



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt / Volume : 30

Sayı / Number : 1

Yıl / Year : 2016



ISSN : 1300-6622

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI

TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt: 30 Sayı: 1 Yıl: 2016

Yayın No: 09.0100.0000.000/BY.016.110.842

ISSN: 1300 - 6622

1. Baskı

Derginin Sahibi : Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına Sahibi - Baş Editör, Prof. Dr. Gamze ÇAPA KAYA

Editör : Prof. Dr. Canan ÇOKER

Sorumlu Müdür : Prof. Dr. Erdem ÖZKARA

Editörler Kurulu : Prof. Dr. Mehmet Ali ÖZCAN, Prof. Dr. Hatice DURAK, Prof. Dr. İzge GÜNAL , Prof. Dr. Reyhan UÇKU,
Prof. Dr. Salih KAVUKÇU, Prof. Dr. Tunç ALKIN, Prof. Dr. Zeynep GÜLAY,
Prof. Dr. Dayimi KAYA, Prof. Dr. Erdem ÖZKARA, Prof. Dr. Sezer UYSAL, Prof. Dr. Taner K. ERDAĞ, Prof. Dr. Koray ATİLA

Teknik Kurul : Yunus KARSLI

Yönetici Editör : Işık EZBER

Yönetim Yeri : T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İzmir

Yayının Türü : Yılda en az üç kez yayınlanan Akademik Hakemli Dergidir.
4 ayda bir yayımlanır.

Dergi URL : <http://www.journalagent.com/deutip>

Yazışma Adresi : Dokuz Eylül Üniversitesi - Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayın Kurulu - İnciraltı 35340 İzmir
Tel: (232) 412 22 63
e-posta: tipdersisi@deu.edu.tr

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayımlanan yazıların yayın hakkı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne aittir.

Dergide yayımlanan makalelerin bilim, içerik ve dil bakımından sorumluluğu yazarlarına aittir.

Dergide yayımlanan makaleler kaynak gösterilmeden kullanılamaz.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi TÜRKİYE ATIF DİZİNİ'nde yer almaktadır.

Basım Yeri : Dokuz Eylül Üniversitesi Matbaası

Basım Tarihi : 24 .06.2016

Basım Adedi : 160 adet

Basım Yeri Adresi : Dokuz Eylül Üniversitesi Matbaası
DEÜ Tınaztepe Kampüsü 35390 Buca - İZMİR
Tel : 0(232) 301 93 00 - Fax : 0(232) 301 93 13

İçindekiler

Araştırma Yazıları

- Doğumhanede Meslek Hastalıkları ve Nedenleri: İzmir Örneği**, *Mehtap Akçapınar, Tonay İnceboz* . . . 1 - 8
- Helikobakter Pylori Pozitif Gastrit Vakalarında İnflamatuvar Hücre Analizi**,
Ulaş Alabalık, Hüseyin Büyükbayram, Ayşe Nur Keleş, Uğur Frat 9 - 17
- Tiroidektomi Sonrası Hipokalsemiye Etki Eden Faktörler**, *Turgut Anuk, Ali Cihat Yıldırım,
İsmail Emre Gökçe, Saygı Gülkan* 19 - 24
- Bir Üniversite Hastanesinde Çalışan Hekimlerde Kas İskelet Sistemi Problemleri ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi**, *Banu Dilek, Fatih Korkmaz, Gizem Baş, Bilgesu Deniz, Nurdan Yılmaz, Seber Doğan, Duran Ada, Gül Ergör, Elif Akalın* 25 - 30

Olgu Sunumları

- Yüzde Gelişen Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü Olgusu**, *Heval Selman Özkan, Saim İrkören,
Hüseyin Karaca, Canten Tataroğlu* 31 - 33
- Progresif Seyreden Kardiyak Fibromalı Bir Olgu**, *Tülay Demircan, Özgür Kızılcı, Mustafa Kır, Baran Uğurlu,
Nurettin Ünal* 35 - 38

Derlemeler

- İkinci Trimester Sonografik Taramasında Multipl Yapısal Anomaliler Gösteren Trizomi 22 olgusu ve Literatür Derlemesi**, *Esra Ataman, Elif Yılmaz Güleç, Filiz Hazan, Erhan Pariltay, Deniz Acar,
Ali Gedikebaşı, Halil Aslan* 39 - 43
- Embriyonik Kök Hücrelerde Wnt Sinyal Yolağı**, *Murat Sevimli, Tuğba Semerci Sevimli* 45 - 54

Yazara Bilgi I - IV

Doğumhanede Meslek Hastalıkları ve Nedenleri: İzmir Örneği

OCCUPATIONAL DISEASES AND CAUSES IN THE DELIVERY ROOM: IZMIR INSTANCE

Mehtap AKÇAPINAR¹, Tonay İNCEBOZ²

¹ Buca Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, İzmir

² Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlıkta Kalite Geliştirme ve Akreditasyon Anabilim Dalı, İzmir

ÖZ

Amaç: Bu araştırmanın amacı, İzmir ilinde dört kamu hastanesinin doğumhanelerinde çalışan ebe ve hemşirelerin yakalandıkları meslek hastalıklarının neler olduğu, meslek hastalıklarına yakalanma sıklığı ve bunları etkileyen nedenlerin belirlenmesidir.

Yöntem ve gereçler: Araştırmanın örneklemini, İzmir ilindeki dört kamu hastanesi doğumhanelerinde çalışan 91 ebe ve hemşire oluşturmuştur. Çalışmada veri toplama aracı olarak anket tekniği kullanılmıştır. Verilerin analizinde SPSS 22.00 programı kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesi ki-kare testi, ile yapılmıştır. Tüm analizler için iki yönlü *p* değeri kullanılmış ve *p* değeri 0,05'in altında ise istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Elde edilen verilere göre 91 çalışanın 52'si (%57,1) meslek hastalığına yakalandığını belirtmiştir. Doğumhane çalışanlarında yakalanan meslek hastalıkları ve oranları; %42,9 boyun ağrısı, %41,5 bel ağrısı, %41,5 varis, %41,5 stres, %40,7 el bilek ağrısı, %14,3 panik atak, %12,1 lateks alerjisi olarak belirtilmiştir.

Tartışma ve sonuç: Doğumhane çalışma ortamında, en sık görülen iş ile ilişkili sağlık sorunu boyun, bel ve el bileği ağrısı ile varis bulunmuştur. Vardiyalı çalışma, farklı kurumlarda çalışma ve alınan eğitim meslek hastalığının oluşmasında etkili bulunmazken, çalışma yılı ve yaş meslek hastalığı görülme oranını artırmada etkili bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Ebe, hemşire, meslek hastalıkları.

ABSTRACT

Introduction: This study was carried out to determine the frequency and causes of the occupational diseases of midwives and the nurses working in the delivery room of four state hospitals in İzmir.

Methods: The sample of research was composed of 91 midwives and nurses who work in the delivery room of four state hospitals in İzmir. A survey is used as a method of data collection. For statistical analyses of the data, Chi-square test was used. For all analyses two-way *P* value was used, and a *P* value of <0,05 was considered as statistically significant.

Results: According to the data, of the 91 personnel, 52 (57,1%) had occupational disease at least once in the past 5 years. Detection rates of occupational diseases were as follows; 42,9% neck ache, 41,5% backache, 41,5% varicose veins, 41,5% stress, 40,7% wrist pain, 14,3% panic attacks, 12,1% latex allergy.

Tonay İNCEBOZ

Dokuz Eylül Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Sağlıkta Kalite Geliştirme ve
Akreditasyon AD
İZMİR

Discussion and conclusion: The most prevalent occupational diseases among the delivery room-employees are neck ache, back ache, wrist pain and varicose veins. Shift-work, working at the different institutions or training about occupational diseases had no significant effect despite working years and age were effective in increasing the incidence of occupational diseases
Keywords: Midwife, nurse, occupational disease, delivery room

İş sağlığı kavramı, çalışanlarla beraber, çalışanın zarara uğramasından etkilenen, onun sosyal çevresini, işletmenin iletişim halinde olduğu tüm çevreyi ve de toplumu içine alan geniş bir kavramdır (1). Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO) ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 1950 yılında yapmış olduğu açıklamaya göre iş sağlığı; bütün meslek alanlarında iş görenlerin fiziksel, ruhsal ve sosyal bakımdan refah durumlarının seviye olarak en yukarıda tutulması, devam ettirilmesi ve geliştirilmesi çalışmaları olarak tanımlanmıştır (2).

5510 sayılı Kanununun 14. Maddesine göre meslek hastalığı; sigortalının çalıştığı veya yaptığı işin niteliğinden dolayı tekrarlanan bir sebeple veya işin yürütüm şartları yüzünden uğradığı geçici veya sürekli hastalık, bedensel veya ruhsal özürüllük halleridir (3). Yapılan araştırmada, Türkiye'de meslek hastalarının Dünya'ya göre çok az olduğu belirtilmiş ve bunun nedeninin gerekli önlemlerin alınmış olmasından değil, meslek hastalıklarının tanısının konmasındaki yetersizlik nedeniyle olduğu belirtilmiştir. Bilindiği gibi Türkiye'de yalnızca üç ilimizde meslek hastanesi bulunmaktadır. Çalışanların büyük bir çoğunluğu küçük ölçekli kuruluşlarda çalışmakta oldukları için zaten iş sağlığı birimlerinden faydalanma ve tanı konulma olasılığı çok düşüktür (4).

Türkiye'de meslek hastalıklarının sayısındaki azlığın nedenleri;

- İşyerlerinin %98,5'inde işyeri hekimi bulunmaması,
- Kontrol muayeneleri ve tarama çalışmalarının düzenli veya hiç bir şekilde yapılmaması,
- Hastalıkların bir bölümünün emeklilik döneminde oluşması,
- Meslek hastalığı tanısı koyabilecek, o alanda eğitim görmüş kişilerin alanda azlığı,

- Meslek hastalığı tanısı alındıktan sonra SGK'ya bildirim yapılmaması,
- Belirtileri ve sonuçları meslek hastalığı olmayan diğer hastalıklarla benzerlikler göstermesidir (5).

Sağlık kurumları bireyin rahatsızlığının araştırıldığı, tanı ve tedavisinin yanı sıra herhangi bir insanın yaşamsal bütün ihtiyaçlarının karşılandığı kurumlardır. Bu nedenle sağlık hizmetleri birçok sektörden daha kompleks bir yapıya sahiptir (6). Bu durum sağlık personelinin maruz kaldığı iş kazalarının ve meslek hastalıklarının çeşitlilik göstermesine neden olur. Her yüz sağlık çalışanı için bildirilen yıllık hastalık ve yaralanma oranı ondur ve bu rakam, metal işleri, araba sanayisi ve kâğıt fabrikasında çalışanlarla aşağı yukarı aynı bulunmuştur (6).

Ülkemizde sağlık çalışanları büyük oranda hastanelerde istihdam edilmekte fakat sağlık ve güvenlik hizmetleri alamamakta, meslek hastalıkları kayıtları bile bulunmamaktadır. Aynı şekilde ülkemizde sağlık çalışanlarının meslek hastalıklarına yönelik ülkenin tamamını temsil eden istatistikî bir araştırma da yapılmamıştır. Araştırmalar genel olarak, kesitsel tipte, hastanelerde, hemşireler üzerinde, meslek hastalıklarında, Hepatit-B, tüberküloz konuları üzerinde yoğunlaşmıştır. Ancak gerek son yıllarda yürürlüğe konan İş Güvenliği Kanunu gerekse Sağlık Bakanlığı tarafından özel ve kamu tüm hastanelerinde uygulanması zorunlu hale gelen sağlıkta kalite standartları ile sağlık hizmetlerinde çalışan güvenliği sık sık telaffuz edilmeye başlanmıştır. Ayrıca 6331 sayılı Kanun ile iş sağlığı ve güvenliği uygulamaları kamu dahil tüm sektörler için geçerli olmuş ve nihayet bu kanun sayesinde sağlık sektörü de kanun koruması altına girmiştir. İş Sağlığı ve Güvenliği'ne (İSG)'ne ilişkin tehlike sınıflandırmasına göre, sağlık işletmeleri iş kazaları ve meslek hastalıkları açısından en riskli gruba alınmıştır. Böylece sağlık hizmetleri bakımından herhangi bir istisna hüküm getirilmediğinden 6331 sayılı Kanun'da yer alan

tüm hükümlerin sağlık hizmetleri sektöründe de geçerli olduğu tüm otoritelerce kabul edilmiştir (7).

Sağlık çalışanları İSG açısından incelendiğinde, çalışanın sağlığını belirleyen iki faktör vardır. Bunlar; çalışanların kişisel özellikleri ve iş yeri ortamındaki faktörlerdir. Birçok sağlık çalışanında olduğu gibi özellikle ebe ve hemşireler, uzun süreli çalışma, aşırı iş yükü, zaman baskısı, zor ya da karmaşık görevler, yetersiz dinlenme araları, tek düzelik ve kötü iş koşulları (yer, sıcaklık ve ışıklandırma) gibi stresle ilgili risk faktörleri ile karşılaşabilmektedirler. Tedavi uygulamaları sırasında, hizmet yoğunluğuna göre değişmek üzere uzun süre ayakta kalma, nöbetlerde uykusuzluk ve beslenme düzensizlikleri ile yaşamaktadırlar (8).

Türkiye'deki çalışma koşullarını, Avrupa Çalışma Süresi Direktifi'ne uygun şekilde düzenlendiğinde sağlık çalışanları için haftalık normal çalışma süresi 40 saat, nöbet dahil fazla çalışma süresi ise en fazla 8 saattir (8). Ancak Türkiye'de sağlık personelinin çalışma koşul ve süreleri değişiklik göstermekte ve özellikle ikinci-üçüncü basamak sağlık kurumlarında birçok çalışan haftalık 40 saati aşan uzun ve yorucu sürelerde çalışmaktadır. Bunun sonucu olarak bu kurumlarda meslek hastalığı oranları etkilenmektedir (8).

Sağlık sektörüne mensup meslek gruplarında çalışan bireyler açısından çalışma ortamlarında mesleki hastalıklara neden olabilecek pek çok sınıflandırma yapılmıştır. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), hastanelerdeki tehlike ve risklerin herhangi bir çalışma alanı belirtmeksizin yalnızca fiziksel, kimyasal, biyolojik, ergonomik ve psikososyal olarak sınıflandırılması gerektiğini önermektedir (8).

Ergonomik problemler; yanlış postürde çalışma, yanlış postürde oturma, uzun süre ayakta kalma, hasta kaldırma, ağır yük kaldırma ve hasta transferleri sırasında yaşanabilecek diğer risklerdir (8). Sağlık çalışanlarında ergonomik faktör olarak karşımıza çıkan kas-iskelet sistemi sorunlarının nedenleri, çalışma ortamından veya yapılan işten kaynaklanabilmektedir. Islak zemin, yüksek basamaklar, zemindeki düzensizler gibi ortama ait faktörler, kayma, düşme, burkulma, çarpma gibi kazalara yol açmaktadır. Özellikle de doğumhanelerde ebe ve

hemşirelerde doğum sırasında fazla ayakta kalma, doğum esnasında yapılan manevralara bağlı el bileği, omuz ve bel ağrıları, hasta transferi sırasında hastayı yerinden kaldırma, malzeme taşıma esnasında ağırlık kaldırma gibi ergonomik problemler oluşabilir. Cerrahi ve kadın doğum bölümlerinde çalışan hemşirelerin diğer bölümlerde çalışanlara göre daha fazla kronik bel ağrısı yakınması olduğu belirlenmiştir (9). Türkiye'de sağlık personeli ve hemşirelerde yapılan çalışmalarda bel ağrısı sıklığının %39,9-69,0 arasında değiştiği görülmektedir (10).

