analog skala (VAS) kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya ortalama yaşı 36.5 ± 10.3 yıl olan 145 hasta (56 kadın ve 89 erkek) alındı. Çalışma grubundaki hastaların % 70.3'ünde rinit, % 28.3'ünde hem rinit hem de astım vardı. Grupların çoğunda semptom skorları, ilaç skorları ve VAS skorlarındaki düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Yaşam kalitesi değerlendirmesi, tedavi öncesi değerlere kıyasla AİT sonrası tüm hastalarda anlamlı bir iyileşme gösterdi.

Sonuç: AİT, alerjik rinit ve astımda doğru endikasyonla kullanıldığında güvenli ve etkin bir tedavi yöntemidir. Yaşam kalitesi ölçümleri, AİT'nin ikincil sonuçlarını değerlendirmenin önemli bir yoludur.

Anahtar Kelimeler: Alerjik rinit, Astım, Alerjen spesifik immünoterapi, Etkinlik, Yaşam kalitesi

Abstract

Objective: Allergen specific immunotherapy (AIT) is a treatment modality used in patients with seasonal or perennial allergic rhinitis (AR) and allergen-triggered asthma. In this study, the effects of subcutaneous AIT application with conventional method with standardized allergen extracts on clinical symptoms, drug use and quality of life were evaluated.

Material and Methods: In our survey study, 145 patients who received AIT were grouped according to the duration of treatment and the allergen content in the extracts. As the clinical efficacy evaluation parameters, pre- and post-AIT asthma, rhinitis, conjunctivitis symptom score and drug use score were used. Validated "Rhinoconjunctivitis Quality of Life Scale" (RQLQ) and "Asthma Quality of Life Scale" (AQLQ) were applied in order to evaluate the effectiveness of AIT according to the perspective of patients. The general evaluation of allergic disease before and after AIT was made by the patient subjectively as % improvement and by the physician using visual analog scale (VAS).

Results: A total of 145 patients (56 women and 89 men) with a mean age of 36.5 ± 10.3 years were enrolled in the study. Among the study group %70.3 of patients had rhinitis and %28.3 of them had both rhinitis and asthma. The decreases in the symptom scores, medication scores and VAS scores were found statistically significant in most of the groups ($p < 0,05$). Quality of life assessment showed a significant improvement in all patients after AIT compared to pretreatment values.

Conclusions: Allergen specific immunotherapy is a safe and efficient treatment modality in allergic rhinitis and asthma if used properly and with a correct indication. Quality of life measures is an important way to assess the secondary outcomes of AIT.

Keywords: Allergic rhinitis, Asthma, Allergen specific immunotherapy, Efficacy, Quality of life

Yazışma Adresi: Atike Pınar ERDOĞAN, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Hafsa Sultan Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

Telefon: 0 5438753100, Mail: atike.erdogan@cbu.edu.tr

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-4859-7574; 0000-0002-7089-4463; 0000-0002-9199-1991

Geliş Tarihi: 03/06/2020

Kabul Tarihi: 27/10/2020

DOI: 10.17517/ksutfd.747436

GİRİŞ

Alerjen spesifik immünoterapi (AİT) mevsimsel ya da yıl boyu süren alerjik rinit (AR) ve duyarlı olunan alerjenle tetiklenen astıma sahip olgularda yüzyılı aşkın süredir kullanılan bir tedavi yöntemidir. İmmünoterapinin amacı, immünglobulin (Ig)E aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonu hem klinik hem de laboratuvar testleri ile doğrulanmış hastalarda alerjenin giderek artan subklinik dozlarda verilerek immün cevabın değiştirilmesi ve böylece alerjene bağlı semptomların ve ilaç kullanımının azaltılması ya da tamamen ortadan kaldırılmasıdır.

AİT'in endikasyonları ve uygulama kuralları hakkında bilgi veren son kılavuzlardaki ortak görüş; uygun hasta gruplarına, AİT'in uygun endikasyon ve teknikle uygulandığında etkinliği kanıt A düzeyinde doğrulanmış bir tedavi yöntemi olduğudur (1). Bu tedavi yönteminin, subkutan ya da sublingual, hangi uygulama yolu tercih edilirse edilsin alerjik semptomları ve ilaç kullanım ihtiyacını azalttığı, monosensitize bireylerde yeni duyarlanma gelişimini, alerjik rinitli hastalarda da astım gelişimini önlediği gösterilmiştir (2). Son yıllarda alerjik enflamasyonun tek bir hedef organı değil tüm solunum sistemini içine alan bir klinik tablo şeklinde seyrettiği görüşü yaygınlık kazanmakta ve "birleşik hava yolları" kavramı kabul görmektedir. Buna bağlı olarak astım ve rinit birlikteliği üst ve alt solunum yollarını tutan ortak immünotopatolojik mekanizmalarla açıklanmaktadır (3). Rinit sıklıkla astım gelişim zamanını öne çekmekte; alerjik rinitli ve BHR'li bireylerde astım daha sık ortaya çıkmaktadır (4). AİT alerjik semptomları iyileştirdiği ve hastalığın doğal gidişini değiştirebildiği kanıtlanmış olan tek tedavidir (5). Yaşamın erken yıllarında alerjene maruz kalma ve IgE aracılı duyarlanmanın klinik semptomları ortaya çıkardığı anlaşılmıştır. Çocuk yaş grubunda yeni çevresel alerjenlere karşı duyarlanmanın ve astımın henüz ortaya çıkmadan engellenebilmesi amacıyla AİT'in etkinliğine yönelik araştırmalar daha çoktur. Erişkin dönemde uygulanan AİT'in bu konulardaki etkinliğine ait literatürde ulaşılabilen az sayıda çalışma mevcuttur. Kliniğimizde standardize alerjenlerle AİT uygulanmaktadır; ancak kendi AİT uygulamalarımızın etkinlik sonuçları bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı 18-65 yaş arası, en az bir yıldır AİT almakta olan erişkin hastalarda AİT'in alerji semptomları ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesidir.

Yaşam kalitesi terimi, kişinin yaşamının çeşitli alanlarına hastalığın ve sağlığın etkisini algılayışını tamamen kendi bakış açısından değerlendirmesini ifade eder. Bu nedenle hasta için çok önem taşımaktadır. Alerji hedef organa ait fiziksel semptomların yanı sıra, ruhsal bozukluklara, sosyal aktivitenin bozulmasına ve günlük yaşam aktivitelerinin yerine getirilememesi gibi nedenlerle yaşam kalitesinde kötüleşmeye yol açmaktadır. Yalnızca klinik belirtilere odaklanmak yorgunluk, konsantrasyon eksikliği gibi alerjik hastalıkların organ dışı sistemik etkilerinin ortaya konmasında eksikliklere ve hatta yanlış sonuçlara yol açmaktadır. WAO (World Allergy Organisation) alerjen AİT ile ilgili klinik çalışmaların

standardizasyonu için bazı önerilerde bulunmuştur. Bu noktada klinik ve laboratuvar verilerinin yanı sıra yaşam kalitesi ile ilgili noktalara da dikkat çekmiştir (6). Rinit, astım ve atopik dermatitin yanı sıra tek havayolu hastalığı için spesifik yaşam kalitesi anketleri geliştirilmiş, validasyonu yapılmış ve pek çok dile çevrilerek uygulama alanı bulmuştur (7). Pek çok çalışmada gösterildiği gibi AİT kişilerin yaşam kalitesini artıran bir tedavi yöntemidir. Yaşam kalitesi AİT'in sekonder kazanımların ortaya konmasında geçerli bir yöntemdir (8).

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada en az bir yıldır AİT alan 145 hasta, tedavi verilen süre ve ekstrelerdeki alerjen içeriklerine göre gruplandırılmıştır. AİT içeriği, hastanın öyküsü, deri testinde saptanan pozitif değerler ve bölge polen haritası göz önüne alınarak oluşturulmuştur. Buna göre, tek polen antijeni, birden fazla polen antijeni, tek başına mite antijeni, ayrı şişelerde olmak üzere mite ve polen antijeni ekstreleri ile AİT uygulanan hastalarda klinik etkinlik değerlendirilmiştir. Klinik etkinliği değerlendirme parametreleri olarak, AİT öncesi ve sonrasına ait astım semptom skoru, rinit semptom skoru, konjunktivit semptom skoru ve ilaç kullanım skoru kullanılmıştır. AİT'in etkinliğini hastaların bakış açılarına göre değerlendirmek amacı ile valide edilmiş "Rinokonjunktivit Yaşam Kalite Ölçeği" (RQLQ) ve "Astım Yaşam Kalite Ölçeği" (AQLQ) ile sorgulama uygulanmıştır. AİT'e başlamadan önce ve başladıktan sonra alerjik hastalığa ait genel değerlendirme, hasta tarafından subjektif olarak yüzde düzelme ve hekim tarafından visual analog skala (VAS) kullanılarak da yapılmıştır.

Objektif değerlendirmeye engel olabilecek ciddi sistemik hastalığı olan, anket formlarını doldurmak istemeyen ve herhangi bir nedenle çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı tutulmuştur. Hastalar AİT almak üzere başvurdukları günde, çalışmaya katılmayı kabul edip bilgilendirilmiş onam formunu imzaladıktan sonra, semptom skorlamaları ve yaşam kalite ölçekleri toplam 145 hasta ile yüz yüze görüşen iki ayrı hekim tarafından bizzat doldurulmuştur. Çalışmada kullanılan anket formunda demografik veriler, tanı bilgileri, uygulanan immünoterapinin içeriği, süresi ve medikal tedavi bilgilerinin yanı sıra etkinlik değerlendirme soruları yer almaktadır. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulları, Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.01.2011 tarih ve 11-1/10 numarası ile onay alınmıştır. Çalışmada Helsinki Deklerasyon prensiplerine uyulmuş ve tüm katılımcılardan gönüllü onam formu alınmıştır.

İstatiksel Analiz

Analizler, SPSS 19.0 for Windows istatistik paket programında gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Tüm hipotez kontrolleri $\alpha=0.05$ önem seviyesinde uygulanmıştır. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıklar ki-kare, Mann-Whitney U ve

Wilcoxon işaretli sıra sayıları testi yöntemleriyle karşılaştırılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede hastalar, almakta oldukları AİT'nin yılına göre de ayrıca gruplandırılmışlardır.

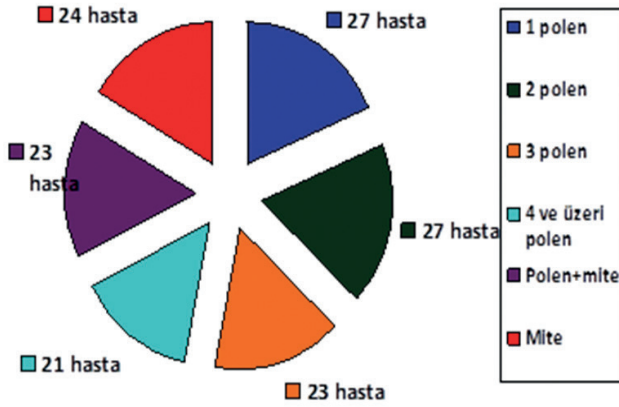
BULGULAR

145 hastanın 56'sı kadın (%38.6), 89'u erkekti (%61.4). Yaş ortalaması 36.5 ± 10.3 yıldır. Hastaların 102'sine (%70.3) alerjik rinit, 41'ine (%28.3) alerjik rinit ile birlikte alerjik astım ve 2 hastaya (%1.4) alerjik astım tanısı konmuştu. 44 (%30.3) hastanın mevsimsel, 20 (%13.8) hastanın yıl boyu, 81 (%55.9) hastanın ise mevsimsel artış göstermekle birlikte yıl boyu süren yakınmaları vardı. AİT'de uygulanan alerjenlere göre hastalar homojen bir dağılım gösterdiler (Şekil 1).

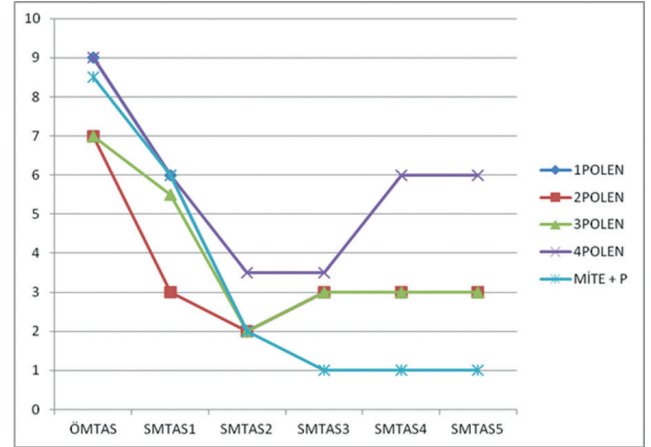
Tekli ve çoklu alerjenlerle uygulanan AİT'nin etkinliğinin değerlendirilmesinde; İT öncesi döneme göre, İT sonrası astım, rinit ve konjunktivit semptom skorlarında ve ilaç kullanım skorlarında özellikle birinci yıldan sonra tüm

gruplarda anlamlı azalma olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$) (Şekil 2a,b,c). Toplam semptom skorlarına bakıldığında mevsimsel yakınması olan AR tanılı 120 hastanın SİT öncesi mevsimsel rinit skoru ortalaması $12,5 \pm 3,0$ iken SİT sonrası birinci yılda $8,2 \pm 3,4$, ikinci yılda $6,0 \pm 3,3$, üçüncü yılda $4,9 \pm 3,0$, dördüncü yılda $4,7 \pm 3,1$ ve beşinci yılda $5,5 \pm 3,7$ 'ye düştüğü saptanmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$) (Şekil 2b). Konjunktivit yakınması olan 136 hastanın semptom skorları incelendiğinde SİT öncesi konjunktivit skoru ortalaması 7.0 ± 2.3 iken SİT sonrası birinci yılda 4.2 ± 2.3 , ikinci yılda 2.9 ± 2.0 , üçüncü yılda 2.3 ± 1.9 , dördüncü yılda 2.1 ± 2.0 ve beşinci yılda 2.1 ± 2.3 'a düştüğü saptanmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$) (Şekil 2c).

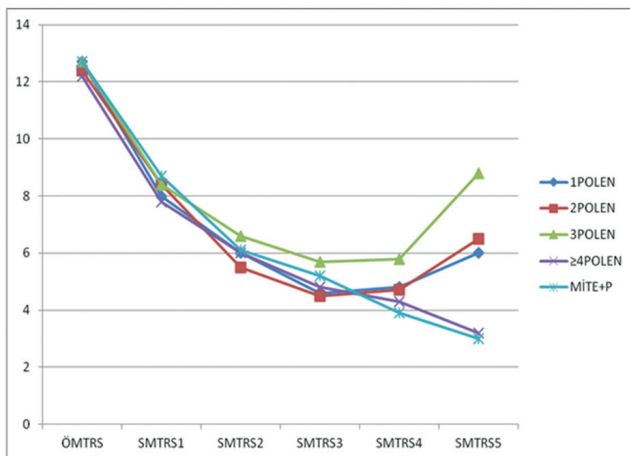
Çalışmaya katılan 145 hastadan SİT başladıktan sonraki yıllar içerisinde yakınmalarının düzelleme miktarını yüzde oran olarak bildirmeleri istendi. Tüm gruplarda, hastaların yakınmalarının düzelleme yüzdesi ilk yıl ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklı bulundu ($p < 0,05$) (Şekil 3a).



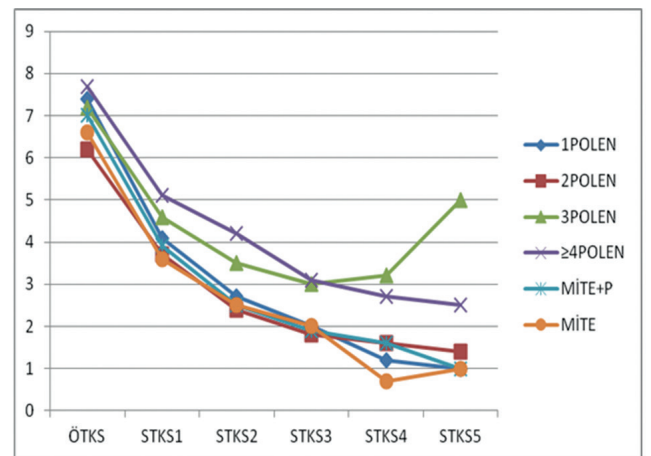
Şekil 1. Uygulanan alerjen tipine göre hastaların dağılımı



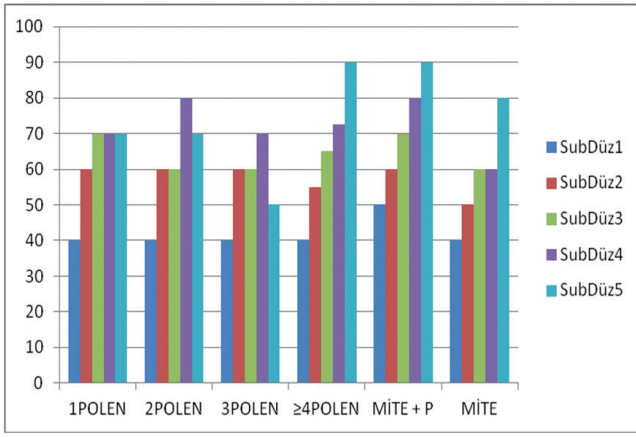
Şekil 2a. Uygulanan AİT'ye göre tedavi öncesi mevsimsel astım skoru (ÖMTAS) ve yıllara göre tedavi sonrası mevsimsel astım skorları (SMTAS)



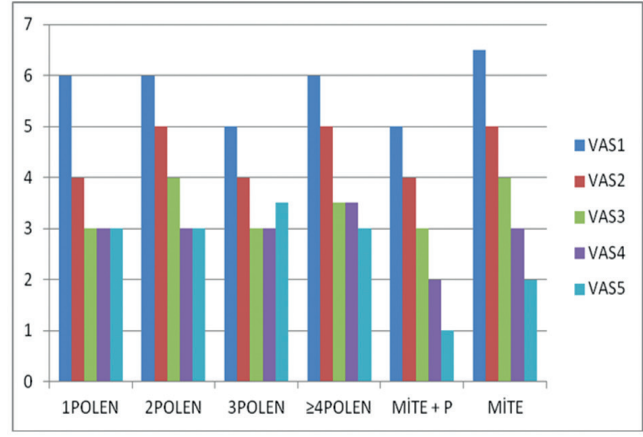
Şekil 2b. Uygulanan AİT'ye göre tedavi öncesi mevsimsel rinit skoru (ÖMTRS) ve yıllara göre tedavi sonrası mevsimsel rinit skorları (SMTRS)



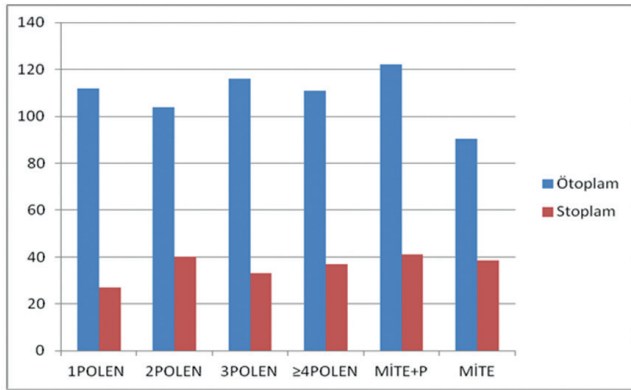
Şekil 2c. Uygulanan AİT'ye göre tedavi öncesi (ÖTKS) ve yıllara göre tedavi sonrası konjunktivit skorları (STKS)



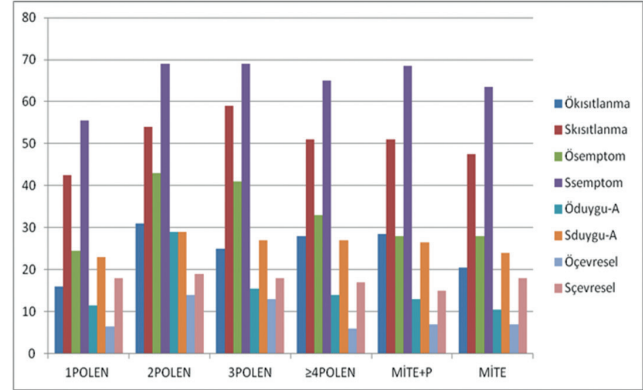
Şekil 3a. Tedavi etkinliğinin AİT sonrası yıllara göre (1-5), farklı AİT gruplarında hasta tarafından değerlendirilmesi (subjektif düzelme) (AİT öncesi yakınmaların şiddetine %100 dersek, yıllar içerisinde % kaç düzeldiniz?)



Şekil 3b. Tedavi etkinliğinin AİT sonrası yıllara göre (1-5), farklı AİT gruplarında hekim tarafından değerlendirilmesi (VAS) (Yakınmaların en şiddetli olduğu dönem on, hiçbir yakınmanın olmadığı dönem sıfır)



Şekil 4a. RQLQ genel sorunlar, burun ve göz belirtilerine ait parametrelerin AİT öncesi ve sonrası karşılaştırılması



Şekil 4b. AQLQ aktivite kısıtlanması, astım semptomları ve duygusal etkilenmeye ait parametrelerin AİT öncesi ve sonrası karşılaştırılması

Alerjik hastalığın genel değerlendirmesi yapıldığında, hem hekim tarafından belirlenen VAS değerleri hem de hastanın tanımladığı subjektif düzelme değerleri açısından hem monosensitize hem de polisensitize hastalarda AİT'nin anlamlı etkisinin olduğu görüldü ($p < 0.05$) (Şekil 3a/3b).

Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan ölçeklerde, hem ayrı ayrı hem de toplam RQLQ ve AQLQ skorlarında AİT uygulama öncesine göre tedavi sonrasında belirgin düzelme saptandı. Bu iyileşme, tedavide kullanılan alerjen sayısına göre gruplandırılmış tüm hastalarda ve tüm alt başlıklarda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$) (Şekil 4a/4b).

TARTIŞMA

Son yıllarda AR ve astımın gelişmiş batı ülkelerinde ve gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı giderek artmaktadır (9). Hem astımda hem de alerjik rinitte semptomların gerile-

mesinden sonra ilaç tedavisine ara verilmesi ya da tedavinin tamamen kesilmesinin ardından alerjen ile tekrar karşılaşmada semptomlar ortaya çıkabilmekte, ilaç kullanım ihtiyacı tekrar doğabilmektedir. Bu nedenle son yıllarda alerjik hastalıkların temel oluşum mekanizmasına etki edecek güvenli ve etkinliği uzun dönem devam edebilen tedavi yöntemleri önem kazanmıştır (10). Polen ile yapılan çalışmalarda AİT'in hastaların semptom skorlarını, ilaç gereksinimlerini azalttığı ve hastalığın nüksünü önlediği izlenmiştir (11,12). AİT, IgE aracılığı ile oluşan alerjik rinit, astım ve arı venom alerjisinde kullanılan önemli bir tedavi yöntemidir. Alerjik hastalıkların doğal gidişini değiştirebilen tek tedavi yöntemi olması açısından önemlidir (13). Son yıllarda uluslararası AR ve astım kılavuzlarında alt ve üst hava yollarının benzer inflamatuvar yanıtı sahip oldukları ve sadece anatomik olarak değil, pek çok farklı mekanizma ile ilişki içinde oldukları vurgulanmaktadır (14). Randomize, prospektif, tek ve çift kör plasebo

kontrollü çalışmalar alerjik rinitte konvansiyonel immünoterapinin etkinliğini göstermiştir (15). İmmünoterapi alerjen ekstrelerinin düşük dozdan başlanarak artan dozlarda, belirli aralıklarla hastaya verilmesi ve alerjenin tolere edilmesinin sağlanması esasına dayanmaktadır (16,17).

Dolayısıyla AİT gündeme geldiği zaman kişinin AR, astım ve konjunktivitinin aslında tek bir hastalığın farklı parçaları olarak kabul edilmesi uygun olacaktır (18). Günümüzde AİT'e ait klinik etkinliğin değerlendirilmesi için en uygun objektif parametreler semptom skorlaması ve ilaç kullanım skorları olarak kabul edilmektedir (19). Polen ile AİT uygulanan astımlı hastaların mevsimsel toplam semptom skorlarının AİT öncesine göre AİT sonrası dönemde belirgin azaldığı saptanmıştır ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır. Benzer azalma yıl boyu semptomu olan ve sadece ev tozu ile AİT uygulanan astımlı hastalarda da gözlenmiştir. Toplam semptom skorlarına bakıldığında mevsimsel yakınması olan AR tanılı 120 hastanın AİT öncesi mevsimsel rinit skoru ortalaması $12,5 \pm 3,0$ iken AİT sonrası birinci yılda $8,2 \pm 3,4$; ikinci yılda $6,0 \pm 3,3$; üçüncü yılda $4,9 \pm 3,0$; dördüncü yılda $4,7 \pm 3,1$ ve beşinci yılda $5,5 \pm 3,7$ 'ye düştüğü saptanmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Konjunktivit yakınması olan 136 hastanın semptom skorları incelendiğinde AİT öncesi konjunktivit skoru ortalaması 7.0 ± 2.3 iken AİT sonrası birinci yılda 4.2 ± 2.3 , beşinci yılda 2.1 ± 2.3 'a düştüğü saptanmıştır ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada alerjik rinitli hastalarda AİT'in etkinliğini değerlendirmede deri prik testlerinin, semptom skorlarının total ve spesifik IgE düzeylerinin rollerini araştırmak amacıyla AİT uygulanan 12-40 yaş arası 20 alerjik rinitli hasta, sadece uygun ilaç tedavisi uygulanan 16-48 yaş arası 10 alerjik rinitli hasta ile karşılaştırmalı olarak tedavilerinin 6, 12, 24, 36. aylarında değerlendirilmiştir. AİT grubunda semptom skorları ve deri testi sonuçları kontrol grubuna göre belirgin farklı iken, AİT'e bağlı yan etkiler nadir olarak ve tedavi kesilmesini gerektirmeyecek düzeyde görülmüştür. Semptom skorları ve deri prik testlerinin alerjik rinitli hastalarda etkinlik takibinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (19,20). Buna paralel olarak Chen J ve ark. astımın eşlik ettiği AR'li hastalarda AİT etkinliğini değerlendirmek üzere standardize dermatophagoides pteronyssinus ekstresi ile AİT uygulanan 155 hasta ile yaptıkları bir çalışmada AİT öncesi ve AİT sonrası 1. yılda semptom ve ilaç kullanım skorlaması ile yaşam kalitesini değerlendirmiş ve sadece ilaç tedavisi alan kontrol grubuna göre AİT grubunda tüm skorlarda belirgin iyileşme saptamışlardır (21). Çalışmamızda tedavi etkinliğini değerlendirmek için hem objektif hem de subjektif değerlendirme kriterlerinden faydalanılmıştır. AİT'in klinik etkinlik değerlendirmeleri söz konusu olduğunda bizim araştırma sonuçlarımıza göre semptom ve ilaç kullanım skorlarında düşüş saptanmıştır. Tedavi etkinliğinin hasta tarafından değerlendirilmesi ile subjektif düzelme puanı elde edilmiştir. Çalışmaya katılan toplam 145 hastanın tamamında yakınmaların düzelme yüzdesinin, AİT başlanan

ilk yıl ile karşılaştırıldığında yıllar içerisinde anlamlı olarak arttığı görülmüştür. AİT başlandıktan sonraki ilk yıl subjektif düzelme yüzdesinin median değeri 40.0 iken ikinci yılını tamamlamış 134 hastada bu değer 60.0 ve beşinci yılını tamamlamış 30 hastada 70.0 saptanmıştır. Subjektif düzelme yüzdesindeki bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır.

Alerjik rinit'te semptomların ciddiyetini belirlemede VAS kullanılabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (4). VAS, semptomları tek tek değerlendirme olanağı sunmakla birlikte tüm semptomları bir arada düşünüp hastalığın ciddiyetini belirleme olanağı da verir. Bousquet ve ark. VAS <5 olduğunda hafif derecede, VAS > 6 olduğunda ise orta/ciddi derecede hastalık olduğunu belirtmişlerdir (8). Çalışmamızda VAS skorları; semptom skorları, ilaç kullanım skoru ve hasta tarafından verilen subjektif düzelme puanı dikkate alınarak hekim tarafından belirlenmiştir. Tek cins polen ile AİT uygulanan 27 hastanın AİT sonrası ilk yıl VAS skoru ortalaması 5.7 ± 1.9 iken AİT sonrası dördüncü yılda 2.8 ± 1.2 olduğu görülmüştür. Sadece ev tozu ile AİT uygulanan 24 hastanın AİT sonrası ilk yıl VAS skoru ortalaması 5.9 ± 1.8 iken AİT sonrası dördüncü yılda 3.2 ± 1.7 saptanmıştır. Tüm gruplarda VAS skorlarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde; hekim tarafından belirlenen VAS değerleri ile hasta tarafından belirlenen subjektif düzelme değerleri arasında olumlu yönde, güçlü bir korelasyon mevcuttur. Bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Alerji hedef organa ait fiziksel semptomların yanı sıra ruhsal bozukluklara, sosyal aktivitenin bozulmasına ve günlük yaşam aktivitelerinin yerine getirilememesi gibi nedenlerle yaşam kalitesinde kötüleşmeye yol açmaktadır. Ancak semptom skorları bu gibi etkileri ortaya koymada yetersiz kalabilmektedir (20). Bu nedenle çalışmamızda hastaların AİT uygulamasından gördükleri faydayı değerlendirmek amacıyla semptom ve ilaç kullanım skorlarının yanı sıra spesifik yaşam kalitesi ölçekleri kullanılmıştır. Pek çok çalışmada gösterildiği gibi AİT kişilerin yaşam kalitesini artıran bir tedavi yöntemidir. Yaşam kalitesi AİT'in klinik etkisini gösteren primer bir yöntem olarak kullanılmamakla birlikte sekonder kazanımların ortaya konmasında geçerli bir yöntemdir (1). Ayrıca son yıllarda yaşam kalitesi kavramı üzerinde durmanın bir başka nedeni, yeni ekonomik sınırlılıklar ve maliyete göre etkinlik gereksinimidir. Buna göre tedavide en az maliyetle en iyi bakımın sağlanması amaçlanmalıdır. Bu durum özellikle sağlık sigortası sistemleri yaygın ve güçlü olan ülkelerde daha da önem kazanmaktadır. Amerika'da Gıda ve İlaç Birliği (FDA) bir ilacın onaylanmasında yaşam kalitesini o ilacın etkisine ait önemli özelliklerden biri olarak kabul etmiştir. RQLQ ile SF-36'nın karşılaştırıldığı çalışmalarda hastalık ilişkili yaşam kalitesini ölçmede hastalığa spesifik olan RQLQ'nun üstün olduğu gösterilmiştir. Ciprandi ve ark. yaptığı bir çalışma ile RQLQ skoru ile klinik iyileşme parametreleri ve immünojenik belirteçler arasında güçlü bir korelasyon olduğu doğrulanmıştır (22). Çalışmamızda RQLQ ile değerlendirilen aktivite, uyku, non-rinit semp-

tomlar (bitkinlik, susuzluk, üretkenlikte azalma, dikkatini toplamada güçlük, baş ağrısı vs.), genel sorunlar (mendil ya da kağıt mendil taşımak zorunda olmanın verdiği rahatsızlık, gözünü/ burnunu silme ihtiyacı, burnunu sürekli çekme ihtiyacı), burun ve göz belirtileri, duygular ve bu yedi başlığa ait skorların toplanmasıyla elde edilen toplam RQLQ skorunda AİT uygulaması öncesine göre AİT uygulaması sonrası belirgin düzelme saptanmıştır. Bu düzelme tüm alt başlıklarda istatistiksel olarak anlamlıdır. AQLQ ile değerlendirilen 40 hastanın yaşam kalitesi skorlarında olumlu yönde gözlenen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sonuç olarak, çalışmamız erişkin yaş grubunda uygulanan konvansiyonel AİT ile ilgili etkinlik ve yaşam kalitesi değerlendirmesinin birlikte yapıldığı az sayıdaki klinik araştırmadan birisidir. Alerjen spesifik immünoterapi deneyimli kişiler tarafından, doğru endikasyonda, uygun alerjen seçimi yapılarak uygulandığında etkin bir tedavi yöntemidir. Yaşam kalitesi AİT'in klinik etkisini gösteren primer bir yöntem olarak kullanılmamakla birlikte sekonder kazanımların ortaya konması ve diğer klinik etkinlik parametrelerinin desteklenmesi açısından önemlidir.

Çıkar Çatışması ve Finans Durumu

Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti

Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD001936.
- Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Jacobsen L. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251.
- Compalati E, Ridolo E, Passalacqua G. The link between allergic rhinitis and asthma: the united airways disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6(3):413-23.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5):S147-S334.
- Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther*. 2000;22(3):329-41.
- Spector SL, Nicklas RA. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; American College of Allergy, Asthma & Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology Symptom severity assessment of allergic rhinitis: part 1. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(2):105-14.
- Yuksel H, Yılmaz O. Validity and reliability of Turkish version of rhinitis and mini-rhinitis quality of life questionnaires. *Allergol Immunopathol(Madr)*. 2009;37(6):293-297.
- Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy* 2007;62(4):367-72.
- Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006;61(suppl.82):1-20.
- Frew AJ. Immunotherapy of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2 Suppl.): S712-S719.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD001186.
- Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(12):1825-1848.
- Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(4):765-798. doi:10.1111/all.13317
- Zhang W, Lin C, Sampath V, Nadeau K. Impact of allergen immunotherapy in allergic asthma. *Immunotherapy*. 2018;10(7):579-593. doi:10.2217/imt-2017-0138.
- Ünal D. Effects of Perennial Allergen Immunotherapy in Allergic Rhinitis in Patients with/without Asthma: A-Randomized Controlled Real-Life Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(2):141-148. doi:10.1159/000504916.
- Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1485-98.
- Feng M, Zeng X, Li J. House dust mite subcutaneous immunotherapy in Chinese patients with allergic asthma and rhinitis. *J Thorac Dis*. 2019;11(8):3616-25.
- Walker SM, Pajno GB, Lima MT. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):87-93.
- Akbaş Y, Saatçi MR. Monitoring the efficacy of immunotherapy by symptom scores and the skin prick test in patients with allergic rhinitis. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*.2003;10(6):221-5.
- Cuesta-Herranz J, Laguna JJ, Mielgo R, Pérez-Camo I, Callejo AM, Begoña L, et al. Quality of life improvement with allergen immunotherapy treatment in patients with rhinoconjunctivitis in real life conditions. Results of an observational prospective study (ÍCARA). *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2019;51(5):10.
- Chen J, Kong W. Efficacy evaluation of specific immunotherapy with standardized dermatophagoides pteronyssinus extract for allergic rhinitis accompanied with asthma. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*.2010;24(2):57-9.
- Ciprandi G, Klersy C, Cirillo I. Quality of life in allergic rhinitis: *Clin Exp All* 2007; 37:1528-1535

Üriner Sistem Semptomları Olan Multipl Sklerozlu Hastalarda Üriner Sinir Büyüme Faktörü Düzeyleri

Urinary Nerve Growth Factor Levels in Multiple Sclerosis Patients with Urinary System Symptoms

Muhammed SEYİTHANOĞLU¹, Yılmaz INANC², Songül BAVLI²

¹ Department of Biochemistry, Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

² Department of Neurology, Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

Özet

Amaç: Multiple Skleroz (MS) hastalarında idrar sinir büyüme faktörünün (NGF) duyarlılığını ve özgüllüğünü detrusör aşırı aktivitesinin belirteçleri olarak tahmin etmek.

Gereç ve Yöntemler: MS tanısı ile takip edilen üriner sistem semptomları olan 20 gönüllü hasta ve MS tanısı olan ancak üriner sistem semptomları olmayan 29 gönüllü hasta çalışmaya dahil edildi. Kişilerden kapsamlı bir anamnez ve spot idrar örnekleri alındı. Benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip 27 sağlıklı gönüllü NGF düzeyleri açısından karşılaştırma yapmak üzere dahil edildi ve spot idrar örnekleri alındı.

Bulgular: İdrar NGF düzeyleri ve NGF/idrar Kreatinin oranları üriner semptomları bulunan MS hasta grubunda üriner semptomları bulunmayan hasta grubuna göre istatistiki olarak anlamlı olmayan şekilde daha düşüktü, üriner semptomları olmayan hasta grubunda da kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlılık içermeyen düşüklük gözlemlendi (p: 0,114 ve 0,833)

Sonuç: Üriner semptomları olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte idrar NGF düzeylerinin semptomu olmayan hastalara kıyasla daha düşük olduğu tespit edilmiştir. MS hastalarında NGF ve üriner sistem şikayetleri arasındaki ilişkinin aydınlatılması için daha geniş hasta popülasyonlarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, Sinir büyüme faktörü, İdrar yolu disfonksiyonu

Abstract

Objective: To estimate the sensitivity and specificity of the serum and urinary nerve growth factor (NGF) in MS patients as markers of detrusor overactivity.

Material and Methods: 20 volunteers who were diagnosed with MS and who had urinary tract symptoms and 29 volunteers who were diagnosed with MS however who did not have urinary tract symptoms were included in the study. A comprehensive anamnesis and spot urine samples were obtained from the subjects. Twenty seven healthy volunteers with similar age and gender distribution were included for making a comparison with regard to NGF levels and spot urine samples were obtained.

Results: Urinary NGF levels and NGF/urinary creatinine ratios were found lower in the group composed of MS patients who had urinary symptoms compared to the group composed of MS patients who did not have urinary symptoms but the difference was not statistically significant. These parameters were found lower in patient group who did not have urinary symptoms compared to control group however the difference was not statistically significant (p: 0,114 and 0,833)

Conclusion: Urinary NGF levels were found to be lower in patients with urinary symptoms compared to patients without symptoms. Further studies in larger patient populations are needed to clarify the relationship between NGF and urinary tract symptoms in MS patients

Key Words: Multiple sclerosis, Nerve growth factor, Urinary tract dysfunction

Yazışma Adresi: Muhammed SEYİTHANOĞLU, Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye,

Telefon: +90 344 3003360, Mail: dr.muhammad.seyit@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-8027-7549, 0000-0002-0423-0941, 0000-0002-1688-7828

Geliş Tarihi: 11.09.2020

Kabul Tarihi: 15.09.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.793595

INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease characterized by neuro-inflammation and neuro-degeneration in central nervous system. The disease influences the white matter, cortex, deep gray matter and characterized by inflammatory-demyelinating lesions and neuronal/axonal degeneration (1).

MS is usually seen in young adults and initial symptoms develop between ages 20-30. The disease is 1.5-3 fold more common among females. The main symptoms of the disease include hemispheric or spinal involvement-related sensory, motor, brain stem and cerebellar signs and optic neuritis (2-4).

Lower urinary system dysfunction is common in MS patients as detrussor muscle and external urethral sphincter are innervated by lateral cortico-spinal (pyramidal) and reticulo-spinal pathways and MS plaques usually influence these regions. More than 80% of MS patients exhibit lower urinary system symptoms and urologic findings are present in more than 96% of the patients who had the disease for longer than 10 years. Urgency or polyuria is seen in 31-85% of the patients, incontinence in 37-72%, obstructive symptoms presenting with urinary retention in 2-52%. Bladder symptoms become evident due to long standing disease or the other lesions like benign prostate hyperplasia, stress incontinence in patients older 50 years. The risk for upper urinary system disorder is reported to increase in patients with detrussor sphincter dys-synergia (4).

Supra-sacral, sacral or intra-cranial plaques in the white matter may lead to varying types of neurogenic bladder dysfunction; sensory, motor, sphincter functions of the bladder may be affected (5-7). However studies are also available indicating that urinary symptoms and lesion location are not inter-related in MS (8).

Kurtzke Disability Status Scale (DSS) was developed for measuring disability status of MS patients by Dr. John Kurtzke in 1950s. The aim of the scale was to establish an objective approach for measuring the magnitude of functionality that could be widely used for health service providers. The scale was changed for several times in order to correctly reflect the levels of clinically observed disability and the name of the scale was changed as Expanded Disability Status Scale (EDSS). The overall score of the scale varies between 0 and 10. The first level 1.0 and 4.5 corresponds to high ambulatory skills, and the scores between 5.0 and 9.5 corresponds to the loss of ambulation ability.

In recent years, the role of urinary neuro-trophins including nerve growth factor (NGF) and brain-derived neuro-trophic factor (BDNF) are stressed as the underlying agent and urinary bio-marker (9,10).

NGF is the first discovered member of neurotrophin (NT) family and the other NTs include BDNF, NT-3, NT-4/5 (11-14). NGF is known to be necessary for growing of various neuron types, some nerve groups, for maintenance and development of life. NF is a protein which plays a role in

neuroblast proliferation, in maturation of dorsal root ganglion through affecting neuronal phenotype and as a messenger between peripheral effector tissue and the neurons innervating this tissue (11,12,15,16).

The source of NGF in peripheral tissues is estimated to be the tissues innervated by nerves. Smooth muscle cells, astrocytes, fibroblasts and the other cells synthesize NGF in culture (11,17). NGF is also known to play an important role in development, maintenance and differentiation of neural crest-originated sympathetic and sensory neurons, in obstructive, inflammatory and growing diseases (11,12,15,17).

NGF is the determinant of neuronal functions in response to physiologic or pathologic conditions, also has a modulation role defined as "neuronal plasticity". In vitro studies have revealed that NGF regulates neuro-transmitter release, triggers synaptic re-organization, increases nervous excitability through reducing activation threshold, increasing the sensitivity of nosi-septive nerves in case of hyper-sensitivity (18,19).

NGF is produced in urothelium and smooth muscle cells in urinary tract (20). Studies indicate that elevated NGF levels in bladder tissue and urine is directly correlated with lower urinary tract dysfunction like interstitial cystitis and over-active bladder (21-23).

The aim of the present study is to investigate the role of urinary NGF (uNGF) levels as an objective bio-marker in detection of urinary tract symptoms of MS patients.

MATERIAL and METHODS

The study was planned according to the principles of the Helsinki Declaration. 20 volunteers who were diagnosed with MS and who had urinary tract symptoms and 29 volunteers who were diagnosed with MS however who did not have urinary tract symptoms were included in the study. Patients who had urinary tract infection, Diabetes Mellitus (DM), lower urinary tract operation or previous urinary tract complications were excluded from the study. A comprehensive anamnesis and spot urine samples were obtained from the subjects. Twenty seven healthy volunteers with similar age and gender distribution were included for making a comparison with regard to NGF levels and spot urine samples were obtained. The study was approved by the local Ethics Committee (2017/14) and informed consent was obtained from all patients and controls.

Urine samples were stored at -80 °C until the day of analysis and brought to room temperature at the day of analysis, centrifuged at 4000 rpm at 4 °C for 15 min. NGF levels were measured with commercial ELISA kit (CUS:10025; SunRed Biological Technology Company; (Shanghai; China), which had a minimum sensitivity of 7.336 pg/mL. The assays were performed according to the manufacturer's instructions. NGF levels (pg/mL) were normalized to the concentration of urinary creatinine (pg/mg). Urine creatinine was measured using ADVIA 1800 chemistry system (Siemens Healthcare GmbH).

Statistical analyses were performed using SPSS software version 20 and the statistical significance was set as $p < 0.05$. Values were reported as mean and standard deviation. Kolmogorov-Smirnov analysis was used to evaluate normality. One Way ANOVA test (post hoc Tukey, Tamhane) was used for inter-group comparison of normally distributed parameters and Kruskal-Wallis test (post hoc Mann-Whitney U) was used for comparison of the parameters which did not show a normal distribution.

RESULTS

Age distribution was similar between groups ($p:0,101$). Mean age was 37.7 in control group, 34.0 in MS patients who did not have urinary symptoms and 40.3 in MS patients who had urinary symptoms (**Table 1**). Control group was composed of 17 females and 10 males, MS patients without urinary symptoms group was composed of 22 females and 7 males, MS patients with urinary symptoms group was composed of 17 females and 3 males

Duration of disease and EDS scores were recorded and inter-group comparisons were made (**Table 1**).

Disease duration and EDS scores were found significantly higher in the group composed of MS patients who had urinary symptoms compared to the group composed of MS patients who did not have urinary symptoms ($p: 0,001$ and $<0,001$) (**Figure 1-2**).

Urinary NGF levels and NGF/urinary creatinine ratios were found lower in the group composed of MS patients who had urinary symptoms compared to the group composed of MS patients who did not have urinary symptoms but the difference was not statistically significant. These parameters were found lower in patient group who did not have urinary symptoms compared to control group however the difference was not statistically significant ($p: 0,114$ and $0,833$) (**Figure 3-4**).