Sağlık çalışanları, yoğun çalışma temposunda, eksik personel sayısı ile komplike veya bozuk cihazlar ve eksik malzeme kullanmak zorunda kalarak, hayatı tehdit eden ağır hastalıklar ve yaralanma tablolarını yaşamak durumunda kalmaktadır. Özellikle acil servisler, doğumhaneler ve yoğun bakım üniteleri bu tabloların en sık yaşandığı yerlerdir. Ayrıca iş yükünün ve bürokrasinin arttığı hastanelerde profesyonellikten uzak idarecilerin personel ile olan ilişkileri başka bir stres kaynağı olmaktadır. Böyle kurumlarda çalışanlar, kendilerini izole edilmiş, zayıf güçsüz, düş kırıklığı içinde hissetmekte ve kızgınlık duymaktadır. İş stresine bağlı olarak; anksiyete, depresyon, iş memnuniyetsizliği, uyumsuz davranış gibi durumlarda artış görülmektedir. Yine sağlık personelinin uzun saatler çalışması, gece çalışması, sık tutulan nöbetler, ailelerinden ayrı kalma, küçük çocukların evde bırakılıp işe gidilmesi gibi olumsuz durumlar sağlık personelinin çeşitli psikososyal sorunlar yaşamasına da neden olmaktadır (11).

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Nisan 2014- Haziran 2014 tarihleri arasında yapılmış tanımlayıcı tipte kesitsel bir araştırmadır. İzmir İli'nde bulunan bir üniversite hastanesi, iki eğitim araştırma hastanesi ve bir dal hastanesi (kadın ve çocuk hastalıkları) doğumhanesinde çalışan ebe ve hemşireler araştırma kapsamına alınmış ve evren 96 kişi olarak belirlenmiştir. Araştırmaya alınma ölçütleri 'araştırmanın yapıldığı tarihte doğumhanede aktif olarak çalışıyor olmak ya da son beş yıl içerisinde doğumhanede en az bir yıl çalışmış olmak' olarak belirlenmiş ve araştırmanın yapıldığı hastanelerde araştırmaya alınma ölçütlerine

uyan 91 kişi (%94,8) araştırmanın örneklemini oluşturmuştur.

Araştırmada veri toplama araçları olarak, araştırmacı tarafından kaynak doğrultusunda hazırlanan 10 sorudan oluşan sosyodemografik bilgi formu ve toplam 10 sorudan oluşan iş sağlığı ve güvenliği ile ilgili değerlendirme ve tutuma yönelik anket formu kullanılmıştır (12). İkinci bölüm anket formu hastane doğumhanelerinde çalışanların kurumlarında meslek hastalıklarına yakalanma durumlarına yönelik sorular ve konu ile ilgili tutumlarının belirlenmesi için çeşitli ifadeler içermektedir. Anket, doğumhanedeki ebe ve hemşireler tarafından yüz yüze görüşülerek doldurulmuştur.

Verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar(sayı, yüzde, ortalama, standart sapma) kullanılmıştır. Veriler bilgisayar ortamına aktarılarak değerlendirilmiş, istatistik analizlerde ki-kare testi kullanılmış ve $p < 0.05$ olduğunda sonuç anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Araştırmaya katılan çalışanların %74,8'i ebe, %25,2'si hemşiredir. Katılımcıların; yaşlarına bakıldığında en fazla olan yaş grubu %46,2 (42 kişi) ile 35-44 yaş, eğitim durumuna bakıldığında en fazla olan grup %57,1 (52 kişi) ile lisans mezunu, en fazla katılım %35,2 (32 kişi) ile alan dal hastanesinde, kurumda çalışma yıl aralığı en fazla olan grup %34,1 (31 kişi) ile 0-5 yıl arası, doğumhanede çalışma yıl aralığına bakıldığında en fazla olan grup %42,9 (39 kişi) ile 0-5 yıl arası, meslekte çalışma yılına bakıldığında en fazla olan grup %53,8 (49 kişi) 15 yıl ve üstü olarak bulunmuştur. Burada eğitim kadar deneyim de gerektiren ebelik mesleğinde doğumhanede çalışma süresinin %42,9 gibi yarıya yakın bir oranla beş yıl ve altındadır.

Katılımcıların haftalık çalışma saatleri incelendiğinde %34,1'inin haftada 40-44 saat, %40,7'sinin 45-49 saat, %9,9'unun 50-54 saat, %15,4 ünün 55 saat ve üstü çalıştıkları görülmüştür. Katılımcıların günlük çalışma saatlerine (vardiya) bakıldığında çalışanların %52,7'sinin, hem 08-16 saatleri arasında hem de resmi tatil günlerinde yirmi dört saatlik nöbetler şeklinde, %17,6'sının, 08-08 saatleri arasında yalnızca yirmi dört saat nöbetlerine

gelerek, %29,7'sinin, karışık şekilde tüm vardiyalara gelerek aylık mesai tamamladıkları gerektiğinde artı nöbet şeklinde çalıştıkları bulunmuştur.

Tablo I'de "Çalıştığınız hastanede hiç meslek hastalığına yakalandınız mı?" sorusunu %57,1'i evet yakalandım, %42,9'u hayır yakalanmadım şeklinde yanıtlamıştır. 'Eğer meslek hastalığına yakalandıysanız lütfen aşağıda belirtilen hastalıklardan hangisine / hangilerine yakalandığınızı belirtiniz.' sorusunda bütün personelin %45,1'i bel ağrısı, varis ve stres şikkını aynı oranda seçmiş, meslek hastalığına yakalandım diyenlerin, %71,2'si bel ağrısı, %67,3'ü varis, %69,2'si stres şikkını işaretlemiştir. Boyun ağrısı şikkını, bütün personelin %42,9'u, meslek hastalığına yakalandım diyenlerin %59,6'sı işaretlemiştir. El-bilek ağrısı şikkını bütün personelin %40,7'si, meslek hastalığına yakalandım diyenlerin %61,5'i işaretlemiştir. Bu analizlere göre doğumhanede çalışan ebe-hemşirelerde en fazla görülen meslek hastalıklarından bel ağrısı, varis ve stres eşit oranda görülmüş, , ardından boyun ağrısı, el bileği eklem ağrısı, panik atak ve en az görülen hastalıkta lateks alerjisi olmuştur.

Tablo I. Yakalanılan Meslek Hastalıkları, İzmir Nisan Haziran 2014

	Bütün personel		Meslek hastalığına yakalanan personel	
	N	%	n	%
Bel ağrısı	41	45,1	37	71,2
Varis	41	45,1	35	67,3
Stres	41	45,1	36	69,2
Boyun Ağrısı	39	42,9	31	59,6
El-Bilek ağrısı	37	40,7	32	61,5
Panik atak	13	14,3	11	21,2
Lateks Alerjisi	11	12,1	10	19,2

Tablo II. Meslek Hastalığına Yakalananlara Ait Özellikler

		Çalıştığınız hastanede hiç meslek hastalığına yakalandınız mı?		χ^2 (p)
		Evet n (%)	Hayır (%)	
Yaş aralığı	18-29	1 (8,3)	11 (91,7)	14,332 (0,002)
	30-36	16 (61,5)	10 (38,5)	
	37-41	13 (59,1)	9 (40,9)	
	42+	22 (71,0)	9 (29,0)	
Kurum	EAH 1	18 (62,1)	11 (37,9)	1,265 (0,737)
	EAH 2	12 (63,2)	7 (36,8)	
	Ünv.hastanesi	6 (54,5)	5 (45,5)	
	Dal Hastanesi	16 (50,0)	16 (50,0)	
Eğitim	Lise	8 (61,5)	5 (38,5)	2,858 (0,423)
	Ön Lisans	15 (68,2)	7 (31,8)	
	Lisans	26 (50,0)	26 (50,0)	
	Yüksek Lisans	3 (75,0)	1 (25,0)	
Kurumda çalışma yıl aralığı	0-5	10 (32,3)	21 (67,7)	14,572 (0,003)
	6-10	10 (55,6)	8 (44,4)	
	11-15	11 (73,3)	4 (26,7)	
	15+	21 (77,8)	6 (22,2)	
Vardiya	00 08-17	36 (%56,3)	28 (%43,8)	0,070 (0,791)
	01 Diğer	16 (%59,3)	11(%40,7)	
Hastanede sıkça iş sağlığı ve güvenliği ile ilgili eğitimler veriliyor mu?	Evet	30 (56,6)	23 (43,4)	0,015 (0,902)
	Hayır	22 (57,9)	16 (42,1)	

Araştırmamızda çalışanların meslek hastalarına yakalanmalarıyla yaşları arasındaki ilişki incelendiğinde (Tablo II), 18-29 yaş arası çalışanların %8,3'ünün, 30-36 yaş arası çalışanların %61,5'inin, 37-41 yaş arası çalışanların %59,1'inin, 42 yaş ve üzerinin %71,0'nun meslek hastalandığına yakalandığı tespit edilmiş, çalışan ebe ve hemşirelerin yaşları ile meslek hastalığına tutulma oranları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,002$). Çalışanların çalıştıkları kurum ile meslek hastalıklarına yakalanmaları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,737$). Çalışanların eğitim düzeyleri ile meslek hastalıklarına yakalanmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,423$). Kurumda 0-5 yıl arası çalışan 10 (%32,3) kişi, 6-10 yıl arası çalışan 10 (%55,6) kişi, 11-15 yıl arası çalışan 11 (%73,3) kişi, 15 ve üstü yıl çalışan 21 (%77,8) kişi meslek hastalığına yakalandığını belirtmiş meslek hastalığına yakalanma ve kurumda toplam çalışma yılı arasındaki

fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$). Düzenli çalışma sistemi olan personelin %59,3'ünün, karışık vardiya çalışanların %56,3'ünün herhangi bir meslek hastalığına yakalandığı tespit edilmiş ve meslek hastalığına yakalanma ve günlük çalışma süreleri arasında statiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,791$). İş güvenliği eğitimini yeterli bulan 53 kişiden %56,6'sı meslek hastalığına yakalandığını belirtirken, iş güvenliği eğitimini yeterli bulmayan 38 kişinin %57,9'unun meslek hastalığına yakalandığı tespit edilmiş çalışan ebe ve hemşirelerin iş güvenliği eğitimleri ile meslek hastalıklarına yakalanmaları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,902$).

TARTIŞMA

ILO dünya genelinde iş ve işçi sağlığına yönelik sosyal politikaların geliştirilmesi amacıyla yayınladığı raporlarda, meslek hastalıkları ve bunlardan kaynaklanan ölümler hakkında güvenilir bilgiler bulunmaktadır. Buna göre; yıllık ortalama 160 milyon insanın meslek hastası olduğu, ayrıca yılda 2,2 milyon kişinin iş kazası ve meslek hastalığı nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilmektedir (4).

Günlük mesai süresinin 6 saatten fazlasını ayakta geçiren doğumhane çalışanlarında bel ağrısı, yorgunluk, varis, baş ağrısı, dikkatsizlik, yüksek düzeyde görülmektedir. Bir çalışmada hemşirelerin %52,9'unda bel ağrısı, %38,2'inde omuz ağrısı, %38,2'inde boyun ağrısı, %30,8'inde kol ağrısı saptanmıştır (13). Hemşirelerin sağlık durumlarını inceleyen bir çalışmada %83'ünde bacak ağrısı, %63'ünde bel ağrısı, %56'sında yorgunluk ve halsizlik, %39'unda sinirlilik yakınmalarının olduğu belirlenmiştir. Tanı konan hastalıklar arasında %41'lik oranla varis birinci sırada gelmektedir (13). Solak ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma; sağlık çalışanlarının %61,3'ünün tamamen ayakta çalıştığını, %23,5'inin hasta taşımak, ağır yük kaldırmak vb. işler yapmak zorunda kaldığını, %68,5'inin bel ağrısı yakınması olduğunu ve %4,2'sinin bel fıtığı tanısı aldığını ortaya koymaktadır (14). Aynı çalışmada sağlık çalışanlarında bel ağrısı sıklığının yüksek olmasının nedeni, sağlık çalışanlarının çalışırken fiziksel zorlanmaya açık bir ortamda çalışmalarını ve bilgi eksiklikleri nedeniyle kendilerini koruyamadıkları ile açıklanmıştır (14). Gül ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hemşirelerin %92,6'sının (n=201) en az bir bölgesinde ağrısının olduğu, bunların %66,4 ile bel, %56,2 ile sırt ve %51,6 boyun, %25,8 ile el-bilek eklem ağrısı olduğunu belirtilmiştir. Aynı çalışmada hemşirelerin boyun ağrısı nedeni ile %23,5, bel ağrısı nedeni ile %23,3 oranında hekime gittikleri ve en sık bu ağrılar yüzünden ilaç kullandıkları ve %9,7'sinin bel ağrısı için rapor aldıkları belirlenmiştir (15). Tekeoğlu ve ark. hemşirelerde el-el bileği ağrı sıklığını doktor, öğrenci ve diğer hastane çalışanlarından altı kat fazla olduğunu belirlemişlerdir (16). "SSK Ankara Eğitim Hastanesi'nde Çalışan Hemşirelerin İş Doyumu, İş Doyumunu Etkileyen Faktörler ve Rapor Kullanma Sıklığı İle İlişkisi" adlı çalışmada, 1997-99 yıllarına ait değerlendirilen 187 adet

rapor bulgusuna göre, lomber disk hernisi %20,9 ile en yüksek tanıyı oluşturmakta; raporların yoğunlaştığı bölümü %21,4 ile Kadın Doğum Kliniği oluşturmaktadır (17). Doğumhane çalışanlarının el-bilek eklemi, bel, boyun, varis, gibi önemli bedensel yakınmaları bulunmaktadır. Tezel'in çalışmasında ameliyathane, doğumhane ve jinekoloji bölümlerinde çalışan hemşirelerin, diğer bölümlerde çalışanlara göre daha çok kronik kas-iskelet sistemi şikâyetleri olduğu bulunmuştur (13).

Araştırma grubunun % 58,2'si el bilek eklem ağrısı, % 57,1'i boyun ağrısı, %54,9'u bel ağrısı ve %54,9'u da varisten şikâyet etmektedir. Doğumhanede çalışmak beyin gücü yanında beden gücü de gerektirmektedir. Bu tür ağrıların iş yoğunluğundan, doğum esnasında yapılması gereken doğum manevralarından, epizyo dikmek gibi dikkat, hassasiyet ve tekrarlayan el bilek hareketleri gerektiren işlemlerden, ortamdaki eşyaların ergonomik olmamasından ağır kaldırma ve sürekli olarak aynı hareketleri yapmayı gerektiren durumlardan ve bireylerin bedenini yanlış kullanmalarından kaynaklanabileceği söylenebilir.

Çalışmamızda, meslek hastalıklarına yakalanılması ve eğitim düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Devebakan'ın çalışmasında da katılımcıların farklı eğitim düzeylerinde olmasının, iş sağlığı üzerinde anlamlı bir etkisi bulunamamıştır (1).

Araştırmamızda çalışanların çalışma yılları ile iş kazası geçirme ve meslek hastalıklarına yakalanma oranları istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. 15 yıl ve üstü çalışanların daha fazla meslek hastalığına yakalandıkları saptanmıştır. Benzer bir çalışmada hemşirelerde herhangi bir hastalık varlığı, mesleki deneyim yıllarına göre anlamlı farklılık göstermiş, çalışma yılı arttıkça, hastalık varlığı oranında da artış görülmüştür (18). Başka bir çalışmada 6 yıl ve üzerinde çalışan hemşirelerin çalışma süreleri arttıkça, hastalık varlığında görülen artış dikkat çekici bulunmuştur (13).

Çalışmamızda meslek hastalığına yakalanma ve günlük çalışma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak başka bir çalışmada günde 8 saat ve üzeri çalışma, vardiyalı

çalışma ve gece vardiyasında sekiz saatten fazla çalışma, bel ağrısı sıklığını artırmada risk faktörü olarak görülmüştür (10). Yavuz'un araştırmasında da vardiyalı çalışmanın insanın günlük ritmini bozarak fiziksel, ruhsal ve sosyal sağlık sorunlarına yol açtığı, gastrointestinal sistem hastalıkları, kilo değişimleri, kardiyovasküler hastalıklar, olumsuz beslenme alışkanlıkları, egzersiz eksikliği ve çok fazla kafein, alkol ve sigara tüketimi gibi sorunların daha fazla olduğu belirtmiştir (18).

Bu çalışmada çalışanlara verilen İSG eğitimleri ile meslek hastalıkları oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamış; verilen iş güvenliği eğitimlerinin meslek hastalıkları oranını düşürme konusunda her hangi bir etkisi olmadığı belirlenmiştir. Bayılmış'ın yaptığı çalışmada da İSG eğitimi almış olmanın meslek hastalıkları görülme oranı üzerinde bir etkisi olmadığı ortaya çıkmıştır (19).

SONUÇ

Bu çalışmadan elde edilen verilere bakıldığında uzun çalışma saatlerinin doğumhanelerde meslek hastalıkları açısından önemli bir problem olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle doğumhanelerde bu problemleri azaltmak için çalışma saatlerinin düzenlenmesi, çalışan sayısının artırılması konularına öncelik verilmelidir.

Türkiye'de meslek hastalıkları hastanelerinin sayıca artırılması, meslek hastalıklarına tanı koyacak birim ve uzmanların artırılması, özellikle kas- iskelet ve dolaşım alanlarında uzmanların bu hastanelerde görev almaları konularına gerekli önem verilerek bu konunun uluslararası standartlara çıkarılması sağlanmalıdır. Böylece çalışanların meslek hastalıkları oranlarını düşürülmekle kalmayacak, aynı zamanda ulusal servetin, insan sağlığının, insan gücünün ve verimliliğin korunması için de bir kazanım elde edilmiş olacaktır.

Araştırmamız, Türkiye'de doğumhanelerde çalışan güvenliğini ilk defa salt olarak ele almıştır. İzmir iliyle sınırlı olması kısıtlılık oluşturmakla birlikte, daha kapsamlı çalışmalara önderlik edeceğine inanıyoruz.

Teşekkür: Araştırmamızın bilimsel istatistik analizinde bize yardımcı olan *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Biyoistatistik ve Tıbbi*

Bilişim Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Pembe Keskinoglu'na teşekkür ediyoruz.

KAYNAKLAR

1. Devedbakan N. Özel Sağlık İşletmelerinde İş Sağlığı ve Güvenliği, Dokuz Eylül Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Doktora Tezi, İzmir, 2007.
2. Parlar S. Sağlık Çalışanlarında Göz Ardı Edilen Bir Durum: Sağlıklı Çalışma Ortamı, TAF Preventive Medicine Bulletin 2008;7:547-554.
3. Resmi Gazete 2006 Tarihli <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2006/06/20060616-1.htm> (Erişim tarihi 30.06.2015).
4. TÜİK İş Kazaları ve İşe Bağlı Sağlık Problemleri Araştırma Sonuçları, 2013 <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=16118> (Erişim tarihi:02.07.2015).
5. Yardım N, Çipil, Z, Vardır, C, Mollahaloğlu S. Türkiye İş Kazaları ve Meslek Hastalıkları: 2000-2005 Yılları Ölüm Hızları, Dicle Tıp Dergisi 2007; 34:264-271.
6. Yılmaz F. Avrupa Birliği ve Türkiye'de İş Sağlığı ve Güvenliği: Türkiye'de İş Sağlığı ve Güvenliği Kurullarının Etkinlik Düzeyinin Ölçülmesi Doktora tezi, İstanbul, 2009.
7. İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu 30.6.2012 tarih ve 28339 sayılı Resmi Gazete.
8. Özkan Ö. Hastanede Çalışan Hemşirelerin İş ve Çalışma Ortamı Tehlike ve Riskleri İle Risk Algılarını Saptanması, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; Doktora Tezi, Ankara, 2005.
9. Taşcıoğlu İ. Lüleburgaz Devlet Hastanesi ve Lüleburgaz 82. Yıl Devlet Hastanelerinde İş ve Çalışma Ortamından Kaynaklanan Riskler ve Bu Riskleri Hemşirelerin Algılama Düzeylerinin Saptanması, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Anabilim Dalı Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi, Edirne, 2007.
10. Aksakal N, İlhan MN, Yüksel H, Kurtcebe Ö, Bumin MA. Bir üniversite hastanesinde hemşire, sağlık memuru ve hastabakıcılarda bel ağrısı sıklığı ve etkileyen faktörler, TTB. Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi 2009;32:38-46.

11. McGrath A, Reid N, Bore J. "Occupational Stress in Nursing", International Journal of Nursing Studies 2003; 40: 555-565.
12. Akkaya G, "Avrupa Birliği ve Türk Mevzuatı Açısından Sağlık Kuruluşlarında İş Sağlığı, İş Güvenliği, Meslek Hastalıkları ve Bir Araştırma", Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul, 2007.
13. Tezel A. Musculoskeletal complaints among a group of Turkish nurses. Int J Neurosci 2005;115:871-880.
14. Solak S, Abamor MY. Sağlık Çalışanlarında Fiziksel Zorlanma Ve Bel Ağrısı Sıklığı Sağlık Çalışanlarının 1. Ulusal kongresi Kasım 1999 Ankara http://www.ttb.org.tr/kutuphane/scs_kongre.pdf Erişim tarihi: 07.02.2015.
15. Gül A, Üstündađ H, Kahraman B, Purisa B. Hemşirelerde Kas İskelet Ağrılarının Değerlendirilmesi, Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi 2014;1:1-10.
16. Tekeoğlu İ, Gülcü E, Kara M. Hastane Çalışanlarında Karpal Tünel Sendromu ile Uyumlu El-El Bileği Ağrısı Sıklığı Ve Risk Faktörleri, Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2008; 54:152-156.
17. Danacı N, Kenanođlu F, Şahin E, Bidav Ö. SSK Ankara Eğitim Hastanesi'nde Çalışan Hemşirelerin İş Doyumu, İş Doyumunu Etkileyen Faktörler ve Rapor Kullanma Sıklığı İle İlişkisi, Sağlık Çalışanlarının Sağlığı 1. Ulusal Kongresi, 26-28 Kasım 1999; Ankara:150.
18. Yavuz E. Bir Üniversite Hastanesinde Çalışan Hemşirelerin İş Sağlığı ve İş Güvenliği Durumlarının incelenmesi, Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, 2009.
19. Ütük BO. İş Sağlığı ve Güvenliği Farkındalık Değerlendirmesi: Sağlık Çalışanlarına Yönelik Alan Araştırması -Yalova Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, 2013.

Helikobakter Pylori Pozitif Gastrit Vakalarında İnflamatuvar Hücre Analizi

ANALYSIS OF INFLAMMATORY CELL PROFILE IN HELICOBACTER PYLORI POSITIVE GASTRIT CASES

Ulaş ALABALIK, Hüseyin BÜYÜKBAYRAM, Ayşe Nur KELEŞ, Uğur FIRAT

Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

ÖZ

Amaç: Helikobakter pylori kronik aktif gastrit etiyolojisinde en sık ve en önemli faktör olup, peptik ülser, adenokarsinoma ve MALT Lenfoma gibi çeşitli hastalıklara da zemin hazırlayabilmektedir. Helikobakter pylori gastriti olgularında inflamatuvar hücre profilinin ortaya konması Helikobakter pylorinin neden olabileceği hastalıkların patogeneze ışık tutabilmek için önemlidir. Bu çalışmada Helikobakter pylori gastritli olgulardaki inflamatuvar hücre profili araştırıldı.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya 100 adet Helikobakter pylori pozitif kronik gastrit ve 20 adet Helikobakter pylori negatif gastrit vakası dahil edildi. Tüm guruplarda H&E ve giemsa boyaması yanında ayrıca immünohistokimyasal olarak CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD20, CD68, CD79α ve CD138 boyamaları uygulandı ve detaylı inflamatuvar hücre analizi yapıldı.

Bulgular: İmmünohistokimyasal incelemede, Helikobakter pylori negatif ve pozitif olgular arasında CD3, CD20, CD68 ve CD79α pozitiflikleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Helikobakter pylori miktarı arttıkça CD10 ile ve CD138 ile pozitif reaksiyon veren inflamatuvar hücre sayısı anlamlı derecede artarken, CD4, CD5 ve CD8 pozitif olanların sayılarının ise anlamlı derecede azaldığı tesbit edildi. Ayrıca CD138 pozitif plazma hücreleri tüm olgularda en yüksek yoğunluktaki hücre tipiydi.

Tartışma ve Sonuç: HP gastritlerinde HP'nin en yoğun olduğu grupta plazma hücrelerinin belirgin biçimde artması ve CD5 pozitif lenfositlerin azalmasının HP ilişkili mide hastalıklarının patogenezinde rol oynuyor olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Helikobakter pylori, İnflamasyon, İmmünohistokimya

ABSTRACT

Introduction: Being the most frequent and important factor in the etiology of chronic active gastritis Helicobacter pylori can make up the basis for several diseases like peptic ulcer, adenocarcinoma, and MALT lymphoma. It is important to determined the profile of inflammatory cell in Helicobacter pylori gastritis for lightening the pathogenesis of the diseases the Helicobacter pylori may cause. In this study the inflammatory cell profile of the cases with Helicobacter pylori gastritis was investigated.

Methods: 100 cases with Helicobacter pylori positive gastritis and 20 cases with Helicobacter pylori negative gastritis were included in the study. In addition to these CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD20, CD68, CD79 α and CD138 immunohistochemical stains, H&E and Giemsa stains were performed and detailed inflammatory cell analyse was done.

Ulaş ALABALIK

Dicle Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Patoloji AD
DİYARBAKIR

Results: In immunohistochemical investigation, considering the CD3, CD20, CD68 and CD79 α positivities, a significant difference was not determined between the groups. It was established that while the number of inflammatory cells positively reacted with CD10 and CD138 was increasing, the number of inflammatory cells positively reacted with CD4, CD5 and CD8 was decreasing significantly with the increasing amounts of Helicobacter pylori. Additionally CD138 positive plasma cells were the most densely seen cell type in all the cases.

Discussion and Conclusion: It is considered that in HP gastritis, the obvious increase of plasma cells and the decrease of CD5 positive lymphocytes in the group which has the most HP intensity might be playing a role in HP related stomach disease.

Keywords: Helicobacter pylori, Inflammation, Immunohistochemistry

Helikobakter pylori (HP) dünya nüfusunun neredeyse yarısının midesine yerleşmiş Gram negatif bir patojendir. HP kronik aktif gastritin etiolojisinde en sık ve en önemli faktör olup, peptik ülser, gastrik adenokarsinoma ve MALT (mukoza ilişkili lenfoid doku) lenfoma gibi çeşitli hastalıklara da zemin hazırlayabilmektedir (1-4).

Gastrit mide mukozasının inflamasyonu olarak tanımlanabilen hastalık olup sonuçta atrofi ve metaplaziye de yol açabilen mukozal değişiklikler ile karakterlidir. Bu hastalık lenfosit ve/veya plazma hücrelerinin baskınlığıyla kronik inflamasyon tarzında olabileceği gibi bazen nötrofil lökosit infiltrasyonu ile akut gastrit halinde de görülebilir. Gastritin derecelendirmesinde çeşitli sınıflandırmalar olmakla birlikte güncelleştirilmiş Sydney klasifikasyon sistemi yaygın kabul gören bir sistemdir (5,6).

Kronik gastritler özellikle HP ve diyet gibi luminal faktörler sonucunda gelişir (7,8). Normal mide mukozasında lamina propriada ve özellikle yüzey epitelinde nadir lenfosit ve plazma hücreleri izlenebilir. Ancak lamina propriada bir büyük büyütme alanında (400X büyütme) 2-5 arası lenfosit, plazma hücresi ve makrofajın bulunması kronik gastrit lehine bir bulgudur (5). Kronik aktif gastritte ise kronik inflamatuvar hücrelere eşlik eden nötrofilik infiltrasyon görülür ve çoğunlukla HP enfeksiyonu ile birlikte olduğu kabul edilir. Nötrofiller HP varlığı için duyarlı bir göstergedir ve enfeksiyon tedavisinden sonra birkaç gün içinde kaybolurlar. Kronik inflamatuvar hücreler ise HP eradikasyonundan sonra yavaş bir şekilde kaybolur ve normal düzeyine inmesi 1 yıldan fazla sürebilir (9,10).

Literatürde HP pozitif gastritler ile ilgili yapılmış olan çalışmaların genellikle sınırlı sayıda inflamatuvar hücre tipini araştırmak üzere yapılmış olduğu (11,12), bu konu ile ilgili diğer çalışmalarda ise vaka sayılarının düşük olduğu (13,14) görülmektedir. Biz bu çalışma ile HP gastritindeki inflamatuvar hücre profilini immünohistokimyasal ve histokimyasal boyamalar ile detaylı bir biçimde ortaya koymayı ve bu inflamatuvar hücre profilinin MALT lenfoma ve gastrik adenokarsinoma gibi HP ile ilişkili hastalıkların patogenezinde bir rolü olup olamayacağını araştırmayı amaçladık.

MATERYAL-METOD:

Çalışmamızla ilgili olarak Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi etik komitesince gerekli araştırma izni (izin no: 54-09.06.10) aldıktan sonra, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına, 2009-2010 yılları arasında gelmiş mide antrum biyopsilerinden 100 adet "HP pozitif gastrit" ve 20 adet "HP negatif gastrit" vakası seçildi. Bu vakalara ait tüm preparatlar ışık mikroskobu (Nikon-eclipse 80i) ile güncelleştirilmiş Sydney klasifikasyon sistemine göre tekrar değerlendirildi. HP tespiti için Giemsa boyası kullanıldı. Hastalar HP yoğunluğuna göre göre, *HP negatif*, *HP 1+*, *HP 2+* ve *HP 3+* gruplarına ayrıldı.