Table 1. Duration of disease and EDS scores

Group		Age	Disease Duration	EDSS
Control	Mean	37,74		
	N	27		
	Std. Deviation	12,07		
MS	Mean	34,03	2,80	0,52
	N	29	29	29
	Std. Deviation	10,82	2,10	0,99
MS+Incontinence	Mean	40,35	8,20	3,22
	N	20	20	20
	Std. Deviation	5,43	7,67	2,21

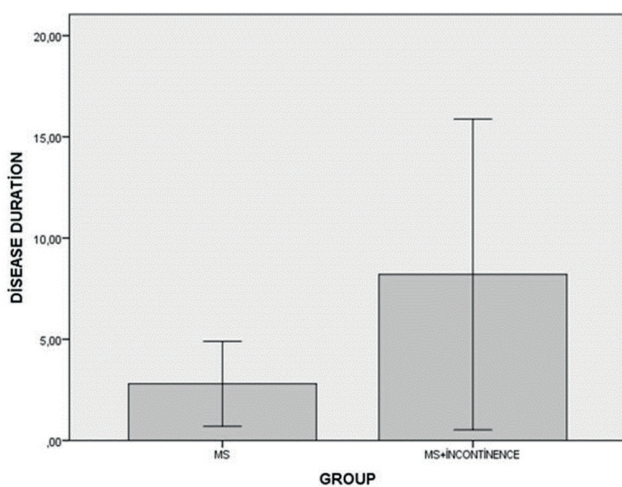


Figure 1. Disease Duration

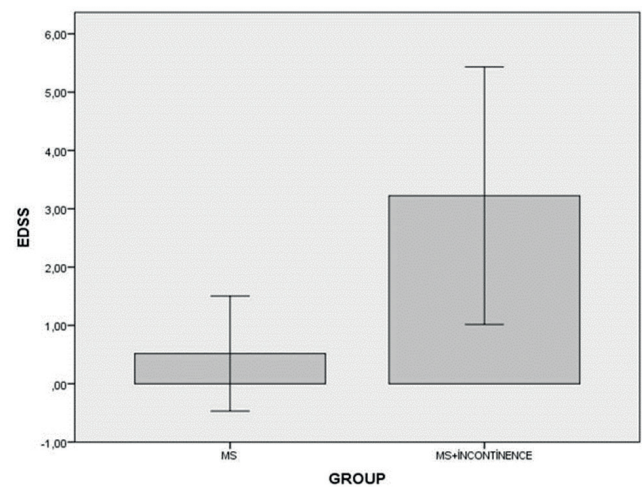


Figure 2. EDSS Scores

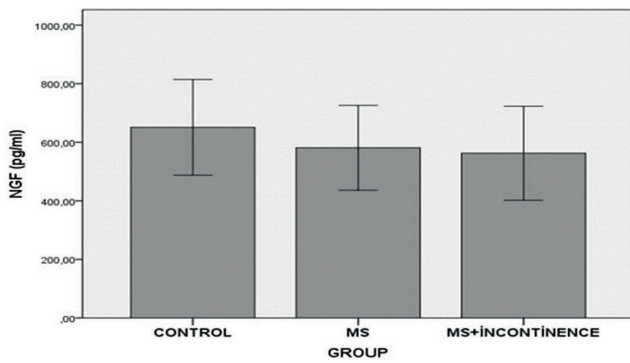


Figure 3. Urinary NGF levels

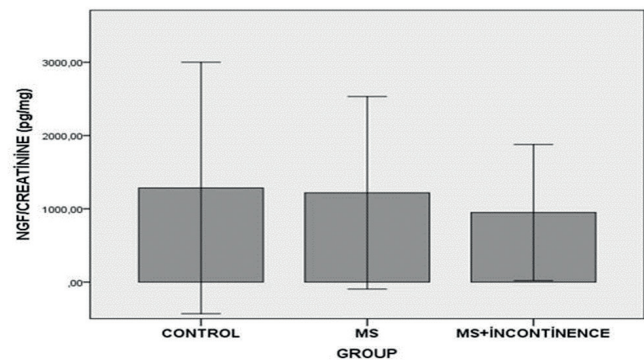


Figure 4. NGF/urinary creatinine ratios

DISCUSSION

Neurotrophic polypeptides play central roles in nervous system development, from naturally occurring cell death to differentiation and neuronal outgrowth. The acknowledged prototypical example and best-characterized neurotrophin is nerve growth factor (NGF). It acts on sympathetic and neural crest-derived sensory neurons, and is also present in the central nervous system (CNS), where it serves a trophic function in the development and maintenance of basal forebrain cholinergic neurons. Serum NGF was found to play an important role in pathogenesis of auto-immune disorders and degenerative diseases. Serum NGF levels were found elevated in vernal conjunctivitis, allergic diseases and asthma (24,25). Elevated urinary NGF level was proposed as a bio-marker superior to BDNF for over-active bladder (26, 27). Elevated serum NGF levels may reduce excitatory threshold value in dorsal root ganglion of the bladder and may lead to an increase in mechanic sensitivity of bladder wall (28).

However elevated NGF levels leads to an important problem in urinary tract infections, stones and bladder tumors (29).

In our previous study, we investigated uNGF in 40 children with over-active bladder. Urine samples were examined at baseline, at 3th and 6th months after treatment and uNGF/Cr levels were measured in study group. We observed that uNGF/Cr levels were higher in over-active bladder group compared to control group and also uNGF/Cr levels decreased to control group levels at 6th month of anti-muscarinic treatment (30).

Lower urinary tract symptoms are common in MS patients. Based on the North American Research Committee on Multiple Sclerosis Registry, a large survey of more than 9700 MS patients, 65% reported moderate to severe urinary complaints. Nocturia, followed by urinary urgency and frequency were the most prevalent signs. Urinary incontinence and poor bladder emptying were noted less frequently. These condition is significant morbidity and impairment of their quality of life (31). Literature data show that uNGF levels are mostly studied in lower urinary tract disorders,

mainly over-active bladder. In our study, uNGF levels were found lower in MS patients who did not have urinary tract symptoms compared to control group. uNGF levels were found lower in MS patient who had incontinence compared to MS patients who did not have incontinence however the difference was not statistically significant. It is considered that reduced NGF leads to an impairment in modulation defined as neuronal plasticity and incontinence may develop.

Neuronal growth factor (NGF) was intensively studied as a neuro-protective substance in neuro-degenerative diseases and reported to take part in neuronal survival and repair processes (32). NGF was reported to protect central nervous system in experimental auto-immune encephalo-myelitis (EAE)(33). The strongest rationale of mesenchymal stem cell (MSC) transplantation which is an effective therapeutic approach in MS, Alzheimer disease (AD), Parkinson disease (PD) and Amiotrophic Lateral Sclerosis (ALS) was reported to be MSCs' ability of releasing neuro-trophic factors (34).

In vivo and in vitro studies have indicated that NGF induces axonal regeneration, survival, protection and differentiation of oligo-dendrocytes; facilitates migration and proliferation of oligo-dendrocyte precursors which play an important role in fighting with demyelinating diseases; improves clinical findings and induces the recovery of neuro-inflammatory diseases including experimental allergic neuritis and EAE (35-37).

As shown in EAE which is an animal model sharing most of the clinical and pathologic characteristics defined for human MS, neuro-trophins and receptors play a role in patho-physiology of MS (38). Various studies have indicated that administration of neuro-trophins like BDNF and NT-3 increases survival of neurons in EAE and the other neuronal injury models (39,40).

Zhao Qu *et al.* have found that the useful effect provided with corneal iridoid glycoside (CIG) treatment in EAE model could be achieved through prevention of the reduction in BDNF and NGF expression in medulla spinalis(41).

Similarly with the studies about the role of NGF in MS, NGF was found lower in MS groups compared to control

group, although the difference was insignificant. Finding EDS scores higher in MS patients with incontinence compared to the patients without incontinence reveals that disease is more severe in the group with incontinence. Lower NGF levels in incontinence group in which disease severity is higher reveal the presence of an inverse proportion between disease severity and NGF levels.

Urinary NGF levels were found to be lower in patients with urinary symptoms compared to patients without symptoms. Further studies in larger patient populations are needed to clarify the relationship between NGF and urinary tract symptoms in MS patients.

Conflict of Interest and Financial Status

Our study has not been financed by an institution and institution. In this study, there is no conflict of interest among the authors on any subject.

Research Contribution Rate Statement Summary

The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

- Siva A. The spectrum of multiple sclerosis and treatment decisions. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:333-338.
- Dobson, R., & Giovannoni, G. Multiple sclerosis—a review. *European journal of neurology*, 2019. 26(1), 27-40.
- Keramat Kar, M., Whitehead, L., & Smith, C. M. Characteristics and correlates of coping with multiple sclerosis: a systematic review. *Disability and rehabilitation*, 2019; 41(3): 250-264.
- Azami, M., Yekta Kooshali, M. H., Shohani, M., Khorshidi, A., & Mahmudi, L. Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 2019; 14(4).
- Leboeuf L, Gousse AE. Multiplesclerosis. In (Ed. Corcos J, Schick E) *Textbook of the Neurogenic Bladder Adults and Children* 2005; 275-292, Maritz Dunitz, London.
- Taylor RS. Rehabilitation of persons with multiple sclerosis. In (Ed. Braddom RL) *Physical Medicine and Rehabilitation* Saunders, Philadelphia 2000; 1177-1190.
- Özgül A, Alaca R. Rehabilitation in multiple sclerosis. In (Ed. Özcan O, Arpacioğlu O, Turan B) *Neurorehabilitation 2000; 183-205*, Güneş and Nobel Medical Bookstores Turkey.
- Araki I, Matsui M, Ozawa K, Takeda M, Kuno S. Relationship of bladder dysfunction to lesion site in multiple sclerosis. *J Urol* 2003;169:1384-1387.
- Bhide AA, Cartwright R, Khullar V, Digesu GA. Biomarkers in overactive bladder. *Int Urogynecol J* 2013;24:1065-1072.
- Cruz F, Tubaro A. Future assessments of overactive bladder. *Eur Urol Rev* 2012;7:36-41.
- Faydacı G, Tarhan F, Gül AE, Erbay E, Kuyumcuoğlu U. The role of nerve growth factor receptor in bladder outlet obstruction. *Turkish Urology Journal* 2004;30:72-79
- Rocco M. L, Soligo M., Manni L., Aloe L. Nerve growth factor: early studies and recent clinical trials. *Current neuropharmacology* 2018; 16(10), 1455-1465.
- Skaper SD. The biology of neurotrophins, signalling pathways, and functional peptid mimetics of neurotrophins and their receptors. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2008;7:46-62.
- Zhu ZW, Friess H, Wang L, Bogardus T, Korc M, Kleeff J et al. Nerve growth factor exerts differential effects on the growth of human pancreatic cancer cells. *Clin Cancer Res* 2001;7:105-112.
- Berker E. Neuropathic pain and physiopathological mechanisms. *Turkish physiotherapy Rehab Journal* 2005; 51:1-5.
- Huang F, Dong X, Zhang L, Zhang X, Zhao D, et al. Neuroprotective effects of NGF combined with GM1 on DRG and spinal cord neurons sciatic nerve injured rats. *J Neurosci* 2010;27:160-169.
- Işık A. Physiopathology of pain. *Turkish Phys Medicine Rehab Journal* 2005;51:B8-B13
- Hu VY, Zvara P, Dattilio A, Redman TL, Allen SJ, Dawbarn D, et al. Decrease in bladder overactivity with REN1820 in rats with cyclophosphamide induced cystitis. *J Urol* 2005;173:1016-1021.
- Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: Mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:507-538.
- Aloe L, Rocco ML, Balzamino BO, Micera A. Nerve growth factor: role in growth, differentiation and controlling cancer cell development. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2016; 35(1), 116.
- Lowe EM, Anand P, Terenghi G, Williams-Chestnut RE, Sinicropi DV, Osborne JL, et al. Increased nerve growth factor levels in the urinary bladder of women with idiopathic sensory urgency and interstitial cystitis. *Br J Urol* 1997; 79: 572-577
- Tuttle JB, Steers WD, Albo M, Nataluk E. Neuralin putregulates NGF and growth of the adult urinary bladder. *J Auton Nerv Syst* 1994; 49: 147-158
- Dupont MC, Spitsbergen JM, Kim KB, Tuttle JB, Steers WD. Histological and neurotrophic changes triggered by varying models of bladder inflammation. *J Urol* 2001; 166 : 1111-1118
- Skaper S.D. Nerve growth factor: a neuroimmune cross talk mediator for all seasons. *Immunology*, 2017; 151(1):1-15.
- Bonini S, Lambiase A, Bonini S, Levi-Schaffer F, Aloe L. Nerve growth factor: an important molecule in allergic inflammation and tissue remodeling. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;118:159-162.
- Liu HT, Chancellor MB, Kuo HC. Urinary nerve growth factor levels are elevated in patients with detrusor overactivity and decreased in responders to detrusor botulinum toxin-A injection. *Eur Urol* 2009;56:700-706.
- Antunes-Lopes T, Carvalho-Barros S, Cruz CD, Cruz F, Martins-Silva C. Biomarkers in overactive bladder: A new objective and noninvasive tool? *Adv Urol* 2011;2011:382-431.
- Lindner MD, Gordon DD. Increased levels of truncated nerve growth factor receptor in urine of mildly demented patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 1054-1060
- Liu HT, Chen CY, Kuo HC. Urinary nerve growth factor levels in overactive bladder syndrome and lower urinary tract disorders. *J Formos Med Assoc* 2010;109:862-878
- Oktar T, Kocak T, Oner-Iyidogan Y, Erdem S, Seyithanoglu M, Ziyilan O, et al. Urinary nerve growth factor in children with overactive bladder: a promising, noninvasive and objective biomarker. *J Pediatr Urol* 2013;9:617-621
- Marrie R, Cutter G, Tyry T, Volmer T, Campagnolo D. Disparities in the management of multiple sclerosis-related bladder symptoms. *Neurology*. 2007;68:1971-8
- Cattaneo A, Calissano P. Nerve growth factor and Alzheimer's disease: new facts for an old hypothesis. *Mol Neurobiol* 2012;46:588-604.
- Zhu L, Pan QX., Zhang XJ., Xu YM, Chu Y J., Liu N, et al. Protective effects of matrine on experimental autoimmune encephalomyelitis via regulation of Pro NGF and NGF signaling. *Exp Mol Pathol* 2016;100:337-343.
- Salgado AJ, Sousa JC, Costa BM, Pires AO, Mateus-Pinheiro A, Teixeira FG, et al. Mesenchymal stem cells secretome as a modulator of the neurogenic niche: basic insights and therapeutic opportunities. *Front Cell Neurosci* 2015;9:249.
- Micera A, Properzi F, Triaca V, Aloe L. Nerve growth factor antibody exacerbates neuropathological signs of experimental allergic encephalomyelitis in adult Lewis rats. *J Neuroimmunol* 2000; 104 (2):116-123
- Triaca V, P. Tirassa, L. Aloe. Presence of nerve growth factor and TrkA expression in the SVZ of EAE rats: evidence for a possible functional significance. *Exp. Neurol* 2005;191(1):53-64

37. Acosta CM, Cortes C, MacPhee H, Namaka MP. Exploring the role of nerve growth factor in multiple sclerosis: implications in myelin repair. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2013; 12 (8):1242-1256
38. Gold, R., Linington, C., Lassmann, H. Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research. *Brain* 2006;129:1953–1971.
39. Mo, L., Yang, Z., Zhang, A., Li, X. Therapeutic pair of the injured adult rat hippocampus with NT-3-chitosan carriers. *Biomaterials* 2010;31:2184–2192.
40. Yan Q, Elliott J, Snider W. D. Brain-derived neurotrophic factor rescues spinal motor neurons from axotomy-induced cell death. *Nature* 1992; 360:753–755.
41. Qu Z, Zheng N, Zhang Y, Zhang L, Liu J, Wang Q, et al. Preventing the BDNF and NGF loss involved in the effects of corneal glycoside on attenuation of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *NeurolRes* 2016;38(9):831-837.

Hipertiroidili Hastalarda Tedavinin Beyin Natriüretik Peptid Düzeyine Etkisi

The Effect of Treatment on Brain Natriuretic Peptide Levels in Patients with Hyperthyroidism

Zühal KARACA KARAGÖZ¹, İbrahim ŞAHİN², Burhan Hakan KANAT³, Feyzi KURT⁴

¹ Fethi Sakin Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Elazığ, Türkiye

² İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Malatya, Türkiye

³ Turgut Özal Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği, Malatya, Türkiye

⁴ Seyhan Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Adana, Türkiye

Özet

Amaç: Kardiyak problemi ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan hipertiroidili hastalarda beyin natriüretik peptid (BNP) düzeyini ve tedavinin BNP düzeyine etkisini değerlendirmeyi planladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 29 hipertiroidili ve 30 sağlıklı olgu dahil edildi. Hastalarda total T3, total T4, serbest T3, serbest T4, TSH, anti TPOAb, Anti TgAb ve BNP düzeylerine tedavi öncesinde ve ötiroid olduktan sonra bakıldı.

Bulgular: Hipertiroidili hastalarının tedavi öncesi BNP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($P < 0,05$). Hastaların tedavi öncesi ve ötiroid olduktan sonraki BNP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($P < 0,05$). TT3 ve Anti TPOAb ile BNP arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir ($P < 0,05$). BNP ile TSH arasında ise tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($P > 0,05$). Ayrıca hastalarda Anti TgAb, ST3, ST4 ve TT4' de tedavi öncesi pozitif bir korelasyon gözlenmiş ($P < 0,05$) olup tedavi sonrası ise korelasyon tespit edilmemiştir ($P > 0,05$).

Sonuç: Hipertiroidili hastalarda BNP düzeyi artmıştır. Antitiroid tedavi BNP düzeyini anlamlı olarak düşürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidi, Beyin natriüretik peptid, Antitiroid tedavi

Abstract

Objective: We aimed to evaluate the Brain Natriuretic Peptide (BNP) levels in patients with hyperthyroidism who do not suffer any cardiac problems or systemic diseases and the effect of the treatment on the BNP levels as well.

Material and Methods: 29 hyperthyroid patients and 30 healthy subjects participated in the study. The patients were checked for their total T3, total T4, free T3, free T4, TSH, anti TPOAb, Anti TgAb, and BNP levels before and after treatment period.

Results: BNP levels of patients with hyperthyroidism before treatment were found to be significantly higher than the control group ($P < 0.05$). A significant correlation was found between the BNP levels of the patients before and after they became euthyroid ($P < 0.05$). A positive correlation was observed between TT3 and Anti TPOAb and BNP ($P < 0.05$). There was no significant correlation between BNP and TSH before and after treatment ($P > 0.05$). In addition, a positive correlation was observed in Anti TgAb, ST3, ST4 and TT4 before treatment ($P < 0.05$), but no correlation was found after treatment ($P > 0.05$).

Conclusion: BNP level is increased in patients with hyperthyroidism. Antithyroid therapy significantly reduces the BNP level.

Keywords: Hyperthyroidism, Brain natriuretic peptide, Antithyroid therapy

Yazışma Adresi: Zühal KARACA KARAGÖZ, Fethi Sakin Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği/Elazığ, Türkiye

Mail: dr.zuhalkaraca@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-7405-1650, 0000-0002-6231-0034, 0000-0003-1168-0833, 0000-0002-8687-2031

Geliş Tarihi: 24.09.2020

Kabul Tarihi: 09.11.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.799133

GİRİŞ

Dokuların yüksek miktarda tiroid hormonları ile karşılaşması sonucu gelişen klinik duruma tirotoksikoz denilir. Bu durumda kardiyovasküler sisteme ait bulgu ve belirtiler sık görülür. Kalpte β -adrenerjik reseptörler artar. Nabız basıncı artmış olup, sıçrayıcı nabız gözlenir. Ayrıca angina pectoris ve miyokard infarktüsü görülebilir. Prematüre atışlar ve atrial fibrilasyon ile başlayan konjestif kalp yetmezliği, sistemik embolizasyon, kardiyovasküler kollaps ve ölüme kadar gidebilen değişik klinik tablolar görülebilir (1- 3).

Beyin natriüretikpeptid (BNP) ise renin-angiotensin-aldosteron sistemini dengeleyen natriüretikpeptid ailesinin bir üyesidir. Plazmadaki BNP'in temel kaynağı ventriküllerdir. Salınımı ise, sol ventrikül duvar geriliminin ve kan hacminin artışıyla tetiklenmektedir (4,5). Hipervolemiyle seyreden kalp yetmezliğinde, kronik obstrüktif akciğer hastalığında, akut koroner sendromlarda, miyokard enfarktüsü sonrasında ve pulmonerembolide BNP düzeyi artar. Sağ kalp yetmezliğindeki BNP düzeyi, sol kalp yetmezliğine göre daha düşük seviyelerde olduğu bildirilmektedir (6-10). Ayrıca BNP düzeyi tiroid fonksiyonlarından da etkilenmektedir.

Hipertiroidili hastalarda yapılan çalışmalarda BNP düzeyinin tiroid bezinin aktivitesiyle doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir. Bu durum; sol ventrikül disfonksiyonu ve atrial fibrilasyon (AF) sonucu gelişen kalp yetmezliğine bağlı olarak BNP düzeyinin arttığı şeklinde açıklanmaktadır (8,9). Araştırmalarda tiroid fonksiyonlarının artmış olduğu hipertiroidilerde BNP düzeyinde arttığı, tedaviden sonra ise azaldığı gözlenmiştir. Tiroid fonksiyonlarının azalmış olduğu hipotiroidide ise BNP düzeyi azalmış, tedaviden sonra da normal sınırlarına geldiği bildirilmiştir (11). Ayrıca tiroid hormonlarının kardiyak disfonksiyonlardan bağımsız olarak BNP düzeyini de etkileyebileceği gösterilmiştir (12,13). Çalışmamızda kardiyak problemi ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan hipertiroidili hastalarda BNP düzeyini ve tedavinin BNP düzeyine etkisini değerlendirmeyi planladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Araştırma Grubu Çalışmamızda Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran, daha önce tedavi almamış, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 29 hipertiroidili hasta alındı. 30 sağlıklı gönüllü kişi ise kontrol grubunu oluşturdu. Araştırmamızdaki hastaların 19'u Graves hastalığı, 8'i Multinodüler Guatr (MNG) ve 2'si Toksik Adenom tanısı almıştır. Çalışmamızda Graves hastalığı, Multinodüler Guatr ve Toksik Adenom tanısı alanlar ötiroid olana kadar antitiroid tedavi almıştır. Ötiroid olan hastalardan tekrar kan alınmış olup gerekli tetkikler yapılmıştır. Hastaların kalıcı tedavisi için gerekli yönlendirilmeleri sağlanmıştır. Çalışmaya alınan hastalarda kalp yetmezliği öyküsü anamnez ile dışlanmış olup ek tetkik yapılmamıştır.

Hastaların fizik muayenelerinde ise, EKG, kan basıncı ölçümü yapılmış olup BNP'nin oranını etkileyecek hipertiroid dışındaki etkenler çalışma dışında bırakılmıştır. EKG'de BNP'nin düzeyini etkileyebilecek atriyal fibrilasyon benzeri hadiseler saptanan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Hastaların, Total T3 (TT3), total T4(TT4), serbest T3(ST3), serbest T4(ST4), TSH, anti mikrozomal antikor (Anti TPOAb), anti tiroglobülin antikor (Anti TgAb), Tiroid USG, tiroid sintigrafisi, TSHR Ab, lipid parametreleri ve BNP düzeylerine, bakılarak hipertroidi tanısı konulmuştur. Hipertroidi tespit edilen hastalara antitiroid tedavi başlanmış olup, 4 ay sonra kontrole çağrılmışlardır.

Ötiroid olunca TT3, TT4, ST3, ST4, Anti TPOAb, Anti TgAb, TSH ve BNP'sine tekrar bakılmıştır. Kontrol grubuna da TT4, TT3, ST4, ST3, TSH, Anti TPOAb, Anti TgAb ve BNP düzeyleri çalışılmıştır. Hastaların hematolojik, biyokimyasal testler ve BNP düzeyinin ölçümü için bir gece (12 saatlik) açlıktan sonra sabah 8:00-10:00 arasında venöz kan örnekleri alınmıştır.

Çalışmamıza numuneler BNP düzeyinin tespiti için EDTA içeren tüplerde AxSYM (Axis-ShieldDiagnostics, UK) yöntemiyle çalışılmıştır. Bu AxSYM yöntemi 'micropart cle-enzyme immunoassy' tekniği kullanılarak uygulanmıştır. Serum kolesterol, trigliserid, HDL, LDL düzeyleri Olympus AU 600 analizöründe (Olympus Dianostica GmbH Hamburg/Germany) çalışılmıştır. TT4, TT3, ST4, ST3 ve TSH düzeyleri ise Immulite 2000 analizöründe chemiluminescent enzyme immunoassay (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) yöntemiyle ölçülmüştür.

İstatistiksel Analiz

Veriler Satistical Package for Social Sciences (SPSS) 13.0 ticari istatistik programı kullanılarak hesaplanmıştır. Verilerin dağılımı Two sample Kolmogrov-Smirnov Testi kullanılmıştır. Kategorik veriler X2 testi ile değerlendirildi. Hipertiroidili hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerlerini karşılaştırmak için Paired T Testi kullanılmıştır. Kontrol grubu ile hipertiroidili hastaların ve Graves hastaları ile MNG'ların tedavi öncesi BNP düzeylerini karşılaştırmak için Student T ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Hipertiroidili hastalarda tedavi öncesi ve sonrası BNP arasındaki ilişki ise Pearson korrelasyon metodu kullanılarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran, daha önce tedavi almamış, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve herhangi bir sistemik rahatsızlığı olmayan 29 hipertiroidili (yaş ortalaması: 39,37± 15,01) ve 30 sağlıklı gönüllü kişi (yaş ortalaması: 38,10± 8,84) alındı. Hipertiroidili hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tiroid hormonları ve BNP arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Hipertiroidili hastaların tedavi öncesi BNP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.

BULGULAR

Polikliniğe başvuran hipertiroidili hastaların tedavisine başlamadan önceki hormon ve BNP düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hipertiroidili hastaların tedavi öncesi

ve tedavi sonrası hormon ve BNP değerlerinin karşılaştırılması **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Hastaların tedavi öncesi TT3, TT4, ST3, ST4, BNP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek ve TSH düzeyleri ise düşük olarak tespit edilmiştir. Tedavi sonrasındaki elde edilen değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($P<0,01$). Tedavi sonrasındaki Anti TOPAb ve Anti TgAb düzeylerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0,05$).

Tiroid hormonları ve BNP düzeyleri karşılaştırıldığında Graves hastalığı ve MNG arasında anlamlı bir fark gözlen-

memiştir ($P>0,05$). Çalışmamızda BNP ile tiroid hormonları ve antikorları arasındaki korelasyon **Tablo 2**'de verilmiştir. Tabloya Göre TT3 ve Anti TOPAb ile BNP arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir ($P<0,05$). Anti TgAb, ST3, ST4 ve TT4'de tedavi öncesi pozitif bir korelasyon gözlenmiş ($P<0,05$) olup tedavi sonrası ise korelasyon tespit edilmemiştir ($P>0,05$). TSH'da ise tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($P>0,05$).

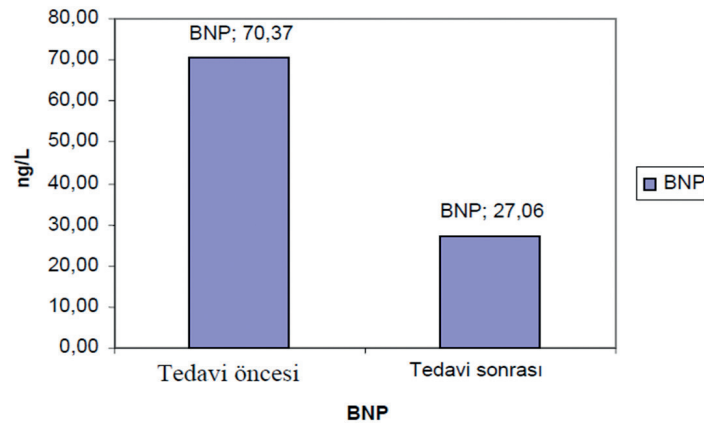
BNP'nin tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri **Şekil 1**'de gösterilmiştir. Grafik incelendiğinde BNP'de tedavi sonrası anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. Tedavi öncesinde

Tablo1.Hipertiroidili hastaların sonuçlarının tedavi öncesi ve sonrasındaki değerleri

Değişkenler	Hipertiroidi Grubu (=29)		P değeri
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
TT3(ngdL)	344.51 ± 166.23	162.37 ±55.11	<0.01
TT4 (ug/dL)	16.62 ±5.06	8.32 ±2.58	<0.01
ST3 (pg/mL)	9.38 ± 7.32	3.92 ± 1.07	<0.01
ST4 (ng/dL)	3.52 ±1.48	1.25 ±0.28	<0.01
TSH (mlU/mL)	0.02 ±0.05	1.06 ±0.93	<0.01
Anti TPOAb (IU/mL)	501.48 ±471.08	515.25 ±647.13	0.862
Anti TgAb (IU mL)	600.68 ± 1022.04	449.90 ± 873.58	0.242
BNP (ng/L)	70.02 ± 69.54	27.87 ± 18.63	0.002

Tablo2. Tiroid hormonları ve antikorları ile BNP arasında tedavi öncesi ve sonrası korelasyon değerleri

Değişkenler	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
	r	P	r	P
TT3 (ng dL)	0.46	0.011	0.40	0.031
TT4 (ug/dL)	0.53	0.00	-0.29	0.12
ST3 (pg/mL)	0.70	0.00	0.22	0.23
ST4 (ng dL)	0.52	0.00	-0.33	0.08
TSH (mlU/mL)	-0.17	0.38	-0.22	0.25
Anti TOPAb (IU/mL)	0.37	0.04	0.43	0.01
AntiTgAb(IU mL)	0.40	0.02	0.43	0.19



Şekil 1. BNP'nin Tedavinin Öncesi Ve Sonrası Ortalama Değerleri

ST3 ile BNP arasında pozitif bir korelasyon vardır ($P<0,05$). Tedavi öncesinde ST4 ile BNP arasında pozitif bir korelasyon vardır ($P<0,05$). Tedavi öncesinde TSH ile BNP arasında bir korelasyon bulunmamıştır ($P>0,05$).

TARTIŞMA

Dokuların yüksek miktarda tiroid hormonları ile karşılaşması sonucunda gelişen klinik tabloya tirotoksikoz denir. Hastalığın nedenleri arasında hipertiroidizm ve düşük radyoaktif uptake'li tirotoksikozlar sayılabilir. Hipertiroidizmin en sık görülen nedenleri ise Basedow-Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr ve toksik adenom'dur. Hastaların farklı organ ve sistemlerinin etkilenmesi sonucu, o bölgeye ait bulgu ve belirtilerin görüldüğü saptanmıştır(2). Tiroid hormonlarının, hastalarda kalp fonksiyonlarını da etkileyebildikleri bildirilmiştir. Hipertiroidizmde aritmilerin ve konjestif kalp yetmezliğinin görülebildiği saptanmıştır (6,10).

Natriüretik peptid düzeyleri hipotiroidi ve hipertiroidi gibi farklı tiroid fonksiyonları durumunda değişmektedir. Yapılan in vitro çalışmalarda da T4 ve T3'ün atriyum ve ventrikül miyositlerinden BNP salınımını uyardığı saptanmıştır (8). Beyin natriüretik peptid'lerin başlıca sol ventriküldeki miyositler tarafından aşırı volüm yükü veya sol ventrikül diyastol sonu basıncındaki bir artışa cevap olarak sentezlendiği belirtilmiştir (14). Beyin natriüretik peptid ile ilgili yapılan çalışmalarda hormon düzeyindeki değişiklikler sonucunda, sol ventriküle ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül end-diyastolik basıncı ve pulmoner wedge basıncı arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (15).

Çalışmamızda herhangi bir sistemik hastalığı olmayan hipertiroidili hastalarda BNP düzeyini ve tedavinin BNP düzeyine etkisini değerlendirmeyi planlanmış olup bu amaçla araştırmaya 29 hipertiroidili hasta ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Araştırmamızda hipertiroidili hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılmasında tiroid hormonları ve BNP arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($P<0,01$). Hastaların tedavi öncesi BNP düzeyleri ile tedavi sonrası düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($P<0,05$) (Tablo 1, Grafik 1). Benzer çalışmalarda da hipertiroidili hastalarda BNP düzeyinin arttığı ve tedaviden sonra azaldığı bildirilmiştir (11, 14).

Kohno ve ark' ları ise tedavi edilmeyen hipertiroidili hastalarda kalp hızı ve kardiak output artışı gözlemlenmiş ve koroner arter hastalığına yol açtığını rapor etmişlerdir. Bunun sonucunda BNP ve proBNP sekresyonunun da etkilediği belirtilmiştir (8). Crain ve ark'larının çalışmasında ise farklı tiroid fonksiyon durumu olan hastalar karşılaştırılmıştır. Hipertiroidi, hipotiroidi ve ötiroid hastaların BNP düzeyleri karşılaştırıldığında, hipertiroidili hastaların BNP düzeylerinde diğer iki gruba göre anlamlı olarak artış gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Bu artışı tiroid hormonlarının direkt etkisine bağlamışlardır (12). Bu çalışmalar dikkate alınarak çalışmamızda kardiyak fonksiyonları normal olan hipertiroidili hastaların BNP düzeyleri ölçülmüş olup tiroid hormon düzeyi ile BNP arasındaki direkt ilişkinin değerlendirilmesi

amaçlanmış ve hipertiroidi ile BNP arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($P<0,05$).

Araştırmamızda ayrıca hastaların tedavi öncesi TT3, TT4, ST3, ST4 ve BNP düzeyleri yüksek, TSH düzeyleri ise düşük olarak tespit edilmiştir. Ancak tedavi sonrası değerlerinde anlamlı bir düzelme gözlenmiştir ($P<0,01$) (Tablo 1). Benzer olarak Schultz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 13 klinik hipertiroidili hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası tiroid hormonları ve BNP düzeyleri değerlendirilmiştir. Sonuçlar tedavi sonrası değerlerin düzeldiğini göstermiştir. Kohno ve ark'larının yaptığı bir çalışmada ise tedavi edilmiş bir grup hipertiroidili hastada kardiyak output ve atım sayısındaki artışın, kardiyak kontraktileti arttırdığı ve bu durumdan BNP sekresyonundaki artışın sorumlu olduğu gösterilmiştir (8).

Anti TOPAb ve Anti TgAb düzeylerinde ise tedavi öncesi ile tedavi sonrasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P>0,05$) (Tablo 1). Ayrıca tiroid hormonları ve BNP düzeyleri karşılaştırıldığında Graves hastalığı ve TMNG arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($P>0,05$). Bu değerlerin karşılaştırıldığı kaynak bilgilere rastlanılmamıştır. Çalışmamızda iki toksik adenom tanısı alan hastada da tedavi öncesi BNP düzeyi yüksek bulunmuştur. Ancak sayının az olması nedeniyle değerlendirmeye alınmamıştır.

Çalışmamızda BNP ile TT3 arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir ($P<0,05$). ST3, ST4 ve TT4'de tedavi öncesi pozitif bir korelasyon gözlenmiş ($P<0,05$) olup tedavi sonrası ise korelasyon tespit edilmemiştir ($P<0,05$). TSH'da ise tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($P>0,05$) (Tablo 2). Yine benzer bir çalışmada tiroid hormonlarının BNP üzerine etkisini değerlendirmek için herhangi bir kardiyak hastalığı olmayan hipotiroidili ve hipertiroidili hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası BNP düzeylerine bakılmış olup, hipertiroidili hastalarda, BNP düzeyi hipotiroidili hastalara göre dört kat daha yüksek bulunmuştur. Tiroid fonksiyonları ile BNP düzeyleri korelasyon göstermiştir. Bu hastalara normal ejeksiyon fraksiyonunu göstermek için ekokardiyografi rutin olarak yapılmamıştır. Hastaların öyküsünde ve detaylı fizik muayenesinde kardiyak hastalık bulgusuna rastlanılmamıştır (14,21). Bu bulgular tiroid hormonlarının BNP düzeyini

kardiyak fonksiyonlarından bağımsız olarak direkt etkileyebileceği görüşünü de desteklediği gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda Anti TOPAb ile BNP arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir ($P<0,05$) . Ancak Anti TgAb ile BNP arasında tedavi öncesinde korelasyon saptanırken tedavi sonrasında saptanmamıştır ($P<0,05$). Bu durum BNP'nin tedavi öncesi antikorların salınımını da etkilediği şeklinde yorumlanabilir. Tiroid antikorları ile BNP düzeyinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya literatürde rastlanılmamıştır. Çalışmamızda tedavi öncesinde BNP ve ST4 değerleri yüksek gözlenmiştir. Tedavi sonrasında ise BNP (grafik 1) ve ST4 düzeyinde belirgin bir düşüş gözlenmiştir (tablo 1). Benzer çalışmalarda hipertiroidili hastalarda tedavi öncesi BNP ve

ST4 değerlerinin yüksek olduğu bildirilmiş olup tedavi sonrasında ise düşüşün gözlemlendiği saptanmıştır (11, 14).

Hipertiroidi vakalarında artışı gözlenen ve tiroid hormonunun aktif formu olan T3'ün kalp hızı ve kardiyak kontraktileti artırırken, periferikarteriyollerdedilatasyon yaparak sistemik vasküler direnci azattığı bildirilmiştir (10,15). Çalışmamızda ise ST3'ün artışının gözlemlendiği durumlarda kalbin atımında hızlanma gözlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda hastaların tedavilerinden sonra ST3 düzeyinde belirgin bir düşüş gözlenmiştir (P<0,01). Çalışmamıza alınan hasta grubunda öykü ve fizik muayenesinde kardiyak bir sorunu olmayan hastalardan seçilmiş ve rutin ekokardiyografi yapılmamıştır ve tedavi esnasında da bir problemle karşılaşmamıştır. Çalışmamızdan farklı olan çalışmada Wei ve ark.'ları hipertiroidili ve sağlıklı bireylerin BNP düzeylerini değerlendirmiştir. Hastalara Ekokardiyografi (EKO) yapılmış olup, sol ventrikül anatomisi ve fonksiyonları değerlendirilmiştir. Hastaların %33'ünde EKO olarak sol ventrikül fonksiyonlarında azalma ve değişik derecelerde kalp yetmezliği semptomları bulunmuştur. Sol ventriküldisfonksiyonundaki artış, hastalığın kontrol altında olmaması ve tanısının geç konulmasına bağlanmıştır. EKO sonuçlarının değerlendirilmesiyle sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olanlarda da BNP düzeyinin arttığı gösterilmiştir. BNP düzeyinin ötiroidlerle karşılaştırıldığı da hipertiroidili hastalarda yüksek bulunmuştur (16). Benzer çalışmalarda da AF'nun sol ventrikül fonksiyonları normal sınırlarında bulunsun da BNP düzeyinde artışı gözlemlendiği bildirilmiştir (17).

Çalışmamızda hipertiroidili hastalarda herhangi bir kardiyak rahatsızlık olmadan tiroid hormon yüksekliğinin direk BNP düzeyini arttırdığı düşünülmektedir. Benzer olarak hipertiroidili hastalarda; kalp yetmezliği, volüm yüklenmesi, atriyal fibrilasyon yokluğunda veya bilinen bir kalp yetmezliği olmayan hipertiroidili hastalarda BNP düzeyinin yüksek olduğu belirtilmiştir (18).

Ogawa ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise hipertiroidizmli hastalarda plazma BNP düzeyindeki yükselme iki mekanizma ile açıklanmıştır; ilki tiroidhormonu'nun kalpten BNP salınımının arttırmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Diğeri ise hipertiroidizm'in neden olduğu sekonder hemodinamik değişikliklerin BNP salınımı üzerine etkilerinin olduğu ve sıklıkla. supraventriküler taşikardi (SVT) ve kalp yetmezliğinde BNP düzeyinin arttığını bildirilmiştir (19-20). Çalışmamızda ise birinci mekanizmaya paralel sonuçlar elde edilmiştir

Sonuç olarak; hipertiroidili hastalarda BNP düzeyi artmıştır. Antitiroid tedavi BNP düzeyini anlamlı olarak düşürmektedir. Hastalar kalp hastalığı ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan kişilerden seçildiği için; bulgular BNP düzeyindeki azalmanın kardiyak fonksiyonlardaki düzelden çok tiroid hormon düzeylerindeki azalmadan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamız BNP düzeyini değerlendirirken tiroid hormon düzeyinin göz önüne alınması gerektiğini ortaya koymuştur.

Çıkar çatışması ve finansman beyanı

Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti

Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. İliçin G, Biberoglu K, Ünal S, Akalın S, Süleymanlar G. Temel iç hastalıkları cilt 2. Güneş Kitabevi. 1996; 1701-719
2. Özata M. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavisi. GATA Basımevi. 2003: 42-78
3. Hatemi H, Kabalak T, Erdoğan G. Klinik tiroid. Kelebek Matbaacılık 2001; 177-221 4.
4. Maeda K, Tsutomoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. Am Heart J. 1998 May;135(5 Pt 1):825-32.
5. Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Müller S, Pachinger O, Puschendorf B, Mair J. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. Clin Chim Acta. 2001 Aug 20;310(2):193-7.
6. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PWF, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. JAMA. 2002 Sep 11;288(10):1252-9.
7. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Crompton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. J Am Coll Cardiol. 2002 Jan 16;39(2):202-9.
8. Kohno M, Horio M, Yasunari K, Yokokawa K, Ikeda M, Kurihara N, et al. Stimulation of brain natriuretic peptide release from the heart by thyroid hormone. Metabolism. 1993 Aug;42(8):1059-64.
9. Kohno M, Murakawa K, Yasunari K, Yasuda M, Takeda T. Circulating atrial natriuretic peptides in Hypertroidizm and hypothyroidizm. Am J Med. 1987; 83:648 -652
10. Klein I, Ojama K, Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med 2001; 344:501-9
11. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls M.G, Doughty R.N.& Espiner E. A Immunoreactive aminoterminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. Clinical Endocrinology. 1997; 47, 287-296
12. Wei T, Zeng C, Tian Y, Chen Q, Wang L. B-type natriuretic peptide in patients with clinical hyperthyroidism. J Endocrinol Invest. 2005; 28: 8-11
13. Schultz M, Faber J, Kistorp C, Jarlov A, Pedersen F, Wiinberg N et al. N terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states. Clin Endocrinol (Oxf). 2004; 60(1): 54-9
14. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. Clin Chem Lab Med. 2001 Jul;39(7):571-88.
15. Ith H, Pratt RE, Dzau VJ. Atrial natriuretic polipeptide inhibits hypertrophy of vasküler smooth muscle cells. J Clin Invest 1990; 86: 1690-7.
16. Wei T, Zeng C, Chen L, Chen Q, Zhao R, Lu G, et al. Bedside tests of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients. Eur J Heart Fail 2004.

17. Wozakowaska-Kaplon B. Effect of sinus rhythm restoration on of plasma brain natriüretic peptide in patients with atrial fibrillation. *Am J Cadiol* 2003,93:1555-8.
18. Klein I ,Levey GS.The cardiovascular system in thyrotoxicosis İn: *The thyroid*.New York:Braverman ,L.E. Utige, R.U. eds.2000, 596-604.
19. Kohno M, Horio T, Yoshiyama M, Takeda T. Accelerated secretion of brain natriüretic peptide from the hypertrophied ventricles in experimental malignant hypertension 1992, 19: 206-11.
20. Kohno M, Horio T, Toda I, Akioka K, Tahara A, Teragaki M, et al: Cosecretion of atrial and brain natriüretic peptides during supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1992, 123: 1382-84.
21. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, McMahon S, Sharpe N, Murphy J, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriüretic peptide and adrenomedullin. *Journal of the American College of Cardiology*, 2001; 37, 1781-87.

Nadir Görülen Bir Paraneoplastik Sendrom: Sweet Sendromu

A Rare Paraneoplastic Syndrome: Sweet Syndrome

Dilek GÜNEY¹, Mehtap ŞAHİN²

¹ Bayat Devlet Hastanesi İç Hastalıkları, Çorum, Türkiye

² T.C. Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları, Çorum, Türkiye

Özet

Paraneoplastik Sendrom; primer tümöre veya metastazlarına ait bir etki sebebi ile oluşmayan ancak, tümörün varlığına bağımlı olarak gelişen belirti ve bulgulardan oluşan klinik tablo olarak adlandırılır. Paraneoplastik sendromun varlığı bilinen bir tümörün seyri sırasında görülebildiği gibi, klinik olarak ortaya çıkmamış gizli bir tümörün ilk ve tek belirtisi olarak primer kanserin erken evrede tanınmasına yardımcı olabilmektedir. Akut febril nötrofilik dermatoz olarak da adlandırılan Sweet Sendromu; ani başlangıçlı, ağrılı, inflamatuvar papül veya nodüllerden oluşmuş eritemli plaklar, ateş, eklem ağrısı, periferik lökositoz ve cildin dermis tabakasında yoğun nötrofil infiltrasyonu ile karakterize nadir görülen tekrarlayan inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Hastalık; inflamatuvar bağırsak hastalığı, enfeksiyonlar, ilaçlara sekonder, maligniteye sekonder (paraneoplastik) olarak gözlemlenebilmektedir. Bu yazımızda akut gelişen döküntü ve ateş şikayetleri ile başvurduğu hastanede Sweet Sendromu ön tanısı ile interne edilen, ardından yapılan etiyolojik araştırmasında metastatik akciğer karsinoid tümör tanısı konulan 69 yaşında erkek hasta ile ilgili bir olgu sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Sweet Sendromu, Paraneoplastik Sendrom, Akciğer Kanseri

Abstract

Paraneoplastic Syndrome; It is called a clinical picture that does not occur due to an effect of the primary tumor or its metastases, but consists of signs and symptoms that develop depending on the presence of the tumor. Paraneoplasias can be seen during the course of a tumor with a known presence, as well as being the first and only sign of a hidden tumor that has not emerged clinically, it can help to identify primary cancer at an early stage. Sweet's Syndrome, also called acute febrile neutrophilic dermatosis; It is a rare, recurrent inflammatory skin disease characterized by sudden onset, painful, inflammatory papules or nodules with erythematous plaques, fever, joint pain, peripheral leukocytosis and intense neutrophil infiltration in the dermis layer of the skin. Illness; It can be observed as inflammatory bowel disease, infections, secondary to drugs secondary to malignancy (paraneoplastic). In this article, we aimed to present a case of a 69-year-old male patient who was hospitalized with acute rash and fever with a pre-diagnosis of Sweet Syndrome and was diagnosed with metastatic lung carcinoid tumor in the following etiological investigation.