Tüm olguların parafine gömülü doku bloklarından 4 μ M'lik kesitler poly-L-Lysinli adhezivli lamlara alındı. Lamlar 62°C'lık etüvde 60 dakika bekletildi. Deparafinizasyon işlemi için 4x5 dakika boyunca ksilen ve 4x5 dakika boyunca da %96'lık alkol solüsyonlarında bekletildi. "Antijen Retrieval" amacıyla plastik taşıyıcılara

konulan kesitler pH 6 sitrat solüsyonu eklenip, Biocare's Decloaking Chamber'da yüksek basınçta 125°C'ye kadar ısıtılarak şoklandı. Dokulara 20 dakika protein blok (Ultra V Blok) (ScyTek, USA) damlatılarak bekletildi. Hazırlanan kesitler primer antikor olarak CD3 (Biocare Medical, USA), CD4 (Thermo Scientific, USA), CD5 (Thermo Scientific, USA), CD8 (Thermo Scientific, USA), CD10 (Thermo Scientific, USA), CD20 (Biocare Medical, USA), CD68 (Biocare Medical, USA), CD79 α (Thermo Scientific, USA) ve CD138 (Thermo Scientific, USA) antikorları ile 30 dakika inkübe edildi. Kesitlere Biotinylated link antibody (ScyTek, USA) damlatılıp 20 dakika bekletildi ve daha sonra daha sonra Streptavidin/HRP solüsyonu (ScyTek, USA) ile 20 dakika, ışık görmeden muamele edildi. AEC (3-Amino-9-Etilkarbazol) Single solüsyonunda 10 dakika bekletildikten sonra distile su ile yıkandı. Mayer's Hematoksilin (Bio-Optica, USA) ile 1 dakika nükleer zıt boyanma yapıp distile su ile yıkandı. Lamlar oda sıcaklığında kuruduktan sonra Aqueous Mounting (ScyTek, USA) kapama maddesi ile kapatıldı. İmmünohistokimyasal boyama işlemi uygulanan tüm olgulara ait preparatlar ışık mikroskopisi altında incelenerek her antikor için ayrı ayrı olmak üzere, pozitif boyanmanın en iyi temsil edildiği alanlar seçilerek 400X büyütme ile ardışık 10 alanda pozitif boyalı hücreler sayıldı ve alanlardaki pozitif boyanmış hücrelerin yüzdeleri hesaplandı. İmmünohistokimyasal boyanmanın skorlanmasında; "boyanmış hücre hiç yok = skor:0, %1-10 arası boyanmış hücre = skor:1, %11-50 arası boyanmış hücre = skor:2 ve %50'nin üzerinde boyanmış hücre= skor:3" derecelendirme sistemi kullanıldı (15). Aynı yöntemle Giemsa boyalı preparatlarda mast hücresi, H&E boyalı preparatlarda ise eozinofil ve nötrofil lökosit sayımı yapıldı.

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi, istatistik paket programı SPSS 10,0 (SPSS Inc. Chicago) üzerinde yapıldı. Sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri, tanımlayıcı istatistikler olarak kullanıldı. Tüm grupların karşılaştırılmalı analizinde "Kruskal Wallis varyans analiz testi", grupların ikili çapraz karşılaştırmasında "Wilcoxon-Mann-Whitney U test" kullanılarak istatistiksel sonuçlara ulaşıldı. Hipotez

karşılaştırmalarında çift yönlü hipotez ve 0,05 yanılma olasılığı dikkate alındı.

BULGULAR:

Hastaların yaşları 15 ile 84 arasında değişmekte olup ortalama yaş 44,75 \pm 18,22 olarak hesaplandı. Hastaların 60'ı erkek (%50), 60'ı kadın (%50)'di. 100 HP pozitif gastrit vakasında HP pozitiflik durumları güncelleştirilmiş Sydney klasifikasyon sistemine göre 33 vakada 1+ (hafif), 41 vakada 2+ (orta) ve 26 vakada 3+ (şiddetli) olarak saptandı (Resim 1a-d).

HP miktarı ile inflamasyon şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ($p<0.05$). Toplam 94 hastada çeşitli derecelerde inflamatuvar aktivite izlendi ve HP miktarı ile aktivite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki dikkate çekti ($p<0.05$). Toplam 27 hastada değişik derecelerde atrofi saptandı. Bu hastalardaki atrofi derecesi 21 hastada 1+ (hafif), 5 hastada 2+ (orta) ve 1 hastada 3+ (şiddetli) olarak değerlendirildi. HP 3+ olan grupta sadece 3 hastada hafif atrofi izlendi. HP miktarı arttıkça atrofi derecesi istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalmaktaydı ($p<0.05$). Toplam 29 hastada intestinal metaplazi görüldü. Bu 29 hastadaki intestinal metaplazi derecesi 24 hastada 1+ (hafif), 4 hastada 2+ (orta) ve 1 hastada da 3+ (şiddetli) bulundu. HP 3+ olan grupta 4 hastada hafif, 1 hastada ise orta şiddette intestinal metaplazi izlendi. HP miktarı arttıkça intestinal metaplazi derecesi istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalmaktaydı ($p<0.05$). Toplam 33 hastada germinal merkezi belirgin lenfoid follikül saptandı. Bu hastaların 3'ünün HP negatif, 8'inin HP 1+ , 17'sinin HP 2+ ve 5'inin HP 3+ grupta olduğu tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

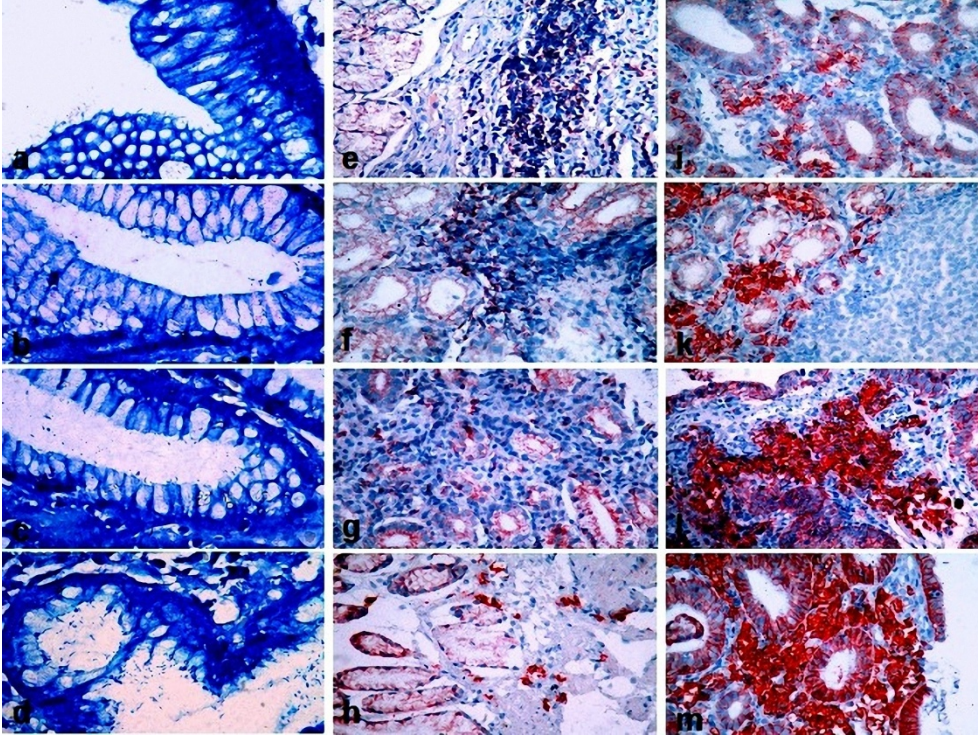
İmmünohistokimyasal boyanma skorları Tablo I'de verilmiştir. Toplam 33 hastada germinal merkezlerde CD10 pozitifliği izlendi. HP negatif grupta 3, HP 1+ grupta 8, HP 2+ grupta 17 ve HP 3+ grupta 5 vakada CD10 ile boyanmış germinal merkez hücreleri görüldü HP'nin negatif ve 2+ olduğu gruplar arasında CD10 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğu saptandı ($p<0,05$). CD5 boyası ile 39 hastada grade 1, 81 hastada ise grade 2 boyanma saptandı. HP negatif grubun tamamında grade 2, HP 1+ grupta 8 grade 1, 25 grade 2,

HP 2+ grupta 12 grade 1, 29 grade 2 ve HP 3+ grupta 19 grade 1, 7 grade 2 CD5 boyanması saptandı. Gruplar arasında HP miktarı arttıkça CD5 pozitif lenfosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu dikkat çekti ($p<0.05$) (Resim 1e-h). CD4 antikoru ile T helper lenfositler 28 vakada grade 1, 92 vakada ise grade 2 boyanma gösterdi. CD8 boyası ile sitotoksik T lenfositler 77 vakada grade 1, 43 vakada ise grade 2 boyanma gösterdi. HP miktarı arttıkça CD4 pozitif lenfositler ile CD8 pozitif lenfositlerin azaldığı dikkat çekti ve bu azalmanın HP 3+ olan grupta diğer guruplara göre daha belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$). Tüm çalışma gruplarında en yoğun izlenen inflamatuvar hücre tipinin CD138 pozitif plazma hücreleri olduğu görüldü. HP negatif, HP 1+ ve HP 2+ gruplarda tüm hastalarda CD138 ile grade 2 boyanma izlendi. HP 3+ grupta tüm hastalarda CD138 ile grade 3 boyanma saptandı ve bu farklılık gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Resim 1i-m). Hastalarda B lenfosit durumunu saptamak için uygulanan CD20 ve CD79 α immünohistokimyasal boyalarından CD20 ile 120 vakanın 2'sinde grade 1, 118'inde grade 2, CD79 α ile ise 6 hastada grade 1, 114 hastada da grade 2 boyanma izlendi. CD20 ve CD79 α boyanma gradeleri arasında Spearman's testi ile yapılan korelasyon değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlendi ($p<0.05$). Çok sayıda vakada CD20 ile CD79 α 'ya oranla daha yüksek bir yüzdeyle boyanma görülürken bazı hastalarda eşit düzeyde boyama izlendi. Hiçbir vakada CD79 α ile boyanma oranı CD20'den fazla değildi. Gruplar arasında CD20 ve CD79 α pozitif B lenfositler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0.05$). İmmünohistokimyasal olarak CD3 ile 1 vakada grade 1 boyanma izlenirken 119 vakada grade 2 boyanma izlendi. Grade 1 boyanma görülen vakada h. pylori 3 pozitifti. Gruplar arasında CD3 pozitif T lenfositler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0.05$). CD68 boyası ile 6 hastada grade 2, 114 hastada ise grade 1 boyanma görüldü. Makrofajlar lamina propria ve yüzey epiteline yakın alanlarda daha çok bulunmaktaydılar. CD68 boyası ile grade 2 boyanma gösteren 6 hastanın 2'si h. pylori negatif, 3'ü h. pylori 1+ ve 1'i h. pylori 2+ olan gruptaydı. Gruplar arasında CD68

boyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0.05$). Giemsa boyalı camlarda yapılan mast hücresi sayımında 118 hastada grade 1, 2 hastada ise grade 2 mast hücresi görüldü. Gruplar arasında mast hücre sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0.05$). Hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde yapılan eozinofil lökosit sayımında, tüm vakalarda grade 1 eozinofil lökosit saptandı. Gruplar arasında eozinofil lökosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0.05$).

Tablo I. HP pozitifliğine göre oluşturulan gruplarda immünohistokimyasal boyanma skorları

İmmünohisto kimyasal Belirteç	Boyanma skoru	Olgu Sayısı			
		H. pylori (-)	H. pylori (+)	H. pylori (++)	H. pylori (+++)
CD3	0	0	0	0	0
	1	0	0	0	1
	2	20	33	41	25
	3	0	0	0	0
CD4	0	0	0	0	0
	1	1	2	9	16
	2	19	31	32	10
	3	0	0	0	0
CD8	0	0	0	0	0
	1	8	16	27	26
	2	12	17	14	0
	3	0	0	0	0
CD5	0	0	0	0	0
	1	0	8	12	19
	2	20	25	29	7
	3	0	0	0	0
CD20	0	0	0	0	0
	1	0	1	1	0
	2	20	32	40	26
	3	0	0	0	0
CD79 α	0	0	0	0	0
	1	0	1	2	3
	2	20	32	39	23
	3	0	0	0	0
CD10	-	17	25	24	21
	+	3	8	17	5
CD68	0	0	0	0	0
	1	19	30	39	26
	2	1	3	2	0
	3	0	0	0	0
CD138	0	0	0	0	0
	1	0	0	0	0
	2	20	33	41	0
	3	0	0	0	26



Resim 1: a-d. Farklı HP yoğunluklarının gösterimi (a. HP negatif, b. HP 1+, c. HP 2+, d. HP 3+) (Giemsa, x1000), e-h. Artan HP yoğunluğu ile birlikte azalan CD5 pozitifliğinin gösterimi (e. HP negatif grup, f. HP 1+ grup, g. HP 2+ grup, h. HP 3+ grup) (immunoperoxidase, x400), i-m. Artan HP yoğunluğu ile birlikte artan CD138 pozitifliğinin gösterimi (i. HP negatif grup, k. HP 1+ grup, l. HP 2+ grup, m. HP 3+ grup) (immunoperoxidase, x400).

TARTIŞMA:

HP, kronik gastrit, peptik ülser, mide adenokarsinomu ve MALT lenfomaya neden olabileceği ispatlanmış spiral şekilli Gram negatif bir bakteridir (1-3). HP'nin keşfedilmesi gastritin tüm formlarının etyolojisi hakkındaki kabul görmüş fikirleri tamamen değiştirmiş ve bu organizma ile oluşan enfeksiyonun non-otoimmün kronik gastritin birincil nedeni olduğu belirlenmiştir (16). Kronik inflamasyonun derecelendirilmesi özellikle tedavi öncesi hasta gruplarının karşılaştırılması ve uygulanması planlanan antibakteriyel tedavilerin etkisini göstermek amacıyla bir bazal ölçüm oluşturur. Güncelleştirilmiş Sydney skorlamasında akut inflamasyon ögesinin ölçümü nötrofil aktivitesi ve nötrofil kökenli reaktif oksijen türlerinin dokuda oluşturduğu hasar ile belirlenmektedir.

Gastrik mukozanın atrofisi, glanduler dokunun kaybolması olarak tanımlanır. Atrofi, mukozanın incelmeye ve şiddetli mukozal hasara yol açan bir patolojik gelişimdir (16-19). Çalışmamızda HP miktarı arttıkça inflamasyonun derecesi ve inflamatuvar aktivite şiddetinin arttığını, atrofi ve intestinal metaplazinin derecesinin ise azaldığını gözlemledik.

Normal mide mukozasında lenfoid follikül bulunması beklenmez iken lenfoid folliküllerin sıklıkla HP ile ilişkili kronik aktif gastritlerde bulunduğu rapor edilmiştir (13,20). Rossi ve ark. (13) HP enfeksiyonunu takip eden 8. haftada germinal merkezleri CD21 (B-lenfosit), çevresi ise CD3 (T lenfosit) ve CD4 (T-helper lenfosit) ile boyanmış hücrelerden oluşan lenfoid follikül yapılarının oluştuğunu göstermişlerdir. Germinal merkez belirginliği gösteren

lenfoid foliküller genellikle derin mukozal alanlarda izlenir ve HP için patognomonik olduğu öne sürülmektedir (21). Fritscher-Ravens ve ark. (22) 40 biyopsiden 13'ünde (%33) lenfoid follikül bulunduğunu saptamış ve bu 13 hastanında 10'unun HP pozitif, 3'ünün ise HP negatif gastritli olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda da benzer biçimde 120 hastanın toplam 33'ünde (%27,5) derin yerleşmiş, germinal merkezi belirgin lenfoid follikül yapıları izlenirken hastaların sadece 3'ü HP negatif olan gruptaydı. Fritscher-Ravens ve ark. (22) CD10 boyası ile germinal merkezlerdeki boyanmanın HP pozitif olan grupla HP negatif olan grup arasında farklılık göstermediğini gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da bu bilgiye paralel olarak germinal merkez belirginliği olan tüm vakalarda benzer CD10 boyanma patternleri olduğunu gördük.