Keywords: Sweet Syndrome, Paraneoplastic Syndrome, Lung Cancer

Yazışma Adresi: Mehtap ŞAHİN, T.C. Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi/Çorum, Türkiye

Telefon: 05449380106, Mail: mehtapcatalakaya@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0003-1416-8122, 0000-0001-8495-2858

Geliş Tarihi: 16.10.2020

Kabul Tarihi: 25.11.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.811448

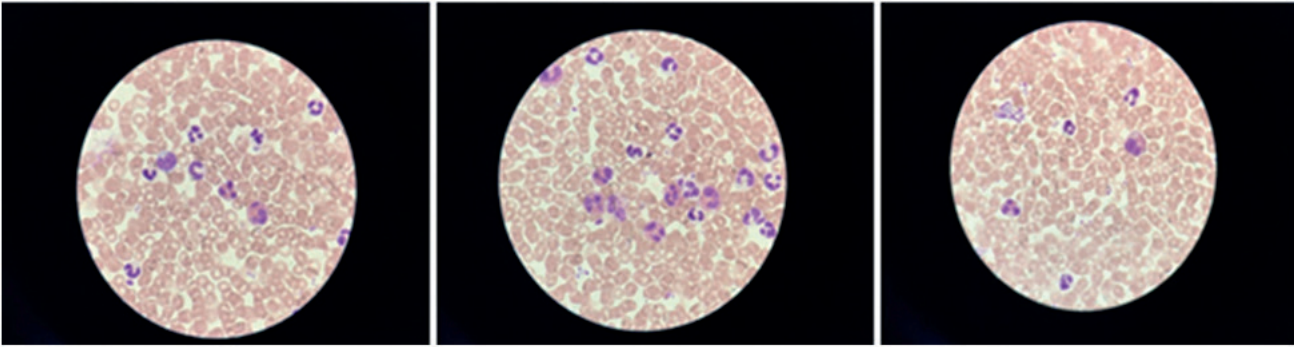
GİRİŞ

Akciğer kanseri dünyada ve ülkemizde sık görülmekte olup, mortalitesi yüksek olan kanserlerden biridir. Klinik şüphe ile tanısı konulan akciğer kanseri, paraneoplastik durumlarla birlikte de kendini göstermektedir (1). Karsinoid tümörler akciğerlerde nadir olarak görülmektedir (2). Akciğer karsinoid tümörlerin çoğu tipik karsinoid tümörler olarak gençlerde meydana gelip, yavaş büyüme sergilerken; atipik akciğer karsinoid tümörleri ise agresif bir şekilde organ ve lenf metastazı eğilimi gösterip, prognozu kötüdür (3). Primer tümöre veya metastazlarına ait bir etki sebebi ile oluşmayan, ancak tümörün varlığına bağımlı olarak gelişen belirti ve bulgulardan oluşan klinik tablo paraneoplazi olarak adlandırılır (4). Bu durum sıklıkla tümör hücreleri tarafından salgılanan humoral etkenler ya da tümör hücrelerine karşı gelişen immün yanıt sonucu ortaya çıkmaktadır. Paraneoplaziler, varlığı bilinen bir tümörün seyri sırasında görülebildiği gibi, klinik olarak ortaya çıkmamış gizli bir tümörün ilk ve tek belirtisi olabilir ve bu sayede primer kanserin erken evrede tanınmasına yardımcı olabilmektedir (5). Akut febril nötrofilik dermatoz olarak da bilinen Sweet Sendromu ilk kez 1964 yılında Robert D. Sweet tarafından tanımlanmıştır. Hastalık ağırlı inflamatuvar papül ve nodüllerden oluşmuş eritemli plaklar, ateş, nötrofilik lökositoz ve dermiste yoğun nötrofil infiltrasyonu ile karakterizedir (6-8).

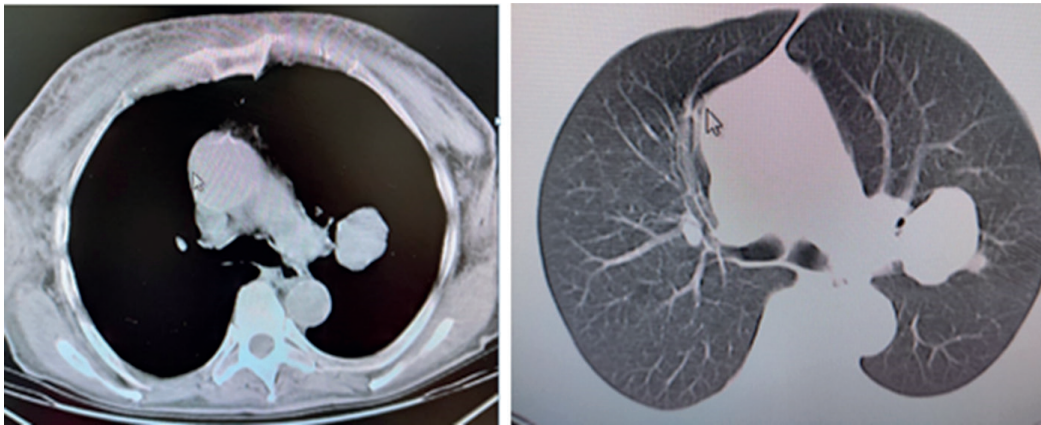
Sweet Sendromu çoğunlukla idiyopatik olarak ortaya çıkmakla birlikte vakaların bir kısmı enfeksiyonlar, ilaçlar, otoimmün hastalıklar ve neoplastik hastalıklar ile ilişkilidir (9). Sweet Sendromlu hastaların %20'si malignite ile ilişkilidir. Malign hastaların %85'inden fazlası bir hematolojik hastalığa sahiptir. Sıklıkla Akut Myeloid Lösemi ile birlikte ve daha az sayıda da lenfomalarla birlikte ilişkilidir. En sık görülen solid tümörler; gastrointestinal sistem, genitoüriner kanal tümörleri ve meme karsinomlarıdır (10-14). Nadir olarak akciğer kanserine bağlı paraneoplastik geliştiği gözlemlenen Sweet Sendromunda ilk basamak tedavi glukokortikoid olup, bu tedaviye dramatik yanıt gözlemlenmektedir. Hastalarda etiyolojik araştırma mutlaka yapılmalı olası malignite gözden kaçırılmamalıdır.

OLGU SUNUMU

69 yaşında erkek hasta yaklaşık 10 gündür devam eden vücutta kızarıklık, kaşıntı, döküntü ve ateş şikâyeti olması üzerine poliklinikte değerlendirilerek dahiliye kliniğine yatırıldı. Hastadan alınan anamnezde yaklaşık 2 yıldır Diyabetes Mellitus, Hipertansiyon tanılarının mevcut olduğu ve sigara kullanmadığı öğrenildi. Hastanın bakılan hemogramında lökosit/WBC değeri 45.860 idi ve nötrofil hakimiyeti mevcuttu. Hastaya yapılan periferik yaymasında parçalı hakimiyeti, eozinofili mevcut olup atipik hücre saptanmadı (**Şekil 1a/1b/1c**).



Şekil 1a/1b/1c. Periferik yaymada eozinofili ve nötrofil (normokrom makrositter eritrositler, trombositler küme yapmış yeterli sayıda, bant formasyonunda nötrofil)



Şekil 2 a/b. Akciğer tomografisi kitlesel lezyon görüntüsü(sol akciğer üst lob posterior segmentte hafif lobüle konturlu yaklaşık 43*35 mm boyutlarında yumuşak doku kitlesi)

Ateşi olan hastaya intravenöz antibiyotik tedavisi başlandı. Hasta cildiye birimi ile konsülte edildi. Hastaya Sweet Sendromu ön tanısı ile cilt biyopsisi yapılarak sonrasında intravenöz steroid tedavisi başlandı. Ayrıntılı etiyolojik değerlendirme için çekilen akciğer grafisinde kitle şüphesi mevcut olan hastaya toraks tomografisi çekildi. Çekilen tomografide sol akciğer üst lob posterior segmentte hafif lobüle konturlu yaklaşık 43*35 mm boyutlarında yumuşak doku kitlesi (**Şekil 2 a/b**) saptanan hastaya ardından bronkoskopi yapıldı.

Takipleri devam eden geliş kreatinin değeri 1,2 mg/dL olan hastada hızlı bir şekilde akut böbrek yetmezliği tablosu

gelişti. Anüriye giren kreatinin değeri hızlı bir şekilde 4,6 mg/dL 'ye yükselen hasta hemodiyalize alındı (**Tablo1**). Steroid tedavisinin birinci haftasında hasta klinik ve laboratuvar olarak düzelmeye başladı. Hastanın döküntülerinde belirgin bir düzelme saptandı (**Şekil 3a/b/c**).

Hastanın bronkoskopik biyopsi sonucu;" tümör hücrelerinde PAN, CK, Synaptofizin, Kromogranin ve S100 ile kuvvetli boyanma görülen ki-67 proliferasyon indeksi %1-2" olarak değerlendirilen "atipik karsinoid tümör" olarak raporlandı. Karaciğer enzimlerinde ılımlı yükselme nedeni ile çekilen batın ultrasonunda hastada karaciğer sağ lobda kitle



Şekil 3a/b/c. Hastaneye başvuru görünümü, tedavinin üçüncü günü görünümü, tedavinin 1. haftası görünümü

Tablo 1. Hastanın laboratuvar parametreleri

	21.5.2020	28.5.2020	29.5.2020	30.5.2020	30.5.2020	31.5.2020	2.6.2020
Glukoz (AKŞ)	162	193	143	106	133	120	146
Üre	84	237	173	135		105	40
Kreatinin	1,2	4,6	3,6	2,4	2,1	1,1	0,6
AST	44	25	40	57	50	51	37
ALT	70	44	43	53	52	60	57
Total Bilirubin	0,60	0,68	0,64	0,60	0,62	0,56	0,87
Direkt Bilirubin	0,14	0,20	0,13	0,17	0,21	0,16	0,25
LDH	363		725	413	360	444	412
Wbc		45860	39610	29190		22350	20420
Hb		14,1					
Nötrofil%		76,9					
Monosit%		1,27					
Lenfosit%		3,1					
Eozinofil%		16,5					
Trombosit		357000					
Prokalsitonin		1,64					
Sedimentasyon		2					
C-Reaktif protein		43,5		22,5			12
HbA1c		6,1					

gözlemlendi. Hastaya PET-CT çekildi. PET-CT görüntülemesinde "karaciğerde hipodens lezyonları görülen metastaz? İkincil primer lezyon?" olarak değerlendirilen hastaya karaciğer Tru-cut biyopsisi yapıldı. Karaciğer biyopsi sonucu Synaptofizin, Kromogranin ile diffüz kuvvetli boyanma izlenen, ki-67 proliferasyon indeksi %1 olarak değerlendirilen "atipik karsinoid metastazı" olarak raporlandı. Hastanın mevcut Sweet Sendromu malignite ile ilişkilendirildi. Metastatik akciğer karsinoid tanılı hasta onkoloji birimi ile konsülte edilerek kemoterapi tedavisine başlandı.

TARTIŞMA

Akut nötrofilik dermatoz olarak bilinen Sweet Sendromu 1964 yılında ilk defa Robert D. Sweet tarafından etiyolojisi bilinmeyerek tanımlanmış olup, genellikle aniden 38°C üzeri ateş, deride ağrılı, nodüllerden oluşmuş hassas plaklar ve histopatolojik olarak vaskülit bulgusu olmaksızın dermiste yoğun nötrofil infiltrasyonu ile karakterizedir (15-17). Sweet Sendromu nadir görülen deri hastalıkları arasındadır. Ekstrakutanöz tutulumu genellikle eklem ve gözde lokalizedir. Hastalarda artralji, konjonktivit, sklerit ve iritis görülebilir. Aynı zamanda lenf bezleri, dalak, karaciğer ve akciğer tutulumları literatürde de görülmektedir. Etiyolojik olarak sistemik rahatsızlıklarda, malignitelere, otoimmün hastalıklarda, hamilelikte, aşı sonrası, iltihabi bağırsak hastalıklarında veya enfeksiyonlarda, paraneoplastik ve ilaca bağımlı olarak karşımıza çıkmaktadır (18,19). Patofizyolojisi net olarak bilinmemekle beraber, bir kısım bilim adamları tarafından bakteriyel, viral ve tümoral antijenlere karşı kompleman sistem reaksiyonu oluşmadan meydana gelen immünolojik bir reaksiyon olduğu varsayılmaktadır. Alerjen stimülasyonu sonucu immün kompleks oluşur, daha sonra deride birikmesi nedeniyle, inflamatuvar hücrelerde aktifleşme ve inflamatuvar mediyatörler ve sitokinlerin salınımı gerçekleşir. Serumda özellikle IL-6 (hastalık hissine ve ateşe sebep olur) ve G-CSF (kemik iliğinde nötrofilik granülositlerin oluşumunu ve aktivasyonunu indükler) parametrelerinde artış gözlemlenir. Bu sebeple yeni yapılan çalışmalarda miyeloproliferatif hastalıklarda verilen G-SCF'in doza bağlı Sweet Sendromu indüklediği gözlemlenmiştir. Sweet Sendromunda diyagnoz majör ve minör kriterlere göre konulmaktadır. İki majör ve iki minör kriter muhakkak olmalıdır (20).

Majör

1. Ani başlangıçlı acılı eritematöz nodüller veya plaklar.
2. Histopatoloji olarak; yoğun nötrofilik sızma, lökositoklastik vaskülit olmaksızın

Minör

3. Ateş > 38°C
4. Altta yatan hematolojik veya visseral malignite, inflamatuvar hastalık, gebelik veya öncesinde üst solunum yolu enfeksiyon, gastrontestinal enfeksiyon geçirme öyküsü, aşılama öyküsü
5. Sistemik kortikosteroidler ile tedaviye mükemmel tepki

6. Laboratuvar testlerindeki anormallikler (dörtte üçü): eritrosit sedimentasyon hızı >20 mm/s; yüksek C-reaktif protein, lökositler > 8000, >% 70 nötrofili (21).

Tedavide sistemik prednizon 30-60 mg/gün başlanıp 4 ile 6 hafta içinde 10 mg/gün'e düşürülür. Bazı hastalarda rekürrensleri engellemek için 10-30 mg dozlarında 2 ile 3 aya kadar tedavi uygulamak gerekebilir (22). Eğer tedaviye cevap alınmazsa indometazin, siklosporin veya dapson alternatif olarak verilebilir (23). Vakamızda; nadir görülen Sweet Sendromu yine nadir olarak görülen karaciğer metastazlı akciğer nöroendokrin tümörüne bağlı paraneoplastik olarak karşımıza çıkmaktadır. Malignite ilişkili Sweet Sendromu %21 oranında görülmekte olup, bunun 85% i hematoloji hastalıklar ve %15 i de solid tümörlerdir. Solid tümörler genellikle ürogenital traktadır (24).

Pubmed üzerinden günümüze kadar yapılan literatür taramasında; akciğer maligniteli Sweet Sendromu nadir olup, toplam 8 tane Sweet Sendrom tanılı vakayı görmekteyiz (23,25-31).

2013 yılında yayınlanan bir makalede; 1996 yılında Multiple Myelom tanısı alan, aynı zamanda Sweet Sendromu eşlik eden ve 2007 yılında nadir olarak görülen akciğer nöroendokrin tümörü gelişen iki malignite tanısı alan bir hastanın vakası sunulmuştur ki; 11 yıl sonra hastada nöroendokrin tümör gelişmiştir (25). İkinci nöroendokrin akciğer malignite vakası da bizim hastamızda karaciğer metastazlı akciğer nöroendokrin tümörüne bağlı paraneoplastik Sweet Sendromu olarak karşımıza çıkmıştır. Nöroendokrin tümörler akciğerlerde nadir olarak görülmektedir (32). Embriyonik nöral tüpten organlara göç eden hücreler sonucunda oluşmaktadır. Karsinoid tanımı ilk olarak gastrointestinal trakt için kullanılmış olup, daha sonra akciğerler için de tanımlanmıştır. Gastrointestinal traktan sonra lokalizasyon açısından nöroendokrin tümörler ikinci sıra olarak akciğerlerde olup, akciğer tümörlerinin %1 ini kapsamaktadır (33). Nöroendokrin tümörler rölaf benign karsinoid olarak görülebildiği gibi aşırı agresif küçük hücreli akciğer kanserleri olarak da görülebilir. Tümör lokalizasyonu, boyutu ve büyüme hızına bağlı olarak farklı semptomlar gösterir, Santral yerleşimde öksürük, hemoptiz, bronşiyal obstrüksiyon oluşabilir. Hastaların %30 u asemptomatik olabilir (3). Nikotin kullanımı ile karsinoid tümör ilişkilendirilememiştir. Akciğer karsinoid tümörlerin çoğu tipik karsinoid tümörler olarak gençlerde meydana gelip, yavaş büyüme sergilerken; atipik akciğer karsinoidleri ise agresif bir şekilde organ ve lenf metastazı eğilimi gösterip, prognozu kötüdür. Erken tanı sonrası cerrahi rezeksiyon sonrası 5 yıllık ve 10 yıllık yaşam süresi %80 dir. Bu nedenle erken diyagnoz ve kanserin evrelerinin teşhisi önemli bir rol oynamaktadır (34).

Vakada; semptom olarak yalnızca nadir görülen Sweet Sendromu şikâyeti ile kliniğe gelen hastamızda (herhangi bir pulmoner şikâyeti olmamasına rağmen) tarama sonrası daha da nadir görülen karaciğer metastazlı akciğer nöroendokrin tümörü tanısı bulunmuştur. Bu vaka bize Sweet Sendromunun sık görülen enfeksiyöz hastalıklardan nadir görülen

hastalıklara kadar geniş bir skalada kendisini gösterebildiğini ve Sweet Sendrom'lu hastalarda prognoz açısından ileri tetkiklerin gerekliliğini göstermektedir. Steroid tedavisi ile kısa sürede iyileşme gözlemlense de, ayrıntılı etiyolojik değerlendirme için ileri tetkikler önemli ve vazgeçilmezdir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti

Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- Brambilla E, Travis WD. World Cancer Report. In: Stewart BW, Wild CP (Eds), World Health Organization, Lyon 2014
- Pelosi G, Papotti M, Rindi G, Scarpa A. "Unraveling tumor grading and genomic landscape in lung neuroendocrine tumors." *Endocrine pathology* 2014; 25(2):151-164.
- Kaifi JT, Kayser G, Ruf J, Passlick B. "The diagnosis and treatment of bronchopulmonary carcinoid." *Deutsches Ärzteblatt International* 2015;112 (27-28): 479.
- Okutur K, Demir G. " Paraneoplazi kavramı/Concept Paraneoplasia." *Turkderm* 2013;47(2): 59.
- Akyay ÖZ, Selek A, Tarkun İ. "Akciğer Kanseri, Endokrinopatiler ve Paraneoplastik Sendromlar." *Bulletin Of Thoracic Surgery/Toraks Cerrahisi Bülteni* 2015; 9(4).
- Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 2 volumes. Transplantation, 2008; 85(654).
- Cohen PR, Sweet's syndrome—a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet journal of rare diseases*, 2007; 2(1): 34.
- Güneş Bilgili S, Karadağ AS, Çalka Ö, Bayram İ. Sweet Syndrome: Clinical And Laboratory Findings Of 31 Cases. *Turkderm-Archives Of The Turkish Dermatology And Venerology*, 2013; 47(1): 33-38.
- Özüğüz P, Kaçar SD, Terzili M, Celep BR, Yavaş BD. Elin nötrofilik dermatozu. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 2014; 2: 147-150.
- Chung VQ, Moschella SL, Zembowicz A, Liu V. Clinical and pathologic findings of paraneoplastic dermatoses. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2006; 54(5): 745-762.
- Stone SP, Buescher LS. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clinics in dermatology*, 2005; 23(3): 301-306.
- Schiller M, Böhm M, Hensen P, Riemann H, Luger TA, Nashan D. Dermatomyositis associated with malignant melanoma—A marker of poor prognosis? *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2006; 54(2): 221-226.
- Akı T, Karıncaoğlu Y, Özcan H, Seyhan ME, Kalaycı B, Karadağ N. Büllöz lezyonların eşlik ettiği idiyopatik Sweet sendromu: Olgu tartışması. *Journal of Inonu University Medical Faculty*, 2004, 11(4), 255-258.
- Yavuz E, Yeşilova Y, Sula B. Paraneoplastik Dermatozlar. *Med Bull Haseki* 2010;48:61-67
- Sweet RD An acute febrile neutrophilic dermatosis. *British Journal of Dermatology* 1964, 76: 349–356.
- Thompson DF, Montarella KE. Drug-induced Sweet's syndrome. *Annals of Pharmacotherapy* 2007; 41: 802–811.
- Guarneri C, La Greca S, Curatolo S, Vaccaro M, Cannavo SP. Sweet's syndrome and erythema nodosum in patient with cystitis caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Giornale italiano di dermatologia e venerologia*, 2002; 137(5): 331-333.
- Vignon-Pennamen MD. The extracutaneous involvement in the neutrophilic dermatoses. *Clinics in dermatology*, 2000; 18(3): 339-347.
- Von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1994; 31(4): 535-556.
- Orfanos-Garbe, *Therapie der Hautkrankheiten*, 2. Auflage, 2002, S. 447-448
- Villarreal-Villarreal CD, Ocampo-Candiani J, Villarreal-Martinez A. Sweetsyndrome: a review and update. *ActasDermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 2016; 107(5): 369-378.
- Alibaz Oner F, Unalan N, Ergüney M, Turgut Erdemir A, Turan E. Akut Febril nötrofilik dermatoz (Sweet Sendromu). *İstanbul Tıp Dergisi* 2005; 2: 47-49
- Araı H, Rino Y, Yamanaka S, Suganuma N, Yukawa N, Wada N et al. Lung Cancer Associated With Sweet's Syndrome: Report Of A Case. *Surgery Today*, 2008; 38(7): 639-643.
- Franco M, Giusti C, Malieni D, Ferrario D, Galimberti G, Parra İH et al. Síndrome De Sweet Asociado A Neoplasias. *Anais Brasileiros De Dermatologia*, 2006; 81(5): 473-482
- Tewari A, Chandrakumar A, Macdonald D, Staughton R, Bunker CB. Sweet Syndrome Preceding A Carcinoid Lung Tumor And Multiple Myeloma. *Cutis*, 2013; 92(1): E1-E1.
- Yamamoto T, Furuse Y, Nishioka K. Sweet's Syndrome With Small Cell Carcinoma Of The Lung. *The Journal Of Dermatology*, 1994; 21(29): 125-127.
- Nielsen I, Donati D, Strumia R, Zavarini G, Sartori. Sweet's Syndrome And Malignancy: Report Of The First Case Associated With Adenocarcinoma Of The Lung. *Lung Cancer*, 1993; 10(1-2): 95-99.
- Vrancken A, Verbeken E, Nackaerts K. Skin Lesions In A Lung Cancer Patient. *Acta Clinica Belgica*, 2015; 70(3): 231-232.
- Van Denhove A, Freymond N, Isaac S, Marrou K, Balme B, Gormand F et al. Sweet's Syndrome Associated With Squamous Cell Bronchial Carcinoma. Neutrophilic Dermatitis And Non-Small Cell Lung Cancer. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 2007; 24(1): 77-80.
- Ahangari D, Ngendahayo P, Colinet B, Roquet-Gravy PP. Syndrome De Sweet Chez Une Patiente Traitée Par Erlotinib Pour Un Adénocarcinome Bronchique. In: *Annales De Dermatologie Et De Vénérologie*. Elsevier Masson, 2020. P. 202-206.
- Cuny R. Der Fall aus der Praxis (249). Sweet-Syndrom bei Trippelkarzinom [A case from practice (249). Sweet syndrome in triple carcinoma]. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1992 Aug 25; 81(35): 1030-2.
- Pelosi G, Papotti M, Rindi G, Scarpa A. Unraveling Tumor Grading And Genomic Landscape In Lung Neuroendocrine Tumors. *Endocrine Pathology*, 2014; 25(2): 151-164.
- Noel-Savina E, Descourt R, Focus On Treatment Of Lung carcinoid tumor. *Oncotargets And Therapy*, 2013; 6: 1533.
- Fink G, Krelbaum, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M, et al. Pulmonary Carcinoid: Presentation, Diagnosis, And Outcome In 142 Cases In Israel And Review Of 640 Cases From The Literature. *Chest*, 2001; 119(6): 1647-1651.

İnme Sonrası Erken Dönem Epileptik Nöbet Geçiren Bir Olgunun Kolcaba'nın Konfor Kuramına Göre Değerlendirilmesi

Evaluation of a Patient With Epileptic Seizure Who Returned Early After a Stroke According to the Comfort Theory of Kolcaba

Türkan ÇALIŞKAN¹, Ayfer KARADAKOVAN²

¹Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Bireyin nörolojik fonksiyonlarının kalıcı ya da geçici kaybıyla sonuçlanan kronik bir hastalık olan inme sonrasında, kayıp yaşanan enstrümental günlük yaşam aktivitelerinin yeniden kazanılmasında hemşirelik bakımının konfor sağlayıcı rolü önemlidir. Bu yazıda, Konfor kuramı çerçevesinde; inme tanısı almış ve epileptik nöbet geçiren 82 yaşındaki erkek bir olgunun, aktivite kısıtlılığı nedeni ile yaşadığı konfor sorunlarına ilişkin hemşirelik yönetimi ele alınmış ve kuramın kullanımına yönelik bir örnek oluşturulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: İnme, Epilepsi, Konfor, Hemşirelik Kuramı

Abstract

After stroke, which is a chronic disease that results in permanent or temporary loss of the neurological functions of the individual, the comforting role of nursing care is important in regaining lost instrumental daily life activities. In this article, in the framework of Comfort theory; nursing management of comfort problems experienced due to the stroke of a eighty-two-year-old male patient who had a stroke diagnosis and had activity restriction and to provide an example of the use of theory.

Keywords: Stroke, Epilepsy, Comfort, Nursing Theory

Yazışma adresi: Türkan ÇALIŞKAN, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye, Tel: 0 532 307 80 05, Mail: turkanc@balikesir.edu.tr

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-7808-2363, 0000-0002-7225-6860

Geliş tarihi: 27.06.2020

Kabul tarihi: 02.12.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.758967

GİRİŞ

İnme bütün dünya ülkeleri için önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1). Beyin kan akımının çeşitli sebeplere bağlı olarak aniden kesilmesiyle nörolojik kayıplara (2,3) sebep olan inmede işlevler hafif, orta veya ciddi şekilde, kalıcı veya geçici olarak bozulabilir (4,5). Temel kişisel ihtiyaçların çoğunun yardımıyla karşılayabilecek düzeyde bağımlı hale gelmesiyle sonuçlanabilir (6,7). Bağımlılık bireyin yaşam kalitesinin ve konfor düzeyinin düşmesine yol açabilir.

Konfor hissi bireyin beden, zihnen ve ruhsal yönden arzuladığı ya da ihtiyaç hissettiği duyguların ifade şeklidir (8,9,10). Konfor kavramı hemşirelik kuramlarında ele alınan bir kavramdır. Peplau'nun kuramında temel bir gereksinim, Orlando'nun kuramında fiziksel ve mental olarak konforu artıran durum, Roy'un adaptasyon modelinde psikolojik konfor, Watson'un modelinde bakımın sıklıkla bir değişkeni iken Kolcaba konforun rahatlık sağlayıcı yönüne ağırlık vermiştir (11,12). Rahatlık/konfor ihtiyacı insanın yaşam boyunca anlamlı bir ihtiyacı olmuş dolayısıyla hemşireliğin doğasında çok öncelerden beri var olan bir kavram olarak yerini almıştır (13). Konfor kuramına göre hemşire; hasta ve aile üyelerinin rahatlık ihtiyaçlarını belirler ve bu ihtiyaçları karşılamak için girişimlerini tasarlar ve uygular.

Kolcaba, konforu bireyin gereksinimleri ile ilgili yardım, huzuru sağlama ve sorunların üstesinden gelebilme durumu olarak tanımlamaktadır (14). Hastaların konfora olan gereksinimini demans ünitesinde çalıştığı yıllarda fark eden Kolcaba (12), kavram analizi çalışmaları sonucunda holistik konfor kuramını iki boyutta açıklamıştır (**Tablo 1**). Taksonomik yapıdaki konfor kuramını sütunlar ve satırlar olarak ifade etmiştir (8,9,10,12).

Konfor kuramında konfor düzeyi ferahlama, rahatlama ve üstünlük olarak üç aşamadan oluşmaktadır. Ferahlama; gereksinimleri karşılanan bireyin sıkıntıdan kurtulması ile hissettiğidir. Herhangi bir ihtiyacın karşılanması sonucu yaşanır. Rahatlama; sakin ve huzurlu olma durumudur. Hastanın iyileşmesi için gerekli konfor ve onun iyileşmeye olan katkısı ile pozitif ilişkili, kalıcı bir durumdur. Üstünlük; bireyin kendi gücünü arttırması ile sorunların üstesinden gelebilmesi durumudur. Bu üç gereksinim alanında konforu karşılanmayan birey eksiklik hisseder. Gereksinimleri giderildiğinde ise eksiklik ortadan kalkar (15,16,17)

Kuramda konforun boyutları ise fiziksel, sosyokültürel, psikospiritüel ve çevresel konfor gereksinimleri olarak dört aşamada tanımlanmıştır. Fiziksel boyutta konfor gereksinimleri, homeostatik mekanizma, bağımsızlık durumu, bedensel algıları (dinlenme, gevşeme, hastalığa karşı yanıtlar, beslenme, hidrasyon vb.) kapsamaktadır (18). Sosyokültürel boyuttaki konfor gereksinimleri, sosyokültürel rahatlık aile ve diğer sosyal kurumlarla etkileşimleri ve kişiler arası ilişkileri kapsar. Sosyal ve kişiler arası ilişkileri düzenleyen gelenekler, kurallar ve dinsel, yasal özellikler bu kapsamda yer almaktadır (8,11). Psikospiritüel boyutta konfor gereksinimlerinde, kişinin akısal, ruhsal ve manevi durumunu (kendine güven, öz saygı, cinsellik, yaşamın anlamı) ifade edilmektedir (10,16,17). Bireyin çevresindeki ışık, ses, koku, renk, sıcaklık, mobilya, manzara gibi fiziksel faktörlerin yanında, bu faktörlerin insan üzerindeki etkileri çevresel konfor gereksinimlerini kapsamaktadır (8,11,17).

Kolcaba, konfor gereksinimlerinin belirlenmesi ve hemşire tarafından yapılan uygulamalardan sonra karşılanan gereksinimlerin hasta konforuna etkisinin değerlendirilmesi için Genel Konfor Ölçeğini (GKÖ) geliştirmiştir. Madde sayısı 48 ve dörtlü likert tipte olan ölçeğin alt boyutları; ferahlama (16 madde), rahatlama (17 madde), üstünlük (15 madde) ten oluşmaktadır. Pozitif ve negatif ifadelerin olduğu ölçekte düşük konfor (1p) (kesinlikle katılmıyorum), yüksek konfor (4p) (kesinlikle katılıyorum) şeklinde ifade edilmektedir. Negatif maddelerde ise bu puanlama ters kodlanmaktadır. Ölçeğin değerlendirilmesi sonucunda elde edilen toplam puan ölçek maddelerinin sayısına bölünerek ortalama değer saptanmaktadır. Ölçeğin iç tutarlılık katsayısı 0,88 olarak belirlenmiştir. Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirliği Kuğuoğlu ve Karabacak tarafından 2004 yılında yapılmıştır ve iç tutarlılık katsayısı 0,85 olarak bulunmuştur (19).

Konfor kuramını pratikte uygulamak için öncelikle kuramın taksonomik yapısını kullanarak bireyin konfor gereksinimlerini tanımlamak gerekmektedir (12). Karşılanamayan konfor gereksinimlerine yönelik toplanan veriler ile hastanın konfor düzeyini yükseltmek hemşirelik hedefidir (9). Ancak konforu yükseltme hedefli girişimlere ulaşıp ulaşılmadığını belirlemek için hastanın bakım öncesi ve sonrası konfor düzeyi GKÖ ile ölçülerek belirlenmelidir (12). Beklenen konfor düzeyinde artış sonucuna göre yeni planlamalar yapılmalıdır (9).

Tablo 1. Konforun taksonomik yapısı

Konfor	Düzeyleri		
Boyutları	Ferahlama	Rahatlama	Üstünlük
Fiziksel			
Psikospiritüel			
Çevresel			
Sosyokültürel			

OLGU SUNUMU

Bilgilendirilmiş onamı alınarak görüşmenin başlatıldı-đı 82 yaşındaki erkek olgu, 1,76 cm boyunda ve 82 kilodur. Emekli, evli ve üç çocuğu olan bay N.K.'nin sosyal güvencesi mevcuttur. Olgunun geçmiş sağlık öyküsünde beş yıldır antihipertansif(Dilatrend 1x1) ilaç kullandığı saptandı. Geçirilmiş ameliyat öyküsü bulunmayan hastamızın son bir yıldır prostat şikayetinin olduğu öğrenildi.

Olgumuzda alkol, sigara kullanım alışkanlığı ve herhangi bir durum ya da ilaca karşı alerji öyküsü bulunmamaktadır. Soy geçmişine ait özellik tanımlanamamaktadır. Son birkaç aydır var olan prostat bulgularına güçsüzlük ve ayağı üzerine basamama şikâyetleri de eklendiğinden 112 aracılığıyla acil servise başvuran olgumuzun yapılan tetkiklerden sonra dördüncü ventrikül odaklı plaklara bağlı dolaşım bozukluğu olduğu saptanmış, tedavisi düzenlenerek (Depakin 1x1; Dilatrend 1x1; Plavix 1x1) taburcu edilmiş. Taburculuğu izleyen ilk 24 saat içinde jeneralize tip nöbet öyküsü ve paraparezi tablosuyla yeniden 112 aracılığıyla acil servise başvuru yapan hastamız ilk acil servis başvurusundaki tetkiklerinin tekrarı ve 24 saatlik acil servis takibinin ardından taburcu edilmiştir. Olgumuzun kızımdan alınan öyküye göre evinde geçirdiği bir haftalık süre içinde zaman zaman absans tipte nöbetler geçirmektedir. Yeniden jeneralize tipte geçirdiği nöbet nedeniyle tekrar 112 aracılığıyla acil servise başvuru yapan hastamızın tedavisini düzenleme ve takip amacıyla nöroloji servisine yatışı yapılmıştır.

Servise kabulünde oral alımı sınırlı, uykuya meyilli ve yutkunma problemi mevcut olan N.K boşaltım ihtiyacı için kalıcı kateter kullanmaktadır. N.K'nin refakatindeki kızı ile yapılan görüşmede epileptik nöbet geçirme ve nöbet tekrarı konusunda endişeli oldukları, uykuya meyli ve aspirasyon riski nedeniyle ilaç, besin ve sıvı alımını yönetemedikleri için çaresizlik hissettikleri, hastamızın ise foley kateterden rahatsız olduğu, hareketlerine gelen sınırlılık, bağımsız hareket edememe nedeniyle huzursuz olduğu saptanmıştır.

TARTIŞMA

Olgumuzun yapılacak girişimler öncesi genel konfor düzeyini belirlemek için GKÖ kullanıldı ve ortalama puanı 2,29 olarak belirlendi. Sonuç olarak değerlendirildiğinde N.K inme ve inmeye bağlı gelişen disfaji odaklı sıvı alımı yetersizliğinden kaynaklanan erken dönem epileptik ataklar nedeniyle konforunun düşük olduğu saptandı. İnmenin yaşamına getirdiği bağımlılığa bağlı uyum problemi ve anksiyete yaşadığı görüldü. N.K'nin ve ailesinin inme nedeniyle yaşamlarındaki ani değişikliğe bağlı bozulan yaşam kalitelerine yönelik konfor kuramının taksonomik yapısına göre hemşirelik tanıları ve girişimleri belirlendi (**Tablo 2**).

Fiziksel Boyut:

İnmeli hastaların yaklaşık yarısında disfaji görülmektedir (20,21). Sıklıkla sıvı ve yumuşak gıdaları yutma sırasında yaşanan bir sorundur (22) Aspirasyon pnömonisi, dehidratas-

yon ve malnütrisyon riskinin artmasına prognozun kötüleşmesine neden olması nedeniyle önemlidir. Sıklıkla inmeden sonraki birkaç hafta içerisinde iyileşir ancak bazı hastalarda trakeostomi yapılması da gerekebilir (20). İnme sonrası erken dönemde görülen epileptik nöbetlerde (23) beslenme ve sıvı alımı yetersizliği tetikleyici bir faktördür (24). Disfaji sonucu gelişen sıvı alımı yetersizliğinin tetiklediği erken dönem epileptik nöbetler ve tekrarlayan epileptik nöbetlerin sonrasında görülen postiktal döneme bağlı uykuya meylin artması beden gereksinimden az besin ve sıvı alımı olgumuzun fiziksel konforunu olumsuz yönde etkilemiştir. Sıvı gıda alımında yutma güçlüğu yaşayan N. K' ya parenteral yolla sıvı desteği verildi. Bakım vericiler ile de görüşerek besleme sırasında yatak içinde tam oturtulması, aspirasyonu önlemek için bu pozisyonun yemekten sonra yarım saat daha korunması, özellikle sıvı verilirken pipet kullanmamaları, çiğneme ve yutkunma için yeterince beklemeleri, yuttuğundan emin olmadan yeni yudum vermemeleri yönünden bilgi paylaşımı yapıldı. Disfaji problemi henüz çözümlenmemekle birlikte aspirasyon pnömonisi gibi fiziksel konforunu bozacak yeni bir problem yaşanmadı. Günlük sıvı alımı ağırlıklı olarak parenteral yolla karşılanan N.K. yakınlarının desteğiyle oral olarak 1000 cc'ye yakın sıvı gıda tüketmeye başladı.

Yatağa bağımlılık, inaktif yaşam, yetersiz beslenme, depresyon, nörojenik durum, kognitif bozukluklar, nedeniyle konstipasyon inmeli hastalarda sık yaşanan bir problemdir (21,22). Klopidoğrel, iskemik inmede sekonder korumaya yönelik tedavi seçeneklerinden biridir. Akut dönemden başlayarak yaygın olarak kullanılan sekonder korumaya yönelik ilaçların etkisini inceleyen çalışmalar inme tekrarının önemli ölçüde engellendiği bazı tedavi kombinasyonlarında hemoraji olduğu yönündedir (25). Antikoagülan tedaviye bağlı hemorajik inme görülmesi bile basit bir travma hastada ekimoz ya da hematoma sebep olabilir. Olgumuzun inmeye bağlı aktivite kısıtlılığı, uykuya meyil nedeniyle bağırsak boşaltımında değişiklik ve uygulanan antikoagülan tedaviye bağlı travma ve kanama riski olması da fiziksel konforunu etkilemiştir. İnmenin erken döneminde sıvı alımını artırma, diyetin posa miktarını arttırma, dışkı yumuşatıcıları, laksatifler ve enema ile konstipasyon kontrol altına alınabilir (2). Bakım vericileri sıvı alımında rahat olmayan N.K'ye yarı katı, püre kıvamı meyve ve sabahları zeytinyağı içme, yatak içi hareketliliği arttırmaya çalışma gibi teknikleri kullandıklarını ifade etmiştir. Olgumuza yatışının ikinci gününde defekasyon ihtiyacı için yatak yanına komod getirilmiş ve defekasyona çıkmıştır. Olası kanama riskini önlemek için invaziv girişimler daha az sayıda ve planlı yapılmış, travmaya sebep olabilecek durumlardan korunmuş, olası kanamalar için peteşi, hematoma, ekimoz, hematurü, hematemez, melena, mental durumda değişiklikler gibi iç ve dış kanama belirti yönünden takip edilmiş, yaşam bulguları, laboratuvar bulguları (trombosit sayısı, Htc., Hb., PT, aPTT) takip edilmiştir. Taburculuk sonrasında da olası kanamalara karşı yapabilecekleri konusunda yakınları bilgilendirilen olgumuzda kanama gibi konfor bozucu bir durum yaşanmamıştır.

Tablo 2. Konfor Kuramı'nın taksonomik yapısına göre inmeli bireyin hemşirelik bakımı

Konfor		Düzeyleri	
Boyutları	Ferahlama	Rahatlama	Üstünlük
Fiziksel			
Oral alımında yetersizlik	Disfajisi olan hastanın beslenmesinde dikkat edilmesi gerekenler ile ilgili hasta yakınlarının bilgilendirilmesi Parenteral yolla beslenmenin sağlanması	Tedavi düzeni sağlanıncaya kadar ihtiyacı olan besin ve ilaçların parenteral yolla verileceğinin açıklanarak hasta yakınlarının rahatlamalarının sağlanması	Uyanık olduğu dönemlerde besin ilaç ve sıvı alımının sağlanması, damar yoluyla desteklenmesi
Uykuya meylin artması	Epileptik nöbetler ve evreleri ile ilgili bilgilendirme yapılması	Epileptik nöbet sonrası uykuya meylin doğal bir süreç olduğunun açıklanarak hasta yakınlarının rahatlamalarının sağlanması	Parenteral yolla besin ve sıvı alımıyla sürecin yönetiminin sağlanması
İnmeye bağlı; bağırsak boşaltımında değişiklik	İnaktiviteye bağlı bağırsak boşaltımındaki değişime yönelik bilgi eksikliğini giderme ve konstipasyonu giderici besin alımı listesi oluşturma	Önerilen besin alımı listesi ve yatak içi hareketlilik ile bağırsak alışkanlıklarına ilişkin bilgi eksikliğini giderilerek hastanın rahatlatılması	Hareketlilik ve listeye uygun beslenme
Antikoagülan tedaviye kaynaklı kanama riski	Kanama bulgularının takip edilmesi	Kanama riski yaratabilecek durumların önlenerek hastanın rahatlatılması	Kanamamanın önlenmesi
Psikospiritüel Aile üyelerinin yutma güçlüğü ve epileptik nöbetlere ilişkin endişeleri	Aile üyelerinin endişelerini ifade etmesinin sağlanması Endişelerine yönelik inme komplikasyonları ile ilgili bilgilendirme yapılması	Endişelerinin giderilerek rahatlatılmalarının sağlanması	Endişenin yarattığı anksiyete ile baş etmenin sağlanması
Çevresel İnmeye bağlı konforda bozulma	Girişimlerin konforu en az etkileyecek şekilde uygulanması	Girişimlerin günlük yaşam aktivitelerini etkilemeyecek şekilde uygulanması	Günlük yaşam aktivitelerinin hasta tarafından devam ettirilmesinin sağlanması
İnvaziv girişimlere, kalıcı katatere bağlı enfeksiyon riski	Tüm girişim ve bakımlarda asepti kurallarına uygun davranılması Enfeksiyon belirti ve bulgularının takip edilmesi Hasta ve yakınlarına Enfeksiyonun önlenmesi ile ilgili bilgi verilmesi	Enfeksiyon önlenerek hastanın rahatının sağlanması	Hasta ve yakınlarının Enfeksiyonun önlenmesi ile ilgili bilgi sahibi olması
İnmeye bağlı düşme riski	Düşmeyi önleyecek şekilde çevre düzenlenmesi yapılması, düşme konusunda hasta ve yakınlarının bilgilendirilmesi	Düşmenin önlenerek konforun devam ettirilmesi	Düşmenin yaralanmaların önlenerek vücut bütünlüğünün devamlılığının sağlanması

Psikospiritüel Boyut:

İnme sadece hastanın değil ailelerinin ve bakıcılarının yaşam kalitelerini de olumsuz yönde etkiler (3). Hastalar sıklıkla geçmiş yaşamlarına tekrar dönüp dönemeyecekleri endişesinden kaynaklanan anksiyete ve depresyon yaşayabilirler (7,24). Aile üyeleri epileptik nöbetlerle gelen uykuya meyil ve disfajiye bağlı aspirasyon riski nedeniyle ilaç, besin ve sıvı alımını yönetemedikleri, devam eden bu döngünün epileptik nöbetlerin tekrarına dönüştüğü için çaresizlik hissettiklerini ifade etmişlerdir. Öncelikle aile üyelerinin endişelerini ifade etmelerini sağlayıcı yaklaşım planlandı. İnme sonrası erken ya da geç dönemde epileptik nöbetlerin görülmesinin beklenen bir durum olduğu söylendi. Epileptik nöbetler için tedavi düzeni sağlanıncaya kadar ihtiyacı olan besin ve ilaçların parenteral yolla verileceği, epileptik nöbet sonrası uykuya meylin doğal bir süreç olduğu, erken dönemde görülen nöbetlerin olgumuzda da olduğu gibi yutma güçlüğü kaynaklı elektrolit veya asit baz dengesizliğine bağlı olduğu, anti-epileptik ilaç tedavisine cevap verdiğinde uykuya meylin de düzene gireceği, yine de nöbet başladığında tipi, süresi, özellikleri yönünden hastamızı dikkatli gözlemelerini ve hekimi bilgilendirmelerinin tedavi düzeni ve seyrinde etkili olduğu, nöbet geçirdiği sırada hava yolu açıklığının sürdürücü önlemleri almaları, nöbet sırasında hastanın başını travmalardan korumaları, anti-epileptik ilaçların her gün aynı saate alınmasını, doktor bilgisi olmadan ilaç dozu atlama ya da kesme gibi ezber davranışın nöbet kontrolünü bozacağını ve hastanın hayati tehlikesini arttırabileceği açıklanarak hasta yakınlarının rahatlamaları dolayısıyla psikospiritüel konforları sağlanmıştır.

Çevresel Boyut:

İnme tüm vücudu etkiler, sıklıkla paralizisi, motor kontrol kayıp, duysal, görsel, bilişsel bozukluklar farklı derecelerde yeti yitimine, uzun süreli bakıma ihtiyacı arttırmaktadır (4,26,27). Bireyin günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak gerçekleştirmede zorlandığı (27,28) bu süreç konfor algısını da olumsuz etkilemektedir. Olgumuz için aktivite kısıtlılığı, güçsüzlük ve yorgunluk nedeniyle istedik sınırlarda aktivite sağlayıcı girişimler planlandı, yatak istirahatine devam edildi, tolere edeceği günlük yaşam aktivitelerini yapması konusunda teşvik edildi, gerektiğinde öz bakım aktiviteleri sırasında desteklendi.

İnme sonrası özellikle, ekstremitelerde gelişen güç kaybı, kas tonüsündeki değişiklikler, duyu kayıpları, koordinasyon ve denge kaybı düşme riskini arttırmaktadır (22,26). Olgumuzun düşme yönünde öyküsü olmamakla birlikte tanısı ve yaşı nedeniyle riskli grupta olduğu için yakınlarına N.K.'nin yalnız bırakılmaması, ihtiyacı olduğunda ulaşabileceği ses çıkaran zil, düdük gibi bir aracın yakınına konulması, ortamın yeterli aydınlatılması ve yatak kenarlıklarının çekilmesi ile düşmeye karşı güvenli bir ortam sağlamıştır.

İnme sonrasında hastaların yarısından fazlasında detrusör kası aşırı aktivitesinin sonucu orta veya ağır şiddette üriner ve fekal inkontinans gelişir. İnmenin ilk aşamalarındaki tab-

lo zaman içinde yavaş yavaş normale döner. Düzelmemesi kötü prognoz ile ilişkilidir (21). Olgumuzun inme öncesinde başlayan prostat şikayeti inkontinans tablosunun normale dönme sürecini olumsuz yönde etkilemiştir. Foley sondanın uzun süreli kalmasına bağlı gelişebilecek üriner enfeksiyondan korumak için prezervatif sonda takılmış ve mesane eğitim programına da başlanmıştır. N.K.'nin genel tablosu nedeniyle oral sıvı alımı istenen düzeyin altında olduğundan ilerleyen zamanlarda tablo düzeldiğinde sıvı alımında gündüz saatlerini tercih etmeleri, düzenli saat aralığı ile sürgü verme ve hasta bezi kullanma önerileriyle kontinans durumunu yönetmesi ve dolayısıyla çevresel konforunu bozabilecek durumlar kontrol altına alınmaya çalışılmıştır.