Kronik HP enfeksiyonunun antijenik stimulus sonucu lamina propriada lenfoid folliküler hiperplazinin gelişmesine neden olduğu, bunun da B lenfositlerden köken alan mide MALT lenfomasına kadar ilerlediği ileri sürülmektedir. HP eradikasyonu bu hastaların önemli bir kısmında lenfomanın gerilemesine yol açmaktadır (23-26). MALT lenfomaların immün fenotipini genellikle CD20, CD79 α , CD21 ve CD35 ile pozitif, CD10, CD5 ve CD23 ile negatif boyanan marjinal zon hücreleri oluşturur (27). Biz de çalışmamızda, MALT lenfomada negatif olan ancak T lenfositleri ve mantle zondaki bazı B lenfositleri boyayabilen CD5 antikorunu kullandık ve HP kolonizasyonunun, MALT lenfomada negatif olan bu antikorun ekspresyonunu gastritlerde ne şekilde değiştirdiğini göstermek istedik. Hastalarımızda HP miktarı arttıkça CD5 pozitif lenfosit miktarında da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izledik ve bu azalmanın CD5 pozitif lenfositlerin genelde bulunmadığı MALT lenfomaya yol açabilen HP ile ilişkili gastritlerde beklenebilecek bir durum olduğunu düşündük.

Normal mide mukozasında B lenfositler nadiren bulunur (11,13). Rossi ve ark. (13) HP enfeksiyonundan sonra B lenfosit miktarında ciddi bir artış olduğunu göstermişken Hatz ve ark. (11) B lenfosit miktarı ile inflamatuvar grade artışı arasında anlamlı bir değişiklik olmadığını tespit etmişlerdir. Fritscher-Ravens ve ark. (22) ile Oksanen ve ark. (14) HP pozitif grupta negatif olanlara

göre daha yüksek miktarda B lenfosit bulunduğunu saptamışlardır. Terres ve ark. (28) hem HP pozitif hem de HP negatif gastritlerde lamina propria ve follikül merkezlerinde B lenfosit sayısında normal mide mukozasına oranla önemli miktarda artış olduğunu gözlemlemişlerdir. Çalışmamızda tüm gruplarda B lenfosit sayısında artış izlemekle birlikte negatif ve pozitif gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptamadık ($p>0.05$).

Normal mide mukozasında bulunan az miktardaki lenfositin büyük bir kısmı T lenfositlerdir (11). Terres ve ark. (28) CD4 ve CD8 pozitif boyanmış T lenfositleri hem HP pozitif hemde negatif gastritlerde normale göre artmış olarak rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hem HP negatif hem de HP pozitif gruplarda CD4 ya da CD8 ile pozitif boyanmış hücrelerde normale göre artış olmakla birlikte HP miktarı arttıkça bu hücrelerin azaldığını ve bu azalmanın HP 3+ grupta istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gözlemledik ($p<0.05$).

Hatz ve ark. (11) normal mide mukozasında sadece birkaç plazma hücresi görmüşlerdir. Oksanen ve ark. (14) HP içeren ve içermeyen kardial biyopsilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki grupta da en yoğun görülen inflamatuvar hücre tipinin plazma hücresi olduğunu gözlemlemişler. Biz de çalışmamızda CD138 antikorunu ile plazma hücrelerinin tüm gruplarda en baskın inflamatuvar hücre tipi olduğunu saptadık ve HP 3+ olan grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı plazma hücre artışı olduğunu tespit ettik ($p<0.05$). Literatürde daha önce rastlanmamış bir biçimde HP 3+ grupta plazma hücrelerinin belirgin biçimde istatistiksel olarak anlamlı yüksekliği, plazma hücre artışının HP ile ilişkili hastalıkların patogenezinde önemli olabileceğini ancak bu konuda daha ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürdü.

Fritscher-Ravens ve ark. (22) HP pozitif olan gruplarda, makrofajların anlamlı oranda yüksek olduğunu göstermişlerdir. Oksanen ve ark. (14) ise HP içeren ve içermeyen kardial biyopsilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında HP pozitif olan grupta makrofajların hafifçe yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda HP enfeksiyonunun makrofaj miktarı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını tesbit ettik ($p<0.05$).

Normal bir gastrik mukozada çok az sayıda eozinofil lökosit ve mast hücresi bulunduğu gösterilmiştir (5,29) ve her iki hücre tipi de HP ile ilişkili gastritlerde artış göstermektedir (30,31). Yapılan deneysel çalışmalarda (32,33) HP ile ilişkili gastritlerde eozinofil lökosit miktarının gastrik mukozada arttığı gösterilmiştir. Aydemir ve ark.(34) dispepsi şikayeti olan hastaları karşılaştırmış ve HP pozitif hastalarda negatif hastalara oranla eozinofil lökositlerin daha fazla bulunduğunu rapor etmişlerdir. Kalebi ve ark. (35) çalışmalarında HP pozitif gastritlerde her büyük büyütme alanında (400X) 0-31 arası eozinofil lökosit görmüşler. Bizim çalışmamızda da HP pozitif olan gruplarda 2-26/BBA eozinofil lökosit bulunurken, HP negatif grupta 1-10/BBA eozinofil lökosit bulunmakla beraber HP pozitif gruplardaki bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Sulik ve ark. (36), HP pozitif ve negatif gastritli hastalarla yaptıkları çalışmada özellikle HP ile ilişkili gastritlerde mast hücrelerinin gastrit patogenezinde anahtar rol oynuyor olabileceğini vurgulamışlardır. Benzer şekilde Nakajima ve ark. (31), gastritli mide biyopsilerinde anti human triptaz antikoru ile immünohistokimyasal olarak mast hücrelerinin varlığını göstermiş ve mast hücrelerinin gastrit patogenezinde önemli bir tetikleyici rol oynayabileceğini ifade etmişler, Moorchung ve ark. (32) ise diğer çalışmaların aksine mast hücrelerinin bu açıdan önemli bir rolü olmadığını belirtmişlerdir. Biz çalışmamızda vakalarımızdan ancak 2'sinde skor 2 düzeyinde mast hücresi bulunurken, kalan 118 vakada skor 1 düzeyinde mast hücresi varlığını tespit ettik. Ancak HP negatif olan grupta 2-16/BBA, HP pozitif gruplarda 3-48/BBA mast hücresi saptadık ve bu sonuç bize HP'nin (miktarından bağımsız) gastrik mukozada mast hücre sayısını bir miktar arttırdığını düşündürdü.

Sonuç olarak, HP gastritlerinde HP'nin en yoğun olduğu grupta plazma hücrelerinin belirgin biçimde artması ve CD5 pozitif lenfositlerin azalmasının başta MALT lenfoma olmak üzere HP ilişkili mide hastalıklarının patogenezinde rol oynuyor olabileceği ve bu konuda ileri çalışmalar yapılabilmesi düşünülmüştür. Ayrıca mast hücre ve eozinofil lökosit sayılarının HP pozitif gruplarda istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte

yüksek olması nedeniyle bu konuda daha detaylı çalışmaların faydalı olabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR:

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1984;1:1311-1315.
2. Dunn BE, Cohen B, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev*, 1997; 10:720-741.
3. Forman D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*, 1995; 9:71-76.
4. Chuan X, Nonghua L. Kyoto global consensus report for treatment of *Helicobacter pylori* and its implications for China. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2016; 45:1-4.
5. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al: Classification and grading of gastritis. The updates Sydney system *Am J Surg Pathol*. 1996;20:1161-1181.
6. Owen DA: Gastritis and carditis. *Mod. Pathol*, 2003; 16:325.
7. Kumar V, Abbas K, Fausto N, Aster C, Robbins and Cotran *Pathologic Basis of Disease*, 8.ed, Philadelphia: Elsevier, 2010; p.774,775.
8. Cecilia MF-Preiser et al: The non-neoplastic Stomach in *Gastrointestinal Pathology Plus: An atlas and text*. 3.ed, Philadelphia:Lippincott William Wilkins, 2008; p. 190-192.
9. Genta R, Segura AM; Will Curing *Helicobacter Pylori* Eliminate Gastric Cancer? *Adv Anat Pathol*1999; 3: 228-232.
10. Hoshi T, Sasano H, Kato K: Cell Damage and Proliferation in Human Gastric Mucosa Infected by *Helicobacter pylori*-A Comparison Before and After H. Pylori Eradication in Non-Atrophic Gastritis; *Hum Pathol* 1999; 30: 1412-1417.
11. Hatz RA, Meimarakis G, Bayerdörffer E, et al. Characterization of Lymphocytic Infiltrates in *Helicobacter pylori*-Associated Gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:222-228.

12. Broide E, Sandbank J, Scapa E, et al. The Immunohistochemistry Profile of Lymphocytic Gastritis in Celiac Disease and Helicobacter Pylori Infection: Interplay between Infection and Inflammation. *Mediators Inflamm* 2007;2007:81838.
13. Rossi G, Fortuna D, Pancotto L, et al. Immunohistochemical Study of Lymphocyte Populations Infiltrating the Gastric Mucosa of Beagle Dogs Experimentally Infected with Helicobacter pylori. *Infect Immun* 2000; 68: 4769-4772.
14. Oksanen A, Sankila A, Boguslawski K, et al. Inflammation and cytokeratin 7/20 staining of cardiac mucosa in young patients with and without Helicobacter pylori infection. *J Clin Pathol* 2005;58:376-381.
15. Soo Won Hong, Mee Yon Cho, Chanil Park. Expression of eosinophil chemotactic factors in stomach cancer. *Yonsei Medical Journal*, 1999; 40: 131-136.
16. Santra A, Chowdhury A, Chawdhuri S, et al. Oxidative stress in gastric mucosa in Helicobacter pylori infection. *Indian J Gastroenterol* 2000; 19:21-23.
17. Kim H. Oxidative stress in Helicobacter pylori-induced gastric cell injury. *Inflammopharmacology* 2005;13:63-74.
18. Witteman EM, Mravunac M, Bex MJ, et al . Improvement of gastric inflammation and resolution of epithelial damage one year after eradication of Helicobacter pylori. *J Clin Pathol* 1995; 48: 250-256.
19. Öztürk S, Serinsöz E, Kuzu I, et al. The Sydney System in the assessment of gastritis: Inter-observer agreement. *Turkish Journal of Gastroenterology* 2001;12:36-39.
20. Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric Lymphoid Follicles in Helicobacter pylori Infection: Frequency, Distribution, and Response to Triple Therapy. *Hum Pathol* 1993;24: 557-583.
21. Eidt S, Stolte M: Prevalance of lymphoid follicles and aggregates in Helicobacter pylori gastritis in antral and body mucosa. *J Clin Pathol* 1993; 22: 9-15.
22. Fritscher-Ravens A, Petrash S, Tiemann M, et al. Antigenic phenotyping of lymphoid cell and B cell gene rearrangement in type B gastritis and in gastritis not associated with h. pylori colonization. *Acta hematologica* 1999;102:77-82.
23. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary lowgrade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 1993;342:575-577.
24. Sackmann M, Morgner A, Rudolph B, et al. Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori is predicted by endosonographic staging. *MALT Lymphoma Study Group. Gastroenterology* 1997; 113:1087-1090.
25. Thiede C, Morgner A, Alpen B, et. al. What role does Helicobacter pylori eradication play in gastric MALT and gastric MALT lymphoma? *Gastroenterology* 1997 ;113: 61-64.
26. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, et al. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet*. 1991; 338:1175-1176.
27. Cecilia MF-Preiser et al: *Lymphoproliferative Disorders of the gastrointestinal tract in Gastrointestinal Pathology Plus: An atlas and text*. 3.baskı, Philadelphia, Lippincott William Wilkins, 2008; 1170.
28. Terres AM, Pajares JM. An increased number of follicles containing activated CD69+ helper T cells and proliferating CD71+ B cells are found in h. pylori-infected gastric mucosa. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:579-583.
29. Furuta GT. Emerging questions regarding eosinophil's role in the esophagogastrointestinal tract. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:658-663.
30. Nakajima S, Bamba N, Hattori T. Histological aspects and role of mast cells in Helicobacter pyloriinfected gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:165-170.
31. Moorchung N, Srivastava AN, Gupta NK, et al. The role of mast cells and eosinophils in chronic gastritis. *Clin Exp Med* 2006; 6:107-114.
32. Radin MJ, Eaton KA, Krakowka S, et al. Helicobacter pylori Gastric Infection in Gnotobiotic Beagle Dogs. *Infection And Immunity* 1990; 58: 2606-2612.

33. Handt LK, Fox JG, Stalis HG, et al. Characterization of Feline *Helicobacter pylori* Strains and Associated Gastritis in a Colony of Domestic Cats. *J of Clin. Microbiol.* 1995; 33: 2280-2289.
34. Aydemir S, Tekin İÖ, Numanoglu G, et al. Eosinophil infiltration, gastric juice and serum eosinophil cationic protein levels in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis and gastric ulcer. *Mediators Inflamm* 2004; 13: 369-372.
35. Kalebi A, Rana F, Mwanda W, et al. Histopathological profile of gastritis in adult patients seen at a referral hospital in Kenya. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4117-4121.
36. Sulik A, Kemono A: Mast cell in chronic gastritis of children. *Pol Merkuriuzc Lek* 2001;10:156-160.

Tiroidektomi Sonrası Hipokalsemiye Etki Eden Faktörler

RISK FACTORS OF POSTOPERATIVE HYPOCALCEMIA

Turgut ANUK¹, Ali Cihat YILDIRIM², İsmail Emre GÖKÇE³, Saygı GÜLKAN⁴

¹ Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Kars

² Kars Harakani Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi, Kars

³ Ulus Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi, Ankara

⁴ Sosyal Güvenlik Kurumu, Ankara

ÖZ

Amaç: Tiroidektomi sonrası minimal kanama, cerrahi alan enfeksiyonu gibi komplikasyonlar gelişebildiği gibi; rekürren sinir hasarı, dispne, ve masif hemoraji gibi morbiditesi yüksek komplikasyonlar da gelişebilmektedir. Hipokalsemi, geçici ya da kalıcı olarak tiroid cerrahisi sonrası azımsanamayacak sıklıktadır. Çalışmamızda tiroidektomi uygulanan hastalarda hipokalsemi gelişimine etki eden faktörleri ortaya koymayı amaçladık.

Yöntem ve gereçler: Mayıs 2012 - Aralık 2014 tarihleri arasında tiroidektomi uygulanan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) özgeçmişi, tiroidit varlığı, bağlama ya da damar kapama cihazlarının kullanılıp kullanılmadığı, dominant nodül çapı, uygulanan cerrahi prosedür, postoperatif hipokalsemi gelişmişliği ile histopatolojik değerlendirme sonucu kaydedildi. Hastalar hipokalsemi gelişmeyen (G1) ve gelişen (G2) hastalar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hipokalsemi gelişen hastalar kalıcı ve geçici hipokalsemi olarak daha sonra ikiye ayrıldı. Çalışmamıza kalsiyum metabolizması ve kemik dansite bozukluğu, böbrek yetmezliği, kalsiyum ve D vitamini kullanımı olan ve preoperatif hipokalsemi olan hastalar dahil edilmedi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 179 hastada yaş için median değer 50 (18-77) olup, kadın/erkek oranı 5.4 idi. Postoperatif hipokalsemi gelişme oranı %32.4 (n=58) idi. Kalıcı hipokalsemi oranı ise % 4,5 idi. Gruplar arasında yaş ($p: 0,451$), cinsiyet ($p: 0,177$), tiroidit varlığı ($p: 0,061$), dominant nodül çapı ($p: 0,752$), kapatıcı enerji cihazı kullanımı ($p: 0,972$) ve preoperatif dönemde İİAB yapılmışlığı ($p: 0,647$) ile hipokalsemi gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Uygulanan cerrahi prosedür ($p: 0,008$) ve malignite varlığı ($p: 0,016$) hipokalsemi gelişimini etkilemekte idi. Bakılan sekiz parametrenin hipokalsemi gelişimi üzerine ortak etkisi incelendiğinde ise; sadece malignite varlığında diğer tüm etkenlerden bağımsız olarak hipokalsemi gelişimi etkilenmekteydi (CI: %95, $p: 0,033$ ve 2,2 kat).