Sosyokültürel Boyut:

GYA'larındaki bağımsızlık taburculuğun belirlenmesinde önemlidir (29). İnme sonrası yaşanan yeti yitimi hastaların hem günlük yaşam aktivitelerindeki öncelik sırasını hem de bunları karşılamadaki bağımsızlıklarını etkiler. Bu durum bireyleri bağımsızlıktan, az ya da çok bağımlı duruma getirmektedir (28).

Anksiyete belirsiz ya da tanımlanamayan bir tehdide karşı bireyin endişe, huzursuzluk hissetme durumudur. İnme sonrası dönemde hastalar sıklıkla geçmiş yaşamlarına tekrar dönüp dönemeyecekleri endişesinden kaynaklanan anksiyete ve depresyon yaşayabilirler. Ağlama veya gülme gibi duygusal tepkilerini kontrol edemeyip sosyal izolasyon yaşayabilirler (7,24). Hastamız inmeye bağlı beden imajında değişim ve tekrar yürüyememek, dışarıya çıkamamak, camiye gidemekten korktuğunu ifade etmektedir. Bireyin anksiyetesini tanımlayabilmesi ulaşılması beklenen ilk hedefdir. Zaman geçtikçe duygusal tepkilerin sıklık ve şiddetinin azalacağını, duygusal tepkiler ileri düzeye ulaştığında profesyonel yardım alabilecekleri, hekim istemiyle antidepresan kullanabilecekleri, dikkatini başka yöne çeken aktivitelere yönlendirme gibi etkili baş etme yöntemlerini kullanarak rahatlaması, tolere edebildiği günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak yerine getirebilmesi önerilerek sosyal konfor düzeyinin artırılması hedeflenmiş ancak olgumuz inmenin erken döneminde olduğu için sonuçları gözlemlenememiştir.

Uygulanan hemşirelik girişimleri sonrasında N.K.'nin konfor düzeyinde değişiklik olup olmadığını saptamak için GKÖ tekrar uygulanmıştır. Uygulama sonrası ölçek puan ortalaması 3,04 olarak belirlenmiş ve konfor düzeyinin arttığı kanıtlanmıştır.

Sonuç olarak Kolcaba'nın "Konfor Kuramı" çerçevesinde olgunun bakım süreci; fiziksel, çevresel, sosyokültürel ve psikospiritüel boyutta ele alınarak problemlere yönelik hemşirelik tanıları belirlenmiş ve gerekli girişimler yapılarak holistik olarak konforu sağlanmıştır. Konfor kuramı, temeli bakım olan hemşirelik mesleğine farklı bir bakış açısı kazandırmıştır. Kuram ile inme tanısı alan bireylere sistematik olarak hemşirelik süreci uygulanabileceği, hemşirelik bakımının ana amaçlarından biri olan rahatlık ve konforun sağlanarak yaşam kalitesinin artırabileceği görülmüştür.

Çıkar çatışması ve finansman beyanı

Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

Araştırma Katkı Oranı Beyanı Özeti

Yazarlar, yazıya eşit katkıda bulduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah AG, Connor M, Derrick AB, et al. Global and Regional Burden of Stroke During 1990-2010: Findings From the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* (London, England) 2014;383:245-55.
2. Akın S, Durna Z. İnme ve Bakım, Türkiye Klinikleri J Intern-Med Nurs-Special Topics 2016;2(2):10-26.
3. Clare CS. Role of the Nurse in Stroke Rehabilitation. *Nursing Standard. Neurology / CPD Evidence&Practice* 2018;33(7):59-66.
4. Karadakovan A. Sinir Sistemi Hastalıkları. Ayfer Karadakovan, Fatma Eti Aslan. Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. Geliştirilmiş 2. Baskı. Adana: Adana Nobel Kitabevi, 2011; 1204-12.
5. Tülek Z. Sinir Sistemi Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı: İnme. Nuray Enç. İç Hastalıkları Hemşireliği. İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi. İstanbul, 50. Yıl Yayınları, Nobel Tıp Kitabevi, 2014;293-9.
6. Schure LM, Van den Heuvel ETP, Stewart RE, Sanderman R, de Witte LP, Meyboom-de Jong B. Beyond Stroke: Description and Evaluation of an Effective Intervention to Support Family Caregivers of Stroke Patients. *Patient Education and Counseling* 2006; 62(1):46-55.
7. Gençer AG, Hocaoglu Ç. İnme Sonrası Nöropsikiyatrik Durumlar, Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2019;11(4):419-37.
8. Karabacak Ü, Acaroğlu R. Theory of Comfort. *Maltepe Üniversitesi Bilim ve Sanat Dergisi* 2011;4(1):197-202.
9. Çınar Yücel Ş. Kolcaba'nın Konfor Kuramı. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi* 2011;27(2): 79-88.
10. Terzi B, Kaya N. Konfor Kuramı ve Analizi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2017;20(1):67-74.
11. Zengin N. Konfor Kuramı ve Yoğun Bakım Ünitesinin Hasta Konforuna Etkisi. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi* 2010;14(2):61-6.
12. Orak ŞN. Konfor Kuramı. Ayşe Ferda Ocağcı, Şule Ecevit Apler. Hemşirelikte Kavram, Kuram ve Model Örnekleri, 1. Baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi, 2013:39-57.
13. Erdemir F, Çırlak A. Rahatlık Kavramı ve Hemşirelikte Kullanımı. *DEUHYO ED*, 2013;6(4):224-30.
14. Kolcaba KY. A Theory of Holistic Comfort for Nursing. *J Adv Nurs*. 1994;19(6):1178-84.
15. Kolcaba K, Wilson L. ComfortCare: a Framework for Perianesthesia Nursing. *J Perianesth Nurs*. 2002;17(2):102-11.
16. Kolcaba K. Comfort theory and practice: a vision for holistic health care and research. New York: Springer Publishing Co. 2003:58.
17. Yücel Ş, Ergin E. Yaşlılıkta Konfor. *STED* 2020;29 (1):69-75.
18. Wilson L, Kolcaba K. Practical Application of Comfort Theory in the Perianesthesia Setting. *J Perianesth Nurs*. 2004;19(3):164-73.
19. Kuğuoğlu S, Karabacak Ü. Genel Konfor Ölçeğinin Türkçe'ye Uyarlanması, İ.Ü.F.N. Hem. Dergisi 2014;16(61):16-23.
20. Memiş S, Tülek Z. İnmeli Hastalarda Görülen Konuşma Bozukluklarında Hemşirenin Rolü, C.Ü. Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi 2004;8(1):53-61.
21. Eyigör S. İnmeli Hastada Rehabilitasyon Prensipleri. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2007;53 (Özel Sayı 1):19-25.
22. Boyraz S. İnmede Akut Dönem Bakımı ve Komplikasyonların Önlenmesi, Türkiye Klinikleri J Intern Med Nurs-Special Topics 2015;1(1):13-21.
23. Ryvlin P, Montavont A, Nighoghossian N. Optimizing therapy of seizures in stroke patients. *Neurology* 2006;67(12 suppl 4):53-9.
24. Bakar M, Özdağ MF, Melek İ, Uludüz D, Tekgöl Uzuner G, Armağan O, ve ark. İnme Sonrası: Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği İnme Tanı Ve Tedavi Kılavuzu – 2015. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2015;21(3):169-79.
25. İnce B. İskemik İnmede İkili Antiagregan Tedavi. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2019;25(2):86-93.
26. Alankaya N. İnme Sonrası Yeti Yitimi Rehabilitasyonu. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi* 2019;23(3):195-201.
27. Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke Rehabilitation. *The Lancet* 2011; 377(9778):1693-702.
28. Koç A. Rehabilitation Nursing: Applications for Rehabilitation Nursing. *International Journal of Caring Sciences* 2012;5(2):80-6.
29. Duncan PW, Zorowitz R, Bates B, Choi JY, Glasberg JJ, Graham GD, et al. Management of Adult Stroke Rehabilitation Care: a Clinical Practice Guideline. *Stroke* 2005;36(9):100-43.

Spinal Metastazlı Kraniyal Glioblastoma Multiforme Olgusu

A Case of Cranial Glioblastoma Multiforme with Spinal Metastasis

Feryal KARACA¹, Selahattin MENTES¹, Ali ARSLAN², Oguzhan KESEN³, Gökay CEYRAN¹, Timucin CIL³

¹ Adana City Training and Research Hospital, Department of Radiation Oncology, Adana, Turkey

² Adana City Training and Research Hospital, Department of Neurosurgery, Adana, Turkey

³ Adana City Training and Research Hospital, Department of Medical Oncology, Adana, Turkey

Özet

Glioblastoma multiforme en sık görülen ve en agresif primer beyin tümörüdür. Glioblastoma multiforme'nin prognozu oldukça kötüdür. Bu tümörlerin kuratif tedavilerinden sonra bile, intrakraniyal lokal nüks, kraniyal metastaz ve spinal metastazlar ortaya çıkabilir. Kraniyal glioblastoma multiforme olgularının %0.4-%2'sinde spinal metastaz teşhis edilebilir. Bu hastalarda tanıdan spinal metastaza kadar geçen süre 10-13 aydır ve spinal metastaz sonrası ortalama sağkalım süresi 3-4 aydır. Sol frontal lobda glioblastoma multiformeden operasyon öyküsü olan hastamızda sıradışı olarak tanıdan 4 yıl sonra spinal metastaz gelişmiş, hasta palyatif radyoterapiye rağmen tanıdan 53 gün sonra ölmüştür. Bu olguda uzun süre progresyonsuz seyreden supratentoryal yerleşimli primer glioblastoma multiformeden kaynaklanan nadir spinal metastazı vurgulayacağız.

Anahtar kelimeler: Beyin, Glioblastoma multiforme, Radyoterapi, Spinal metastaz.

Abstract

Glioblastoma multiforme is the most common and the most aggressive primary brain tumor. The prognosis of glioblastoma multiforme is quite poor. Moreover, even after curative treatments of these tumours, intracranial local recurrence, cranial metastasis and spinal metastases may occur. The percentage of patients with glioblastoma multiforme who are diagnosed with spinal metastasis is only 0.4%–2%. The time from diagnosis to spinal metastasis in patients with cranial glioblastoma multiforme is 10-13 months, and the mean survival of patients after spinal metastasis is 3–4 months. Our patient with a history of operation from glioblastoma multiforme in the left frontal lobe, extraordinarily performed spinal metastasis 4 years after diagnosis. The patient died 53 days after diagnosis in spite of palliative radiotherapy. In this case we will emphasize rare spinal metastasis arising from supratentorial primary long term progression free glioblastoma multiforme.

Key Words: Brain, Glioblastoma multiforme, Radiotherapy, Spinal metastasis.

Yazışma Adresi: Feryal Karaca, Adana Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü, Adana, Türkiye

Tel : 90 5054071993, Mail: feryalkaraca@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-1474-1382, 0000-0002-1371-7356, 0000-0002-7457-5283, 0000-0001-8279-7188, 0000-0002-7474-0947, 0000-0002-5033-1479

Geliş Tarihi: 06.07.2020

Kabul Tarihi: 27.10.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.765026

INTRODUCTION

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common and the most aggressive primary brain tumor. The prognosis of GBM is quite poor. Despite the availability of modalities such as aggressive surgery, chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT), the mean survival of patients with GBM is approximately 2 years (1). Moreover, even after curative treatments for these tumours, intracranial local recurrence, cranial metastasis and spinal metastases may occur. The time from diagnosis to spinal metastasis in patients with cranial GBM is 10-13 months, and the mean survival of patients after spinal metastasis is 3–4 months (2).

In an autopsy series, the rate of undiagnosed spinal metastasis in patients with primary cranial GBM was reported to be approximately 6%; however, as patients with GBM do not live long, the diagnostic rate of symptomatic spinal metastasis is very low. In reality, the percentage of patients with GBM who are diagnosed with spinal metastasis is only 0.4%–2% (3). In this case we will emphasize rare spinal metastasis arising from supratentorial primary long term progression free GBM.

CASE PRESENTATION

Magnetic resonance imaging (MRI) performed in a 20-year-old male patient who presented to an external site (Adana Seyhan State Hospital) with the complaint of dizziness revealed a hyperintense, heterogeneous signal mass on T2A sequences with a diameter of $73 \times 63 \times 67$ mm and with intense contrast enhancement and marked surrounding oedema in the left frontal lobe. The body and genu of the corpus callosum were severely compressed and oedematous (**Figure 1**). The patient underwent a total excision of the mass with the radiological pre-diagnosis of GBM at the Depart-

ment of Neurosurgery of the Adana Numune Hospital. The pathology report of the patient (numbered 10927076/14224 and dated June 6, 2014) revealed a GBM. The patient was administered adjuvant temozolomide (TMZ) CT and treated with external RT at 60 Gy for the mass at the external site. Furthermore, bevacizumab was administered for 55 months. Routine follow-up examinations showed disease remission. However, a spinal MRI that was performed due to the complaints of back pain and left foot numbness showed servical and thoracal spinal cord metastases (**Figures 2,3**). A brain MRI performed on the same day as the spinal MRI showed a 42×43 mm cystic lesion with peripheral linear and nodular enhancements in the left frontal lobe. An informed consent was obtained from the relatives of the patient by radiation oncologist in order to make a publication about his disease. After starting high-dose steroid and TMZ CT, palliative RT at 30 Gy for the spinal canal was planned for the subsequent treatment of the patient. Moreover, 20 Gy RT was performed due to the exaggeration of his neurological symptoms; however, he died after 53 days of diagnosis. A publication right form was received from the relatives of the patients.

Preoperative T2 axial MRI of the patient with marked surrounding oedema in the left frontal lobe. The body and genu of the corpus callosum are severely compressed.

Servical spinal cord metastases of cranial GBM. Massive spinal metastases are seen in the cervical spinal MRI of the patient.

Radiotherapy Management

For RT planning, a vacuum bed was prepared and tomography performed with the patient in the supine position with an interslice distance of 3 mm.

RT of the target volume with a length of 72.4 cm was performed for three different treatment sites using three-di-

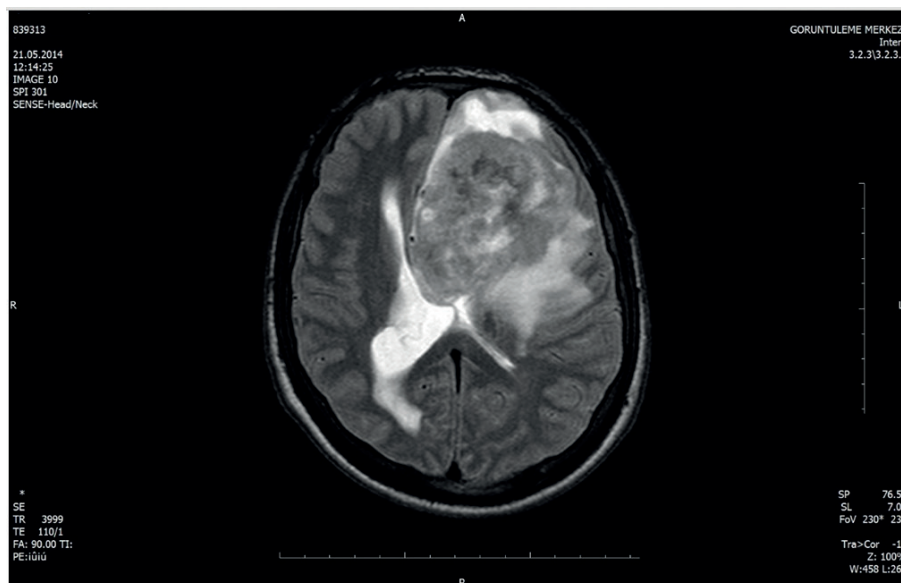


Figure 1. Preoperative cranial T2 axial MRI.



Figure 2. Servical spinal MRI.

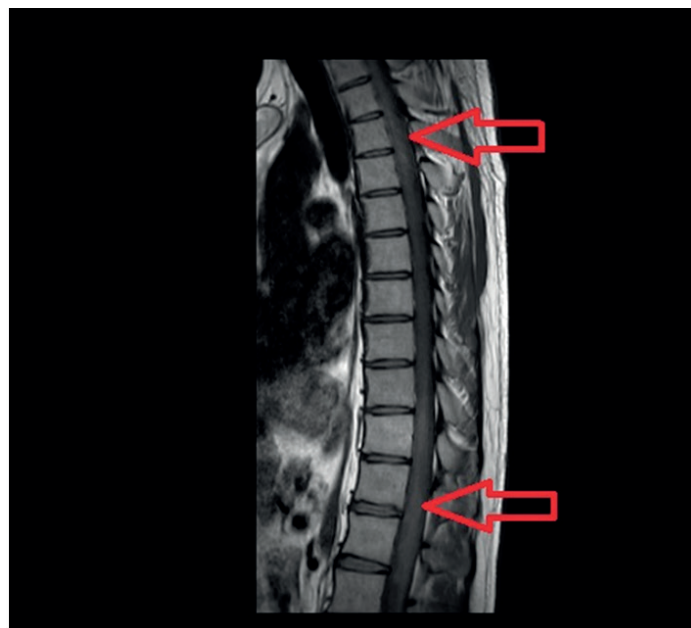


Figure 3. Thoracal spinal MRI.

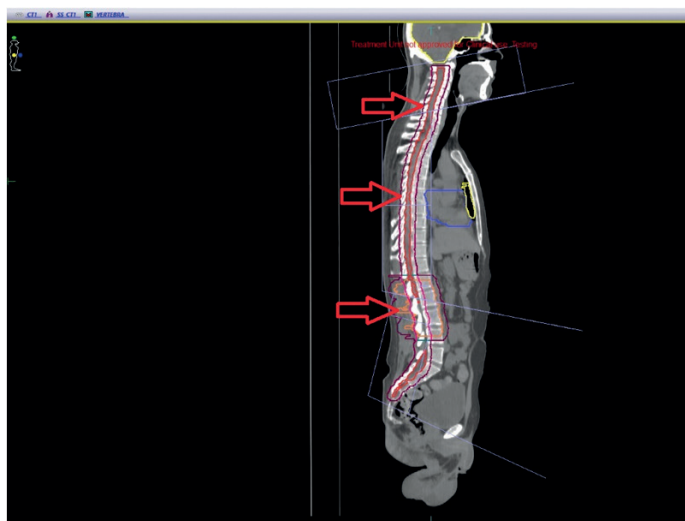


Figure 4. Sagittal target volume of the patient for radiotherapy.

mensional conformal RT without leaving any gap between the lower limit of each treatment site and the upper limit of posterior treatment areas (**Figure 4**).

RT planning included a dose of 3 Gy per fraction in 10 fractions that was delivered from lateral areas with 6 MV photon energy to the C1 and T1 plane site, from anteroposterior areas with 15 MV photon energy to the T1 and L2 plane site and from anteroposterior areas with 15 MV photon energy to the L2 and S2 plane site.

Image showing the patient's radiotherapy field.

DISCUSSION

GBM is a highly aggressive, high-grade tumour with a rapid progression. The standard treatment for newly diagnosed cranial GBM are RT and TMZ therapy after a safe surgical resection. Cerebrospinal fluid (CSF) spread may be seen in up to 15%–25% of patients with supratentorial GBM, on the other hand the incidence of metastasis along the spinal axis in infratemporal tumours is higher than in supratentorial GBM (4). In the autopsy series performed to date, although most patients with GBM have spinal metastasis, a clinical diagnosis cannot be made as patients do not live until they become symptomatic whereas the incidence of spinal metastasis is unclear as autopsy is not routinely performed for each GBM case and CSF cytology may reveal erroneous results (5).

Craniospinal dissemination has been reported in different ways in patients with GBM. In a study conducted in 1990 of 600 patients covering a 10-year period, spinal dissemination was noted in 2% of the patients with primary cranial GBM (3). Primary cranial GBM may spinal seeding or metastase unexpectedly (6). The mechanism of intramedullary metastasis is not yet fully understood. As the principal definition, the tumour metastasises to the basal membranes and choroid plexus through invasion. Spinal spread is also believed to occur as a result of craniotomy performed due to the recurrence of tumours and the proximity of the tumour to the ventricular system (7,8).

The most common symptoms in leptomeningeal metastases are upper and lower limb pain, neck and back pain and paraparesis. Less often, quadriparesis occurs (9). In the case presented, the patient also complained of back pain and numbness in the left limb. No other symptoms with extensive leptomeningeal involvement were noted in the patient. Symptomatic complaints following spinal metastases are seen in only 2% of patients with primary cranial GBM (10). Accordingly, spinal seeding diagnosis may be made only after the disease progresses and clinical symptoms are seen. Our patient underwent total resection of the cranial mass on May 23, 2014, and was diagnosed with spinal metastasis by spinal MRI that was conducted 57 months later. Adjuvant TMZ CT and RT were performed on the patient. In addition, bevacizumab treatment was given for 4 years. The studies of Castro and Reardon *et al.* indicate that patients with GBM may be treated with bevacizumab (11,12).

Patients with leptomeningeal metastases are not suitable for surgery and RT is the only treatment option especially in patients with diffuse metastases. To date, the advantage of intravenous or intrathecal CT has not been established. Mehdi Shahideh *et al.* conducted a 20 Gy RT in a patient with metastases in the thoracic spine (13). Contrarily, Grah *et al.* recommended an external RT dose of 25–40 Gy for patients with leptomeningeal metastasis to reduce pain and slightly relieve neurological symptoms. However, the RT dose has no effect on survival (14,15). In this study, although 30 Gy external RT was planned for the patient, 20 Gy RT could be given upon the deterioration of neurological symptoms. Leptomeningeal dissemination is fatal, with patients living up to only 3–4 months after the diagnosis of leptomeningeal dissemination (13,14,16). The patient in this study lived for only 53 days from the time of radiological diagnosis.

As a conclusion, The survival rate of patients with primary cranial GBM and spinal seeding is considerably low and treatment of these patients may only be palliative. Thus, treatments are only symptomatic and do not go beyond being able to maintain the quality of life of the patient.

Conflicts of Interest and Financial Status

The authors report no conflicts of interest concerning the materials or methods used in this study or the findings specified in this paper. A publication right form was received from the relatives of the patient.

Research Contribution Rate Statement Summary

The authors declare that, they have contributed equally to the manuscript.

REFERENCES

1. Paravati AJ, Heron DE, Landsittel D, Flickinger JC, Mintz A, Chen YF *et al.* Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma and anaplastic astrocytoma: validation of Radiation Therapy Oncology Group-Recursive Partitioning Analysis in the IMRT and temozolomide era. *J Neurooncol*; 2011; 104:339–349.
2. Kong X, Wang Y, Liu S, Chen K, Zhou Q, Yan C *et al.* Brain Stem and Entire Spinal Leptomeningeal Dissemination of Supratentorial Glioblastoma Multiforme in a Patient during Postoperative Radiochemotherapy Case Report and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(24): e962.
3. Vollmer K, Pantazis G, Anon J, Roelcke U, Schwyzer L. Spinal Metastases of Supratentorial Glioblastoma with Primitive Neuronal Component. *World Neurosurgery*. 2019; 2: 00019.
4. Abhidha S, Rakesh R, Trimurti N, Atul G. Supratentorial glioblastoma multiforme with spinal metastases. *J Craniovertebr Junction Spine*. 2010 Jul-Dec; 1(2): 126–129.
5. Vega IF, Quirk J, Norwood FL, *et al.* Gliomatosis Cerebri Type 1 with Extensive Involvement of the Spinal Cord and BRAF V600E Mutation. *Pathology&Oncology Research*. 2014; 20(1): 215.
6. Boire A, Zou Y, Shieh J, *et al.* Complement Component 3 Adapts the Cerebrospinal Fluid for Leptomeningeal Metastasis. *Cell*. 2017;168(6):1101–1113 .
7. Serrano L, Archavlis E, Januschek E, *et al.* Spinal Intradural Intramedullary Dissemination in the Absence of Intracranial Relapse of a Previously Radically Treated Temporal Lobe Glioblastoma Multiforme. *Case Rep Oncol*. 2017;10:281–289

8. Grah JJ, Katalinic D, Padovan RS, et al. Leptomeningeal and intramedullary metastases of glioblastoma multiforme in a patient reoperated during adjuvant radiochemotherapy. *World Journal of Surgical Oncology*. 2013;11:55.
9. Sabatino G, Della Pepa G.M, Esposito G, Brodbelt A. Glioblastoma multiforme intraxial metastasis to the conus medullaris with primary disease under control: A rare unexpected findings. *British Journal of Neurosurgery*. 2013; 27(3): 388-389.
10. Warren KE, Vezina G, Poussaint TY, et al. Response assessment in medulloblastoma and leptomeningeal seeding tumors: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology committee. *Neuro-Oncology*. 2018; 20(1): 13-23.
11. Castro BA, Aghi MK. Bevacizumab for glioblastoma: current indications, surgical implications, and future directions. *Neurosurg Focus*. 2014 ; 37(6): E9.
12. Reardon DA, Desjardins A, Peters KB, et al. Phase II study of carboplatin, irinotecan, and bevacizumab for bevacizumab naïve, recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. 2012; 107(1):155-164.
13. Shahideh M, Fallah A, Munoz DG, Macdonald RL. Systematic review of primary intracranial glioblastoma multiforme with symptomatic spinal metastases, with two illustrative patients. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2012; 19: 1080-1086.
14. Coşar M, Bıkmaz K, İplikcioğlu AK, Başocak K, Ceylan D. İnt-rakranyal Glioblastoma Multiforme'nin Spinal Seeding şeklinde Metastazı: Olgu Sunumu. *Türk Nöroşirürji Dergisi*. 2004; 14(2):111 - 115.
15. Grah JJ, Katalinic D, Stern-Padovan R, et al. Leptomeningeal and intramedullary metastases of glioblastoma multiforme in a patient reoperated during adjuvant radiochemotherapy. *World J Surg Oncol*. 2013;11:55.
16. Sung w-s, Sung M-J, Chan J.H, et al. Intramedullary spinal cord metastases: A 20-year institutional experience with a comprehensive literature review. *World Neurosurgery*. 2013; 79(3-4): 576-584.

Ameloblastik Fibrosarkom: Nadir Bir Olgu Sunumu

Ameloblastic fibrosarcoma: A Rare Case Report

İrfan KARA¹, Sedat ÇAĞLI², Serap DOĞAN³, Kemal DENİZ⁴, Yusuf Nuri KABA⁵

¹Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Ana Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

⁴Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Yüz Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

⁵Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Yüz Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Özet

Ameloblastik fibrosarkom (AFS) benign odontojenik epitel ve malign mezenkimal stromal komponentlerden oluşan nadir bir tümördür. Hastalığın ortalama görülme yaşı 27.3'tür. On yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında %21.8 ile 83 arasında değişebilmektedir. Klinik evre, histolojik grade ve lokal rekürrens en önemli prognostik faktörlerdir. Sunulan hastanın başvuru şikayetleri çenede giderek artan şişlik ve ağrı idi. Hastalığın optimal tedavisi geniş cerrahi sınırlarla eksizyon ve uzun süreli takiptir. Adjuvan tedaviler ve boyun diseksiyonu tartışmalıdır. Hastaya hemimandibulektomi yapılarak kitle geniş sınırlarla eksize edilip post-operatif dönemde KRT verilmiştir. Bu yazıda nadir bir tümör olan mandibula kaynaklı AFS olgusu literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Ameloblastik fibrosarkom, Mandibula, Tedavi

Abstract

Ameloblastic fibrosarcoma (AFS) is a rare tumor of benign odontogenic epithelium and malignant mesenchymal stromal components. The mean age of the disease is 27.3 years. The 10-year survival rates can vary from 21.8-83%. Clinical stage, histological grade and local recurrence are the most important prognostic factors. Optimal treatment of the disease is excision with wide surgical margins and long-term follow-up. Adjuvant therapies and neck dissection are controversial. The patient underwent hemimandibulectomy and the mass was excised with wide margins and CRT was given in the post-operative period. In this article, a case of mandibular AFS which is a rare tumor is presented in the light of the literature.

Keywords: Ameloblastic fibrosarcoma, Mandible, Treatment

Yazışma Adresi: İrfan KARA, Sütçü İmam Üniversitesi KBB Kliniği Onikişubat/Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: 0536 260 0692, Mail: drirfankara@gmail.com

ORCID No(Sırasıyla): 0000-0003-3884-3014, 0000-0003-4913-8687, 0000-0001-6331-2245, 0000-0001-7749-2152, 0000-0001-9221-4599

Geliş Tarihi: 17.09.2020

Kabul Tarihi: 04.12.2020

DOI: 10.17517/ksutfd.795775

GİRİŞ

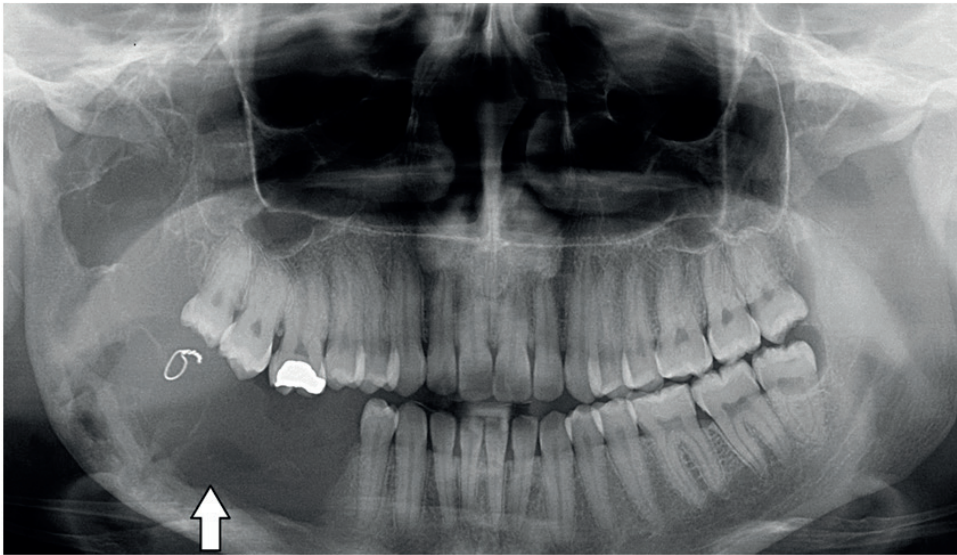
Fibrosarkom; intraosseöz tümörler içinde nadir bir grup olup sıklığı %5'tir ve sıklıkla uzun kemiklerden köken almaktadır. Vakaların %10'u baş boyun bölgesinde izlenmekte olup en sık etkilenen kemik mandibuladır (1). Ameloblastik fibrosarkom (AFS) nadir görülen bir tümör olup atipik sitoloji, azalmış epitelyal komponent ile beraber artmış selülarite ve agresif davranış ile karakterizedir (2). Hastaların başvuru şikayetleri oral kavitede ağrı, şişlik, bazen diş kaybı, uyuşukluk ve üzerindeki mukozada ülserasyondur (3). AFS low grade bir sarkom olup erkeklerde görülme sıklığı hafifçe yüksektir ve ortalama görülme yaşı 27.3'tür (4). Bu yazıda nadir bir tümör olan AFS nedeniyle opere edilen 29 yaş kadın hasta sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

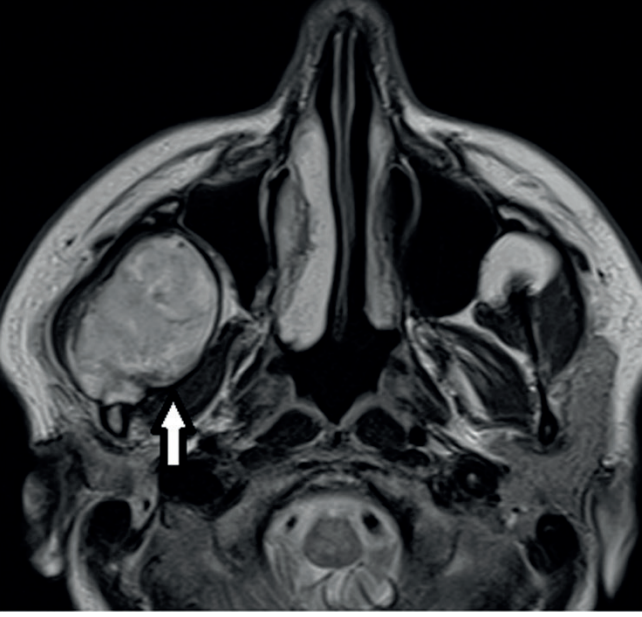
Bir yıldır sağ çenede ağrı ve giderek büyüyen kitle şikayeti ile başvuran 29 yaş kadın hastanın yapılan fizik muayenesinde sağ temporal bölgeden başlayıp mandibula angulusuna kadar uzanan sert, bastırmakla hafif ağrılı, ağız açıklığında kısıtlılığa neden olan kitle tespit edildi. Oral kavite muayenesinde etkilenen bölgeye komşu mukoza sağlıklı görünümdeydi fakat kitle bukkal mukozada itilmeye sebep olmuştu ve sert palpe edildi.

Hastanın özgeçmişinden 7 yıl önce diş merkez diş hekimliği kliniğinde gömülü 20 yaş dişi ile ilişkili lezyonundan eksizyonel biyopsi yapıldığı ve patolojisinin ameloblastoma olarak raporlandığı öğrenildi. Hastanın yine aynı bölgesin-

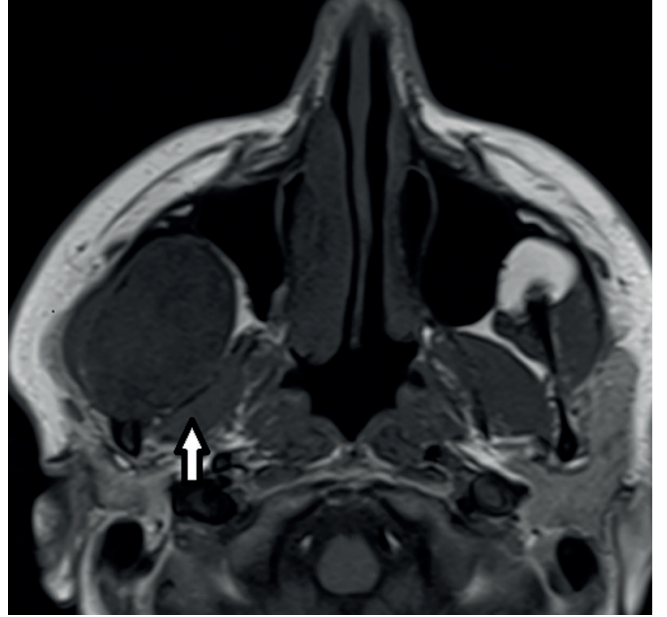
de şişliği olması üzerine tekrar başvurduğu diş hekimliği kliniğinde 'mandibula yerleşimli kitle' nedeniyle biyopsi yapılmıştır. Hastanın patoloji sonucunun 'ameloblastik fibrom zemininde gelişmiş sarkamatöz değişiklik' şeklinde raporlanması üzerine hasta kliniğimize yönlendirilmiştir. Hastanın çekilen panoramik mandibula grafisinde sağ premolar dişler bölgesinden başlayıp kondil bölgesine kadar uzanan, düzensiz sınırlı, içerisinde sklerotik septaların izlendiği radyolüsent lezyon izlendi (**Resim 1**). Maksillofasyal MR'da sağ mandibula koronoid proçesten başlayıp ramus mandibula uzanan, kemiği belirgin ekspansiyon eden ve geniş alanda kortikal perforasyona neden olan 62x43x31 mm boyutlarında kitle lezyonu izlendi. Lezyon anteromedialde mastikatör boşluğu doldurmuş olup santral kesiminde septasyonlar mevcuttu. Kitle T2 kesitlerde kasa göre hiperintens, T1'de kasa göre hipointens, intravenöz kontrast madde sonrası diffüz belirgin kontrastlanma gösteriyordu (**Resim 2-3**). Maksillofasyal BT'de aynı lokalizasyonda hiperdens kitle lezyonu izlendi (**Resim 4**). PET BT'de uzak metastaz saptanmadı. Hastaya sağ hemimandibulektomi ve sağ 2. bölge boyun diseksiyonu yapıldı (**Resim 5**). Aynı seansta plastik cerrahi ekibi tarafından da serbest fibula grefti ile mandibula rekonstrüksiyonu yapıldı. Patoloji sonucu "ameloblastom zemininde gelişmiş fibrosarkom" şeklinde raporlandı (**Resim 6**). Boyun diseksiyonu materyalinde patolojik lenf nodu saptanmadı. Hastaya post-operatif kemoradyoterapi (KRT) uygulandı (RT 30 fraksiyon 60 Gy, KT 4 kür İfösfamid, Mesna ve Doksorubisin). Hasta post-operatif 32. ayda olup takiplerinde nüks ve uzak metastaz bulgusu yoktur. (Hastadan yazılı



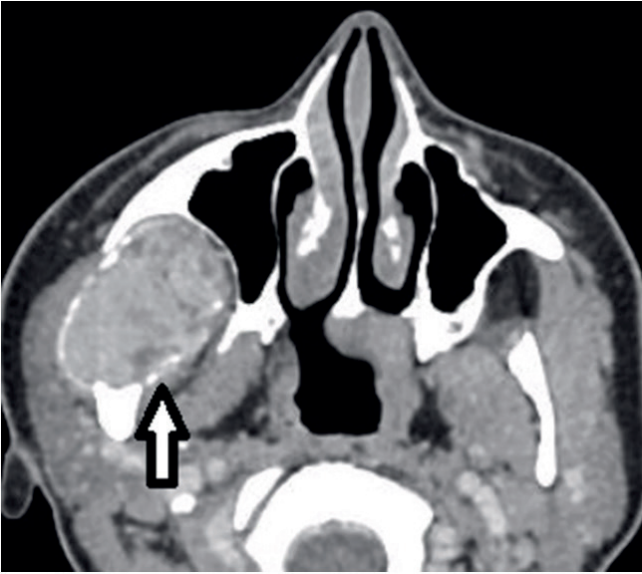
Resim 1. Sağ premolar dişler bölgesinden başlayıp kondil bölgesine kadar uzanan, düzensiz sınırlı, içerisinde sklerotik septaların izlendiği radyolüsent lezyon izlenmektedir (beyaz ok kemikteki defekti göstermektedir).



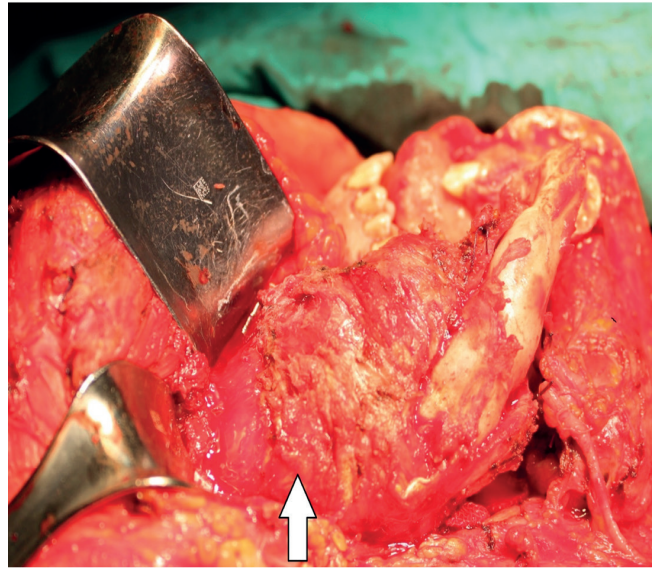
Resim 2. T1A MR kesitlerinde hipointens lezyon izlenmektedir (ok kitle lezyonunu göstermektedir).



Resim 3. T2 MR kesitlerinde kasa göre hiperintens lezyon izlenmektedir (ok kitle lezyonunu göstermektedir).



Resim 4. BT'de sağ mandibula kaynaklı hiperdens kitlelezyonu izlenmektedir (ok kitle lezyonunu göstermektedir).



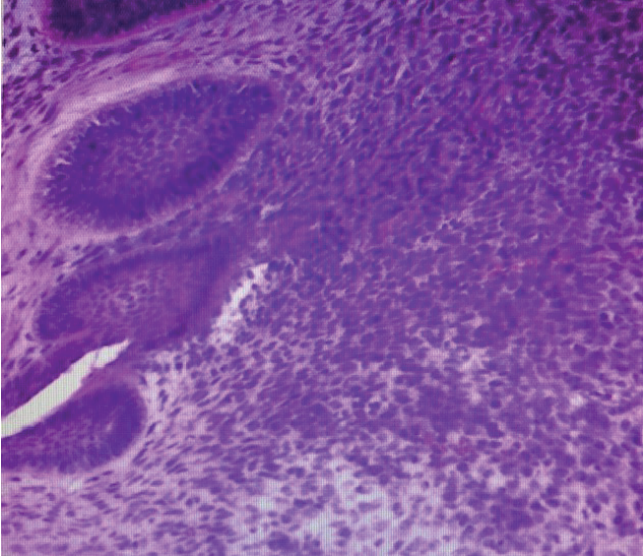
Resim 5. Sağ mandibula kaynaklı tümöral kitleye ait görünüm(ok kitleyi göstermektedir).

onam formu alınmıştır).

TARTIŞMA

AFS; benign odontojenik epitel ve malign mezenkimal komponentlerden oluşan nadir bir tümördür (5). Hastalığın optimal tedavisi geniş cerrahi sınırlarla eksizyon ve uzun süreli takiptir (6). Sunulan hastaya hemimandibulektomi yapılarak tümör genişçe eksize edilmiştir. Eğer hastalık yeterli genişlikte cerrahi sınırla eksize edilmezse yüksek

rekürrens oranlarıyla beraberdir ve lokal rekürrens varlığında prognoz kötü olmaktadır (7). Hastalık bölgesel ve uzak metastazdan ziyade lokal invazyon yapmaya meyillidir (8). Bu hastalarda uzak metastaz nadir olarak izlenmektedir (9). Pre-operatif PET BT'de herhangi bir uzak metastaz bulgusu saptanmamıştır. Hastalığın tedavisinde proflaktik boyun diseksiyonu tartışmalı bir konudur (10). Hastaya sağ 2.bölge boyun diseksiyonu yapılmış ve patoloji sonucunda herhangi bir metastatik lenf nodu saptanmamıştır. Adjuvan RT/KRT



Resim 6. Çevresinde palizatlanma gösteren epitelyal adalardan oluşan ameloblastik komponent ve eşlik eden selüler işi hücreli sarkomatoid komponent görülmektedir.

konusunda da net bir görüş yoktur (8). Çünkü hastalığın nadir görülmesi ve uzun dönem takipleriyle ilgili yeterli bilgi olmaması nedeniyle kesin kararlar vermek zordur (9). Fakat AFS'nin yüksek grade bir tümör olması nedeniyle tanı anında subklinik veya mikroskobik metastaz ihtimaline karşılık adjuvan tedavi endikasyonu vardır (10). Bu vakada hastanın patoloji raporu hastalığın fibrosarkom komponentinin high grade olduğu şeklinde raporlanmıştı. Genç hastalarda RT kararı verirken RT'nin lokal rekürrensi azaltmaktaki faydası ile yıllar sonra gelişebilecek sekonder malignite riski arasındaki denge dikkate alınmalıdır (9). Hu ve ark. (8) sundukları vakada cerrahi sonrası hastaya 50 Gy RT verilmiş ve hastanın 6 yıldır takiplerinde nüks rastlanmamıştır. Toplam sağkalım oranlarına bakıldığında 10 yıllık sağkalım %21.8-83 arasında değişebilmektedir, klinik evre, histolojik grade ve lokal rekürrens en önemli prognostik faktörlerdir (11). Sunulan vakada hastanın yaşının genç, hastalığın prognozunun kötü olması nedeniyle post-operatif KRT uygulanmıştır.

Sonuç olarak; nadir görülen bu hastalıkta cerrahi tedavi ilk seçenek olup adjuvan tedaviler konusunda net bir görüş yoktur. Sunulan vakada hastaya geniş cerrahi eksizyon yapılmış lokal nüks ve uzak metastaz ihtimaline karşı adjuvan KRT uygulanmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışmasını olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti

Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Leitner C, Hoffmann J, Kroeber S, Reinert S: Low-grade malignant fibrosarcoma of the dental follicle of an unerupted third molar without clinical evidence of any follicular lesion. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2007, 35:48-51.
2. Yamaguchi S, Nagasawa H, Suzuki T, Fujii E, Iwaki H, Takagi M, et al.: Sarcomas of the oral and maxillofacial region: a review of 32 cases in 25 years. *Clinical oral investigations* 2004, 8:52-55.
3. Angiero F, Rizzuti T, Crippa R, Stefani M: Fibrosarcoma of the jaws: two cases of primary tumors with intraosseous growth. *Anticancer research* 2007, 27:2573-2581.
4. Williams MD, Hanna EY, El-Naggar AK: Anaplastic ameloblastic fibrosarcoma arising from recurrent ameloblastic fibroma: restricted molecular abnormalities of certain genes to the malignant transformation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2007, 104:72-75.
5. Dallera P, Bertoni F, Marchetti C, Bacchini P, Campobassi A: Ameloblastic fibrosarcoma of the jaw: report of five cases. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 1994, 22:349-354.
6. Bregni RC, Taylor AM, García AM: Ameloblastic fibrosarcoma of the mandible: report of two cases and review of the literature. *Journal of oral pathology & medicine* 2001, 30:316-320.
7. DeNittis AS, Stambaugh MD, Looby C: Ameloblastic fibrosarcoma of the maxilla: report of a case. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 1998, 56:672-675.
8. Hu YY, Deng MH, Yuan LL, Niu YM: Ameloblastic fibrosarcoma of the mandible: A case report and mini review. *Experimental and therapeutic medicine* 2014, 8:1463-1466.
9. Pillay RR, Bilski A, Batstone M: Ameloblastic Fibrosarcoma Arising in the Maxilla. *The Ochsner Journal* 2016, 16:143-145.
10. Greager JA, Reichard K, Campana JP, Gupta TKD: Fibrosarcoma of the head and neck. *The American journal of surgery* 1994, 167:437-439.
11. Bertoni F, Capanna R, Calderoni P, Patrizia B, Campanacci M: Primary central (medullary) fibrosarcoma of bone. In *Seminars in diagnostic pathology* 1984: 185-198.