Tartışma ve sonuç: Çalışmamızda çıkan sonuca göre, malignite nedeni ile opere edilen ve bilateral total tiroidektomi uygulanan hastalarda postoperatif dönemde hipokalsemi gelişme riski artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hipokalsemi, tiroidektomi, tiroidit, malignite

ABSTRACT

Introduction: Thyroid surgery has a range of complications from minor to major like haemetoma, surgical site infections to recurrent laryngeal nerve injury,

Ali Cihat YILDIRIM

Kars Harakani Devlet Hastanesi

Genel Cerrahi Kliniği

KARS

dyspnea, hypocalcemia. With its common ratio hypocalcemia could be transient or persistent. Our aim in this study was to determine risk factors for hypocalcemia after thyroid surgery.

Methods: 179 patients who underwent thyroidectomy were divided retrospectively into two groups in terms of development of postthyroidectomy hypocalcemia (G1 and G2). Hypocalcemic patients were further divided into groups of persistent and transient hypocalcemia. Patients data of age, gender, fine needle biopsy status, history of thyroiditis, use of vessel sealing systems, dimension of dominant nodule, surgical procedure, development of hypocalcemia with histopathological results were recorded.

Results: Patients mean age was 50 (18-77). Female/male ratio was 5.4. Rate of postoperative hypocalcemia was 32.4 %. Persistent hypocalcemia was seen in 4.5 %. There was not any significance between groups according to age, gender, dominant nodule dimension, history of thyroiditis, use of vessel sealing device, preoperative fine needle biopsy, development of hypocalcemia. Hypocalcemia was affected by the type of surgical procedure ($p: 0,008$) and by malignancy status ($p: 0,016$). 8 parameters were analyzed together and hypocalcemia was independently affected by malignancy status (CI: %95, $p: 0.033$ and 2.2 fold).

Discussion and Conclusion: Our study results revealed that patients who have thyroid malignancy and who underwent bilateral thyroidectomy have more likely to develop postoperative hypocalcemia.

Keywords: Hypocalcemia, thyroidectomy, thyroiditis, malignity

Hipokalsemi, cerrahide en sık bilateral tiroidektomi sonrası görülen ve geçici ya da kalıcı tedavi gerektiren bir durumdur. İnsidansı değişik serilerde değişmekle beraber, % 1'den % 50'ye kadar görülmektedir (1). En sık sebepleri, özellikle hipertiroidi vakalarında cerrahi sonrası strese sekonder hemodilüsyon, artan üriner kalsiyum atılımı, aç kemik sendromu, Graves hastalarında ise osteodistrofi ve otoimmün fibrozisdir. Ciddi hipokalsemi vakalarında ise, cerrahi travmaya sekonder hipoparatiroidizm, devaskularizasyon, ve iatrojenik paratiroidektomiler olarak belirtilmektedir. Bununla birlikte, basit lobektomi sonrası bile görülebilmesi nedeniyle birçok risk faktörü ortaya konmaya çalışılmıştır (2,3).

Birçok vakada postoperatif hipokalsemi birkaç ay içinde paratiroid fonksiyonlarının düzelmesiyle normale dönse de, bir yıldan uzun süre devam eden vakalarda kalıcı olduğu kabul edilmektedir (4). Hipokalsemi, erken dönemde bulgu verebileceği gibi taburculuk sonrasında da semptomatik hale gelebilmektedir. Böylelikle hastaların tedavileri gecikebileceği gibi yatış süreleri de uzayabilir (4).

Preoperatif dönemden başlayarak hangi hastaların postoperatif hipokalsemi açısından risk faktörleri taşıdığı birçok çalışmada irdelenmiştir. Bu amaçla preoperatif

dönemde bakılan Vitamin D3, kalsiyum, parathormon (PTH), alkalin fosfat başlıca araştırılan biyokimyasal parametrelerdir (5-7).

Çalışmamızda tiroidektomi uygulanan hastalarda hipokalsemi gelişimine etki eden risk faktörlerini ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Helsinki Deklarasyon Kriterlerine uygun olarak, Mayıs 2012 – Aralık 2014 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Kars Harakani Devlet Hastanesi genel cerrahi kliniklerinde tiroidektomi uygulanan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) özgeçmişi, tiroidit varlığı, bağlama ya da damar kapama cihazlarının kullanılıp kullanılmadığı, dominant nodül çapı, uygulanan cerrahi prosedür, postoperatif hipokalsemi gelişmişliği ile histopatolojik bulgular kaydedildi. Dominant nodül çapı milimetre (mm) cinsinden kaydedildi. Damar kapama ve mühürleme cihazlarından Harmanic scalpel ve ligasure kullanıldı. Cerrahi prosedürler olarak, tek taraflı, çift taraflı ve tamamlayıcı tiroidektomiler çalışmaya dahil edildi. Kalsiyum referans aralığı olarak 8,1-10,2 mg/dl olarak

kabul edildi. Hastalar hipokalsemi gelişmeyen (G1) ve gelişen (G2) hastalar olmak üzere 2 ana gruba, kalıcı ve geçici hipokalsemi gelişenler olmak üzere de 2 alt gruba ayrıldı. Çalışmamıza kalsiyum metabolizması ve kemik dansite bozukluğu, böbrek yetmezliği, kalsiyum ve D vitamini kullanımı olan ve preoperatif hipokalsemisi olan hastalar dahil edilmedi. Hastalar ameliyat sonrası dönemde 1 yıl boyunca klinik ve laboratuvar bulguları ile takip edildi. Hipokalsemi gelişen hastalara postoperatif dönemde D vit + kalsiyum replasmanı yapıldı. İntraoperatif iatrojenik paratiroidektomi yapıldığı farkedilen 12 hastaya sağ SCM içine paratiroid otoimplantı yapıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizi SPSS Windows 20 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama (standart sapma veya ortanca - minimum - maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve oran (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann-Whitney U testi ile incelendi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Bağımsız faktör analizleri lojistik regresyon analizi ile yapıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değer $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Tablo I. Gruplar arası istatistiksel analiz

Parametreler	Grup 1-	Grup 2	p değeri
Yaş	50 (18-77)	51 (23-77)	0,451
Cinsiyet (K/E)	99/22	52/6	0,177
Dominat nodül çapı	21 (2-60)	20,5 (10-45)	0,752
Kapatıcı enerji cihazı kullanım oranı	31/121	15/58	0,972
Preoperatif İİAB yapılma oranı	46/121	20/58	0,647
Cerrahi prosedür	Tek taraflı tiroidektomi	17/121	0/58
	Çift taraflı tiroidektomi	103/121	58/58
	Tamamlayıcı tiroidektomi	1/121	0/58
Tiroidit varlığı	19/121	16/58	0,061
Malignite varlığı	27/121	23/58	0,016

Grup1: Hipokalsemi gelişmeyen grup; Grup 2: Hipokalsemi gelişen grup
K: Kadın; E: Erkek ; İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 179 hastada yaş için medyan değer 50 (18-77) olup, kadın/erkek oranı 5,4 idi. Postoperatif hipokalsemi gelişme oranı %32,4 idi. Hastaların 8 tanesinde kalıcı hipokalsemi gelişmiş olup (%4.5), bu 8 hasta sternokleidomastoid kas içine paratiroid otoimplantasyonu yapılan 12 hasta grubu içinde bulunmaktaydı. Kalıcı hipokalsemi gelişen 8 hastanın postoperatif kalsiyum değeri ortalaması $6,5 \pm 0,2$ mg/dl idi. Otoimplant yapılan 4 hastada hipokalsemi gelişmedi. Gruplar arasında yaş ($p = 0,451$), cinsiyet ($p = 0,177$), dominant nodül çapı ($p = 0,752$), tiroidit varlığı ($p = 0,061$), kapatıcı enerji cihazı kullanımı ($p = 0,972$) ve preoperatif dönemde İİAB yapılmışlığı ($p = 0,647$) ile hipokalsemi gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Uygulanan cerrahi prosedür ($p = 0,008$) ve malignite varlığı ($p = 0,016$) hipokalsemi gelişimini etkilemekte idi (Tablo I). Bu sekiz parametrenin hipokalsemi gelişimi üzerine ortak etkisi incelendiğinde ise; sadece malignite varlığında diğer tüm etkenlerden bağımsız olarak hipokalsemi gelişimi etkilenmekteydi (CI: %95, $p = 0,033$ ve 2,2 kat).

TARTIŞMA

Tiroid cerrahisinin sık komplikasyonları detaylarıyla ortaya konmuş ve hassas cerrahi teknik ve sinir monitorizasyonunun geliştirilmesiyle rekürren laringeal sinir yaralanma oranları azalmıştır. Bununla birlikte, postoperatif hipokalseminin nasıl önleneceği ve insidansının azaltılması konusu açıklığa kavuşmamıştır (8).

Postoperatif hipokalsemi gelişimini etkileyen faktörleri incelediğimiz çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak uygulanan cerrahi teknik anlamlı bulunmuştur. Tiroid malignitesinin hipokalsemi gelişimini etkileyeceğini gösteren bir çalışma literatürde az sayıda yayında incelenmiştir. Çalışmamızda malignite varlığı diğer etmenlerden bağımsız olarak anlamlı bulunmuştur. Bunun yanı sıra 179 hastalık seri ile ülkemizde bu konuda yapılmış az sayıda araştırmadan biridir. Ayrıca literatürden farklı olarak uygulanan cerrahi teknik, kullanılan cihazlar, bakılan dominant nodül çapı, preoperatif iğne biyopsisi gibi hastaya ait özellikler ilk kez birlikte değerlendirilmiştir. Çalışmamızın temel kısıtlılığı retrospektif tasarlanmış olmasından dolayı preoperatif dönemde her hastanın PTH ve D vitamini değerlerinin dosya kayıtlarında bulunmamasıdır.

Literatürde uygulanan cerrahi teknik, biyokimyasal parametreler, hastaya ait faktörlerin postoperatif hipokalsemi gelişmesine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmaların sonucunda hastaların tedaviye başlangıç süreleri, minimum gerekli yatış süreleri ortaya konmuş ve hastalık morbiditesi ve maliyetler düşürülmeye çalışılmıştır (9,10).

Hipokalsemiyi etkileyen cerrahi teknikler incelendiğinde, tiroid cerrahisi genişletildikçe, postoperatif hipokalsemi gelişme riskinin arttığı ortaya konmuştur. Bilateral total tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu vakalarında da risk artmaktadır (11,12). Uygulanan cerrahinin yanısıra, bilateral total tiroidektomi uygulanan Graves hastalarında, diğer gruplara göre daha yüksek oranda hipokalsemi bildirilmiştir (13). Bu hastalarda preoperatif dönemde oral kalsiyum replasmanı

faydalı bulunmuştur (14). Çalışmamızda bilateral total tiroidektomi uygulanan hastalarda hipokalsemi gelişme riskinin fazla olduğu görülmüştür.

Ayrıca, intraoperatif dönemde iatrojenik olarak eksizyonu yapılan ve sonrasında ototransplante edilen paratiroid bezi sayısı arttıkça riskin arttığı bildirilmiştir (8). Çalışmamızda saptanan 8 kalıcı hipokalsemi vakasının, iatrojenik paratiroidektomi yapıp sağ SCM içine otoimplantasyon yapılan vakalarda görülmesi literatür bilgisini desteklemektedir.

Geçirilmiş boyun cerrahisi, malignite de teknik zorluklar nedeniyle riski arttırmaktadır (2). Cerrahi uygulanan hastanelerimizde yürütülmekte olan asistan eğitimi programlarınca vakaların asistan doktorların öğrenme sürecinde yapılmış olmasının postoperatif hipokalsemi gelişiminde etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Damar kapama cihazlarının klasik damar bağlama yöntemiyle karşılaştırıldığı meta analizler incelendiğinde, postoperatif hipokalsemi gelişim riski açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (15). Biz de bağlama ve enerji cihazı kullanılan vaka gruplarında postoperatif komplikasyon açısından bir farklılık saptamadık.

Hastaların demografik yapıları incelendiğinde, kadın cinsiyet risk faktörü olarak ortaya konulmuştur (10). Ancak çalışmamızda opere olan hastalarda kadın cinsiyet baskın olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Literatüre bakıldığında, çalışmaların perioperatif dönemde bakılan PTH, vitamin D, kalsiyum-PTH ilişkisi üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir. Postoperatif birinci günde bakılan kalsiyum değerinin % 19-91 arasında değişen sensitivitesi mevcuttur. Preoperatif kalsiyum değerine göre ani postoperatif düşüşler geçici hipokalsemi ile ilişkilendirilmiştir. Postoperatif dönemde ölçülen ardışık iki kalsiyum değerinde artış gözükmesi % 86-100 oranında geçici hipokalsemiyi dışlamaktadır (4).

Bu nedenle çalışmalarda preoperatif dönemde bakılan Vitamin D, PTH değerleri önem kazanmıştır. Erbil ve arkadaşları postoperatif dönemde hipokalsemi gelişme risklerini inceledikleri çalışmalarında, preoperatif düşük düzeyde ölçülen Vitamin D3 değerini ve ileri yaşı hipokalsemi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır ve bu hasta grubunda erken kalsiyum veya vitamin D desteği önermişlerdir (5).

Yine, Kim Woong ve arkadaşları tiroid kanseri tanısı alan ve BTT ve modifiye radikal boyun diseksiyonu uygulanan hastalarda preoperatif düşük ölçülen vitamin D değerini postoperatif hipokalsemi riski açısından anlamlı bulmuşlar ve preoperatif dönemde oral vitamin D desteği önermişlerdir (16). Bununla birlikte Lee ve arkadaşları benzer bir çalışmada preoperatif vitamin D değerini anlamlı bulmamışlardır (17).

Perioperatif PTH değerinin postoperatif hipokalsemi gelişmesine etkisi incelenmiştir. PTH'nin yarı ömrünün 1-4 dakika olması nedeniyle, son çalışmalarda intraoperatif olarak tiroidektomiden on dakika sonradan başlayarak ilk bir kaç saat içindeki ölçümler hipokalsemiyi yüksek oranda tespit edebilmiştir (4). Böylece hangi hastaların yakın takip gerektirdiği, erken tedavi gereksinimi ve erken taburculuk seçeneği ortaya çıkmıştır (7). Yapılan başka bir çalışmada, postoperatif birinci günde ölçülen PTH değerinin 7 ng/L altında olması kalıcı hipoparatiroidi ve hipokalsemiyi % 100 sensitivite ve % 70 spesifite ile öngörebilmiştir. Bununla birlikte postoperatif hipokalsemi oluşan bazı hastaların PTH değerleri normal bulunabilmektedir. Bu nedenle PTH ve kalsiyum değerinin birlikte değerlendirilmesinin doğruluk oranını arttırdığı gösterilmiştir (18). Çalışmamızda hipokalsemi gelişen 58 hastada 7 mg/dL kalsiyum değeri referans alındığında postoperatif 1. günde bakılan kalsiyum değeri 7 mg/dL ise % 100 sensitivite, % 96 spesifite, % 80 pozitif prediktif değer ve % 100 negatif prediktif değer ile kalıcı hipokalsemi gelişmekte idi.

SONUÇ

Çalışmamızda, malignite varlığı ve bilateral total tiroidektomi uygulanmasının postoperatif hipokalsemiyi anlamlı olarak etkilediği saptanmıştır. Bu durum, dikkatli ve hassas cerrahi tekniğin önemini vurgulamaktadır.

Riskli hastaların önceden belirlenmesi hastanın postoperatif dönemde takip, tedavi gereksinimlerini belirleyecek ve morbidite oranlarını azaltacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Pattou F, Combemale F, Fabre S, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1998 Jul;22(7):718-24.
- 2- Abboud B, Sargi Z, Akkam M, et al. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *J Am Coll Surg* 2002; 195 (4): 456-61.
- 3- Demeester-Mirkine N, Hooghe L, Van Geertruyden J, et al. Hypocalcemia after thyroidectomy *Arch Surg* 1992;127 (7):854-8.
- 4- Aggeli C, Zografos GN, Nixon Aet al. Postoperative hypoparathyroidism after thyroid surgery. Preservation of the parathyroid glands. The role of postoperative parathormone measurement as a predictor of hypocalcaemia. *Hellenic Journal of Surgery* 2015;87(1):106-110
- 5- Erbil Y, Barbaros U, Temel B, et al. The impact of age, vitamin D(3) level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. *Am J Surg* 2009 Apr;197(4):439-46.
- 6- Lee GH, Ku YH, Kim HI, et al. Vitamin D level is not a predictor of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2015;400(5):617-22.
- 7- Lee DR, Hinson AM, Siegel ER, et al. Comparison of Intraoperative versus Postoperative Parathyroid Hormone Levels to Predict Hypocalcemia Earlier after Total Thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;153(3):343-9.
- 8- Praženica P, O'Keefe L, Holý R. Dissection and identification of parathyroid glands during thyroidectomy: association with hypocalcemia. *Head Neck* 2015; 37(3):393-9
- 9- Albuja-Cruz MB, Pozdeyev N, Robbins S, et al. A "safe and effective" protocol for management of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Am J Surg* 2015;210(6):1162-9.
- 10- Schlottmann F, Arbulú AL, Sadava EE, et al. Algorithm for early discharge after total thyroidectomy using PTH to predict hypocalcemia: prospective study. *Langenbecks Arch Surg* 2015;400 (7):831-6.

- 11- Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, et al. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg* 2015;102 (4): 359-67.
- 12- Ozkardes AB, Kahramanca S, Ozgehan G, et al. Risk Factors for postoperative hypocalcemia after thyroidectomy. *Chirurgia* 2015; 28:217-20
- 13- Pesce CE, Shiue Z, Tsai HL, et al. Postoperative hypocalcemia after thyroidectomy for Graves' disease. *Thyroid* 2010; 20 (11): 1279-83.
- 14- Oltmann SC, Brekke AV, Schneider DF, et al. Preventing postoperative hypocalcemia in patients with Graves disease: a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2015;22 (3):952-8.
- 15- Antakia R, Edafe O, Uttley L, et al. Effectiveness of preventative and other surgical measures on hypocalcemia following bilateral thyroid surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2015;25(1):95-106.
- 16- Kim WW, Chung SH, Ban EJ, et al. Is Preoperative Vitamin D Deficiency a Risk Factor for Postoperative Symptomatic Hypocalcemia in Thyroid Cancer Patients Undergoing Total Thyroidectomy Plus Central Compartment Neck Dissection? *Thyroid* 2015;25(8):911-8.
- 17- Lee GH, Ku YH, Kim HI, et al. Vitamin D level is not a predictor of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400 (5): 617-22.
- 18- Raffaelli M, De Crea C, D'Amato G, et al. Post-thyroidectomy hypocalcemia is related to parathyroid dysfunction even in patients with normal parathyroid hormone concentrations early after surgery. *Surgery* 2016; 159 (1):78-85.

Bir Üniversite Hastanesinde Çalışan Hekimlerde Kas İskelet Sistemi Problemleri ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

EVALUATION OF MUSCULOSKELETAL PROBLEMS AND QUALITY OF LIFE IN PHYSICIANS WHO WORK IN A UNIVERSITY HOSPITAL

Banu DİLEK¹, Fatih KORKMAZ², Gizem BAŞ², Bilgesu DENİZ², Nurdan YILMAZ², Seher DOĞAN², Duran ADA³, Gül ERGÖR³, Elif AKALIN¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dönem 3 Öğrenci, İzmir

³ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı hastanemizde çalışan hekimlerde kas iskelet sistemi (KİS) problemleri ve yaşam kalitesini değerlendirmektir.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmada 120 hekime ulaşıldı. KİS problemleri 30 sorudan oluşan bir anket formu ile, yaşam kalitesi ise Nottingham Sağlık Profili (NSP) ile değerlendirildi. KİS problemlerine yönelik hazırlanan ankette katılımcıların demografik özellikleri, alışkanlıkları, KİS hastalığının varlığı ve lokalizasyonu, ağrı şiddet ve süresi, kronik hastalıkları, travma öyküsü, çalışma koşulları ve psikolojik stres düzeyleri sorgulandı.

Bulgular: Katılımcıların 76'sı asistan, 36'sı öğretim üyesi ve 8'i uzman hekimdi. %47.5 (57)' inde KİS problemi vardı ve bu problemler en fazla asistan hekimlerdeydi (30). Bu problemlerin lokalizasyonu ağırlıklı olarak boyun %10 (12) ve bel %11.7 (14) deydi. Psikolojik stres düzeyi en fazla asistan hekimlerde saptandı. KİS problemi olan hekimlerle olmayanlar kıyaslandığında KİS problemi olan hekimlerin NSP alt parametrelerinden ağrı, fiziksel aktivite, emosyonel durum puanları, yaş ortalaması ve hizmet yılı anlamlı olarak daha yüksekti. Lojistik regresyon analizinde KİS probleminin oluşmasında yaş, ergonomi ve stres düzeyi en etkili faktörler olarak saptandı.

Tartışma ve Sonuç: KİS problemi olan hekimlerde yaşam kalitesi bozulurken ve yaş, ergonomik koşullar, psikolojik stres düzeyi KİS problemi gelişmesinde en etkili faktörlerdir.

Anahtar Kelimeler: Kas iskelet sistemi problemi, hekim, yaşam kalitesi, ergonomi

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to evaluate the relationship between musculoskeletal system problems and quality of life in physicians at our hospital.

Methods: 120 physicians were enrolled the study. Musculoskeletal problems were evaluated a questionnaire consisting of 30 questions and quality of life (QoL) was evaluated by Nottingham Health Profile (NHP). The demographic characteristics of the participants and in the questionnaire musculoskeletal problems, habits, presence and localization of musculoskeletal disease, pain intensity and duration, chronic diseases, history of trauma, working conditions and psychological stress levels have been questioned.

Banu DİLEK

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD

İZMİR

Results: 76 assistants, 36 lecturers and 8 specialist were enrolled. 47,5% (57) participants had musculoskeletal problems which more affect assistants (30).

Localizations were neck (12,10%) and back respectively (14, 11,7%). Psychological stress levels were found in most physician assistants. When the comparison of physicians with musculoskeletal system problems and without musculoskeletal system problems, mean of age, working year, NSP subparameters in pain, physical activity and emotional condition were significantly in physicians with musculoskeletal problems. In logistic regression analysis; age, ergonomics, level of psychological stress were found the most effective factors.

Discussion and Conclusion: It is shown that, musculoskeletal system problems were found quite common in physicians in this study. Existence of musculoskeletal system problems has been shown to be associated with ergonomics, age, pain and psychological stress levels.

Keywords: Musculoskeletal problems, physician, quality of life, ergonomics

İşe bağlı hastalıklar içinde en sık kas-iskelet sistemi hastalıkları görülür. Tüm işe bağlı hastalık yeni olgularının %50'sini işe bağlı kas iskelet sistemi hastalıkları (İKİH) oluşturmaktadır (1). Avrupa'da her dört çalışandan biri sırt (%24,7) ve kas ağrısından (%22,8) yakınmaktadır (2). İKİH'nin önemi çalışanların algısında da görülmektedir. İngiltere'de çalışanların %85'i hastalık ve yaralanma riskinin en fazla kas iskelet sisteminde olduğunu düşünmektedir (3). Çalışanların %74'ü de İKİH ile yakın ilişkisi bilinen stresi önemli bir risk olarak bildirmektedir. Sık ve gittikçe artan seviyede görülmesi ile çalışanların bu konudaki farkındalıkları dikkatleri İKİH üzerine çekmektedir. Sık görülmesine karşın İKİH; etyolojilerinin multifaktöriyel olması, neden sonuç ilişkisinin kolay gösterilememesi ve işe bağlı etkilenimin gözden kaçabilmesi, iş dışı nedenlerle de oluşabilmesi (hobi, spor aktiviteleri vb) nedenleriyle kolayca saptanamaz (4).

İKİH; yüksek tanı ve tedavi harcamalarına, iş günü kaybı ve sigorta tazminat ödemelerine yol açar (5). Son çalışmalar bel, boyun ve omuzdaki kas iskelet sistemi hastalıklarında, işteki fiziksel ve psikososyal faktörlerin önemli rolü olduğunu göstermektedir (5,6). Bu hastalıklar tendon, ligaman, kas, eklem, sinir ve intervertebral disklerin tekrarlayıcı mikrotravmalara bağlı yavaş gelişen kronik bozuklukları kişinin fiziksel kapasitesi ile işin gereklilikleri örtüşmediği zaman ortaya çıkar. Ağrı, rahatsızlık hissi, kas gücü, dayanıklılık ve fleksibilitede azalma yaratabilir. İKİH problemleri hekime başvurularda 3. sırada yer almaktadır (3). Böylesine sık görülen bir durum olduğundan birçok çalışan grubunu

ilgilendirmektedir. Literatürde az sayıda çalışmada hekimler arasında da İKİH oldukça sık olarak bildirilmektedir (8,9). Bu çalışmanın amacı hastanemizde hekimlerde kas iskelet sistemi problemleri ve yaşam kalitesi ile ilişkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya etik kurul onayı alındıktan sonra Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde çalışan hekimlerin çalışmaya alınması planlandı. Hekimlerde İKİH sıklığı bilinmediğinden %50 prevalans alınarak %5 hata ile %95 güven aralığında dahili, cerrahi ve temel birimler olmak üzere tabakalı örneklem yöntemi ile 292 kişiye ulaşılabildiği hesaplandı. Evren büyüklüğü 1200 hekimdi. Ulaşılan hekim sayısı araştırma süresi nedeniyle 120 (% 41) oldu. Çalışmada 30 sorudan oluşan kas iskelet sistemi problemlerini değerlendiren bir anket formu kullanıldı. Kas iskelet sistemi problemlerine yönelik hazırlanan ankette katılımcıların demografik özellikleri, alışkanlıkları, kas iskelet sisteminin varlığı ve lokalizasyonu, ağrı şiddet ve süresi, kronik hastalıkları, travma öyküsü, haftada en az 3 gün süreyle egzersiz alışkanlığı ve çalışma koşullarının ergonomik olarak uygun olup olmadığı hekim beyanına bağlı olarak sorgulandı. Psikolojik stres düzeyleri Vizüel analog skala (VAS 0-10 cm) ile değerlendirildi. Yaşam kalitesi ise Türkçe güvenilirlik ve geçerliliği Küçükdeveci ve ark. tarafından yapılmış olan Nottingham Sağlık Profili (NSP) ile değerlendirildi. NSP hasta tarafından algılanan emosyonel, sosyal ve fiziksel sağlık problemlerini değerlendiren bir ölçektir. Enerji, ağrı, fiziksel hareketlilik, uyku, emosyonel reaksiyonlar ve sosyal izolasyondan

oluşan altı kategoride cevapları evet/ hayır şeklinde 38 sorudan oluşur. Ankette o anki yakınmalar sorgulanır. Belli alanlara verilen pozitif cevaplar şiddeti değerlendirmede kullanılır. Skor 0-100 arasında değişmektedir. Skorun yüksek olması hastanın daha fazla sıkıntı yaşadığı anlamına gelmektedir (10).

Çözümlemede tanımlayıcı bulgular sayımla belirtilen değişkenler için sayı ve yüzdelerle, ölçümle belirtilen değişkenler için ortalama ve ortanca ile belirtilmiştir. Normal dağılıma uygunluk değerlendirilmesi için kolmogorov smirnov testi uygulanmıştır. Bağımsız değişkenlerin (cinsiyet, çalışılan alan, statü, sigara, alkol kullanımı, egzersiz yapma, kronik hastalık varlığı, travma öyküsü, yeterli dinlenme, ergonomik uygunluk ve statik postürde çalışma), bağımlı değişkenle (kas iskelet sistemi problemi varlığı) ilişkisini değerlendirmede ki-kare testi, ölçümle belirtilen değişkenler için (yaş, VKİ, hizmet yılı, haftalık çalışma saati, psikolojik stres şiddeti, NSP alt parametreleri) Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Çoklu çözümleme için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Çözümleme için SPSS 15.0 paket programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 120 (57 kadın, 63 erkek) hekimin yaş ortalaması 34,28±10.28 yılıdır. Katılımcıların %63,3 (76)'sı asistan, %30,0 (36)'sı öğretim üyesi ve %6,7 (8)'si ise uzmandır. Çalışmaya katılan hekimlerin %47,5'inde kas iskelet sistemi problemi vardı. Bu problemlerin lokalizasyonunun dağılımı boyun ağrısı %10,0 (12), bel ağrısı %11,7 (14), bacak ağrısı %3,3 (4), el bileği ağrısı %3,3 (4), ayak bileği ağrısı %2,5 (3), kalça ağrısı %3,3 (4), dirsek ağrısı %0,8 (1), omuz ağrısı %5,0 (6), sırt ağrısı %1,7 (2) şeklindeydi. Bu hastaların %45,6'sı tedavi almıştı. Ağrı düzeyleri VAS a göre 1,39±0,2 hafif düzeyde, ağrı süresi 2,74±0,65 ay olarak bulundu. Kas iskelet sistemi problemi olan hekimlerle olmayanlar arasında karşılaştırma yapıldığında kas iskelet sistemi problemi olan hekimlerin yaş ortalaması anlamlı olarak daha fazla, hizmet yılı daha uzun bulundu ($p<0,05$). (Tablo I). Kas iskelet sistemi problemi olan hekimlerde NSP alt parametrelerinden ağrı, fiziksel aktivite ve emosyonel durum kas iskelet sistemi problemi olmayanlara göre anlamlı olarak daha kötü

bulundu (Tablo II). Asistan hekimler ile uzman ve öğretim üyesi olan hekimler karşılaştırıldığında asistan hekimlerin haftalık çalışma saati daha uzun, psikolojik stres düzeyi daha yüksek ve yaşam kalitesi fiziksel alt parametresinde bozulma belirgindi (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,01$, $p=0,02$). Lojistik regresyon analizinde yaş, egzersiz yapma, sigara içimi, psikolojik stres düzeyi, ergonomik uygunluk, statik postürde çalışma ve dinlenme süresi geriye doğru eleme yöntemi ile değerlendirildiğinde son modelde yaş, ergonomik uygunluk, psikolojik stres düzeyi kas iskelet sistemi problemi gelişmesinde en etkili faktörler olarak saptandı ($p<0,05$) (Tablo III).

TARTIŞMA

Çalışmamız, hastanemizde görev yapan hekimlerde çalışma koşullarına ve mesleklerine bağlı olarak ortaya çıkan kas- iskelet sistemi problemlerini incelemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma sonunda kas iskelet sistemi problemlerinin hekimlerde oldukça sık rastlanan bir sorun olduğu, yaşam kalitesinde bozulmaya neden olduğu ve ayrıca kas iskelet sistemi probleminin varlığının yaş, ergonomik koşullar, psikolojik stres düzeyi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Hekimler çalışma koşulları nedeniyle risk grubu olarak görülmektedir. Bu grupta İKİH görülme oranları bölgelere göre; bel ağrısı %33-68, el ağrısı %8-33, boyun ağrısı %9-28 ve omuz ağrısı %17 olarak bildirilmiştir (11). Çalışmamızda problemlerin benzer şeklide daha sık bel bölgesinde olduğu, bunu sırasıyla boyun, el ve el bileği, ayak ve omuz bölgesinin takip ettiği belirlenmiştir. Çalışma sırasındaki uygun olmayan postural adaptasyonlar, ağır çalışma koşulları, iş alışkanlıkları ve ergonomik olmayan düzenlemeler mesleki problemleri ortaya çıkarmaktadır. Uzun süreli izometrik kontraksiyonlar kaslara binen stres miktarını artırmaktadır. Çalışmamızda uzun süre aynı pozisyonda kalarak hasta tedavisi ile uğraşan grupta diğer gruplara oranla daha fazla mesleki rahatsızlıklara rastlanmıştır. Çalışma sırasında belli bir postürün uzun süre devam ettirilmesi, stabilize ve manipüle edici kuvvetlere bağlıdır. Çalışırken bu postürün sürekliliği için oluşan statik kas yüklenmesi, yorgunluğa ve kas gücünün azalmasına

Tablo I: Kas iskelet sistemi problemi olan hekimler ile kas iskelet sistemi problemi olmayan hekimlerin karşılaştırılması

Özellik	Kas iskelet sistemi problemi olanlar (n=57)	Kas iskelet sistemi problemi olmayanlar (n=63)	p
Yaş	36,52±10,0	32,25± 10,19	0,005*
Cinsiyet			
Erkek	27(%42,9)	36(%57,1)	0,36
Kadın	30(%52,6)	27(%42,4)	
VKI (kg/m ²)	25,15±4,29	24,95 ± 4,15	0,83
Alan			
Temel Bilimler	14 (%51,9)	13 (%48,1)	0,43
Dahili Bilimler	26 (%41,9)	36 (%58,1)	
Cerrahi Bilimler	17 (%54,8)	14 (%45,2)	
Statü			
Asistan ve Uzman Öğretim Üyesi	35 (% 41,6) 22 (% 61,1)	49 (%58,4) 14(% 38,9)	0,05
Hizmet yılı	12,07±9,92	7,76± 9,56	0,03*
Haftalık çalışma saati	50,0±40,0	61,06 ±23,45	0,57
Sigara kullanımı var/yok	11(%35,5)/46(%51,7)	20(%64,5)/43(%48,3)	0,05
Alkol kullanımı var/yok	22 (%46,8) /35 (%47,9)	25 (%53,2)/38 (%52,1)	0,9
Egzersiz var/yok	25 (%47,2)/32(%47,8)	28(%52,8)/35(%52,2)	1,00
Travma öyküsü var/yok	19 (%45,2) / 38(%48,7)	23 (%54,7)/40 (%51,3)	0,85
Kronik hastalık var/yok	12 (% 63,2) / 45(% 44,6)	7 (%36,8) / 56 (%55,4)	0,13
Çalışma sırasında dinlenebilme şansı ; var/ yok	28 (%48,3)/29(%46,8)	30(%51,7)/33 (%53,2)	0,86
Çalışma ortamının ergonomik uygunluğu; var/yok	18(%36,7)/39(%54,9)	31(%63,3)/ 32(%45,1)	0,05
Statik postur var/yok	36 (%53,7)/21(%39,6)	31 (%46,3)/32 (%60,4)	0,12
Psikolojik stres düzeyi (VAS 0-10 cm)	6,24±2,31	5,31± 2,91	0,07

*p<0.05

Tablo II. Kas iskelet sistemi problemleri ve yaşam kalitesi ilişkisi

NSP Alt Parametreleri	KİS problemi olanlar (n=57)	KİS problemi olmayanlar (n=63)	p
NSP ağrı	16,03±19,08	0,70 ±2,45	<0,001*
NSP fiziksel aktivite	4,54±7,22	1,44±4,30	0,008*
NSP yorgunluk	11,67±25,0	8,01±20,41	0,40
NSP uyku	11,23±19,91	5,87±14,25	0,14
NSP sosyal izolasyon	4,79±15,90	2,14±9,37	0,39
NSP emosyonel durum	8,65±15,86	3,29±8,43	0,03*

*p<0,05 , NSP: Nottingham Sağlık Profili

Tablo III. Kas İskelet Sistemi Problemleri ile İlişkili Bağımsız Risk Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

Değişkenler	b	p	Odds ratio	%95 güven aralığı
Yaş	0,97	<0,001*	1,10	1,04- 1,16
Ergonomik Uygunluk	-1,10	0,044*	0,33	0,11- 1,00
Psikolojik Stres Düzeyi	0,20	0,045*	1,22	1,00—1,49

neden olmaktadır. Postür kişinin mekanik yeterliliği ve fizyolojik fonksiyonları ile doğrudan ilişkilidir. Klinik gözlemler, belde oluşan erken dejeneratif değişikliklerin nedeninin hatalı hareketler sonucu oluşan kompresyon, bükme ve parçalama streslerinden kaynaklandığını göstermektedir (12). Çalışmamızda İKİH görülen hekimlerde ergonomik olarak uygun şartlarda çalışmaları ve psikolojik stres düzeylerindeki yükseklik nedeniyle kas iskelet sistemi problemlerinin daha fazla geliştiği düşünülmüştür. Ancak ergonomik uygunluk şartları risk analizine göre yapılmayıp, hekimlerin beyanına göre değerlendirildiğinden net bir şey söylenemez.

En fazla İKİH olan hekimler, genel cerrahlardır. Meslek hayatında çalışma süresi de meslekle ilgili olan yaralanmaların artmasında etkilidir. Bunun nedeni cerrahların uzun süre ayakta kalarak cerrahi operasyonları yapmalarından yada laporoskopi gibi yeni tekniklerin kullanılmasından kaynaklanabilir. Yine yapılan bir çalışmada cerrahların oldukça büyük kısmında İKİH saptanmış ve özellikle %82 oranında boyun tutulumu ön planda bildirilmiştir ve fiziksel ve psikososyal faktörlerin bu durumla ilişkili olduğu saptanmıştır (7).

Çalışmamızda yaş risk faktörü olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda yaşlı çalışanlarda kas kütlesinin az olması, yapılan görev aynı olmasına rağmen gençlere göre yaşlılarda daha fazla internal kuvvetlere neden olduğu ve yumuşak doku zedelenmesinin daha fazla geliştiği saptanmıştır (13).

Mesleki ağrıların ortalama %37'si mesleki risk etkenlerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Kas ve iskelet sisteminde meydana gelen bu ağrılar hayati risk oluşturmasa da, görülme sıklığı ve hastalık yükü anlamında toplumda ciddi bir oran teşkil etmektedir. Tedavi hizmetinin sunulmasında insan faktörü her zaman ön plandadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün sağlık tanımlamasına göre sağlık hizmeti verenlerin fiziksel ve ruhsal yönden sağlıklı olmaları gereklidir. Hekimlerin ve diğer çalışanların psikolojik yönden rahat ve işlerine karşı istekli olmaları etkili hizmet sunumu için önemli bir unsurdur (14). Bu nedenle hekimlerin yaptıkları işten memnuniyet sağlamaları için bu durumu olumsuz

etkileyebilecek etkenlerin belirlenmesi ve bu etkenlerin ortadan kaldırılması önemlidir. İş tatmini hastane çalışanlarının iş verimliliklerini ve dolayısıyla yaşam kalitelerini olumlu veya olumsuz yönde etkilemektedir (15). Çalışmamızda kas iskelet sistemi ile ilgili problemi olanların yaşam kalitesinde bozulma olduğu saptanmıştır ve bu problemlerin iş verimini etkileyeceğinin düşünmekteyiz.

Sağlık bakım alanı, hem yoğun stres yaşayan bireylere hizmet verilmesi hem de çalışan personelin stres yaşantıları ile çok sık karşılaşması nedeniyle, diğer iş ortamlarından daha fazla iş stresinin yaşandığı bir ortam olarak değerlendirilmektedir. Sağlık çalışanı hizmetini sunarken, çok farklı düzeyde sağlık sorunu yaşayan hasta ve hasta yakını ile karşılaşmaktadır. Bireyin sağlığının tehdit altında olduğu, belirsizlik ve bilinmezlik nedeniyle yoğun stresin yaşandığı bu durumlar hasta birey kadar sağlık çalışanlarını da etkilemektedir (16). Psikolojik olarak stres düzeyi yüksek grup çalışmamızda asistan hekimlerdi. Genel olarak kas iskelet sistemi probleminin varlığı ile stres düzeyi arasında yakın ilişki vardı. Bu durum asistan hekimlerin sayısının fazla olması ve haftalık daha uzun çalışma süresi harcamaları ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Öncelikle örneklem sayısı azdı ve araştırma süresince yeterince hekime ulaşamadı. Bir diğer kısıtlılığımız kas iskelet problemlerinin ve ergonomik koşulların değerlendirilmesinde belli bir ölçek ya da risk analizi yapılmadan kişilerin kendi beyanı hekim oldukları için dikkate alınmıştır. Yeterince örneklem büyüklüğü olan daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak uzun süre aynı pozisyonda kalarak çalışmak ve aynı aktiviteleri tekrarlamak zorunda kalan hekimlerde İKİH'i en aza indirmek için, iş yerlerinde ergonomik düzenlemeler yapılmalıdır. Ayrıca çalışan kişilerin düzgün vücut mekaniğini koruyabilmeleri ve kas-iskelet sistemine binen olumsuz yükleri azaltabilmeleri için mesleki risk faktörlerinin hekimlerde önceden belirlenmesi, hekimlerin bu konuda bilinçlendirilmesi ve koruyucu rehabilitasyon

programlarının planlanmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Smith DR, Wei N, Zhang YJ, Wang RS. Musculoskeletal complaints and psychosocial risk factors among physicians in mainland China. *Int J Indus Ergon* 2006;36:599-603.
2. Schüldt K, Ekholm J, Harms-Ringdahl K, Németh G, Arborelius UP. Effects of arm support or suspension on neck and shoulder muscle activity during sedantary work. *Scand J Rehabil Med* 1987;19(2): 77-84
3. Aarås A, Westgaard RH, Strandén E. Postural angles as an indicator of postural load and muscular injury in occupational work situations. *Ergonomics* 1988;31(6):915-933.
4. Kayıhan H ve ark. Büro çalışanlarında çalışma şartlarına bağlı ergonomik risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *İstanbul M.P.M. Yayınları*, 1995;No: 570:369-375.
5. Hengel KM, Visser B, Sluiter JK. The prevalence and incidence of musculoskeletal symptoms among hospital physicians: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health* 2011;84:115-119.
6. Carlton. RS. The effects of body mechanics instruction on work performance. *The American Journal of Occupational Therapy* 1987; 41(1):16-20.
7. Grace P. Y. Szeto Æ Pei Ho Æ Albert C. W. Ting Æ, Jensen T. C. Poon Æ Stephen W. K. Cheng Æ Raymond C. C. Tsang. Work-related Musculoskeletal Symptoms in Surgeons. *J Occup Rehabil* 2009;19:175-184.
8. Holder NI, Clark JM, DiBlasio JM, DiBlasio JM, Hughes CL, Schrupf JW, Harding L, Shepard KF: Cause, prevalence, and response to occupational musculoskeletal injuries reported by physical therapists and physical therapist assistants. *Phys Ther* 1999;79:642-652.
9. Evanoff BA, Bohr PC, Wolf LD. Effects of a participatory ergonomics team among hospital orderlies. *Am J Ind Med* 1999;35(4):358-365.
10. Küçükdeveci AA, McKenna SP, Kutlay S, Gursel Y, Whalley D, Arasil T. The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. *Int J Rehabil Res* 2000;23: 31-8.
11. Büker N, Aslan E, Altuğ F, Cavlak U. An Analysis Study of Musculoskeletal Problems in Medical Doctors. *Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2006;10:163-170.
12. Herman H. Postural and motor strain at video display terminal. *Advances in Applied Ergonomics*. Özkok AF. Solvendy G (Ed). USA Publishing Proceedings of the 1st International Conference on Applied Ergonomics (ICAE'96). İstanbul. Turkey. 1996; May 21-24: 221-226.
13. Başkurt F, Başkurt Z, Gelecek N. Prevalence of self-reported musculoskeletal symptoms in teachers. *Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2011;2:58-64.
14. WHO the world health report 2002: Reducing risks,promoting healthy life, World health organization. Geneva; 2002 P.12.
15. İnce S. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesinde Çalışanların İş Doyum Düzeyleri. *Bilim Uzmanlığı Tezi*. Hacettepe Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara; 2005; p.15
16. Bryant C, Fairbrother G, Fenton P. The Relative Influence of Personal and Workplace Descriptors on Stress. *British Journal of Nursing* 2000;9(13): 876-880.

Yüzde Gelişen Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü Olgusu

MALIGNANT PERIPHERAL NERVE SHEATH TUMOUR WITH FACIAL INVOLVEMENT

Heval Selman ÖZKAN¹, Saime İRKÖREN¹, Hüray KARACA¹, Canten TATAROĞLU²

¹ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Aydın

² Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Aydın

ÖZ

Malign periferik sinir kılıfı tümörleri, iğsi hücreli agresif tümörler olup, yumuşak doku sarkomlarının %10'luk kısmını oluştururlar. Yüz tutulumu nadir olup, tümörler sıklıkla ekstremiteler ve gövdede görülür. 75 yaşında erkek hasta sol yanak bölgesinde hızlı büyüyen kitle şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Malign periferik sinir kılıfı tümörü tanısı konan hastaya geniş eksizyon ve serbest radial ön kol flebi ile rekonstrüksiyon uygulandı. İleri yaş hastalarda baş boyun kitlelerinin ayırıcı tanısında malign periferik sinir kılıfı tümörleri düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Malign periferik sinir kılıfı tümörü, baş boyun kitleleri, serbest flep

ABSTRACT

Malignant peripheral nerve sheath tumours are aggressive, spindle cell sarcomas which constitute 10% of all soft tissue sarcomas. Head and neck involvement is rare compared with extremity and axial involvement. 75 years old male patients referred to our clinic with a fast growing mass located in the left malar region. Malignant peripheral nerve sheath tumour diagnosis was established and wide excision and reconstruction with free radial forearm flap was performed. In elderly patients with head and neck masses malignant peripheral nerve sheath tumours must be kept in mind in differential diagnosis.

Keywords: Malignant peripheral nerve sheath tumour, head and neck masses, free flap

Heval Selman ÖZKAN

Adnan Menderes Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD

AYDIN

Malign periferik sinir kılıfı tümörleri(MPSKT) yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %10'unu oluşturmakta ve periferik sinir hücrelerinden özellikle nöral krest orijinli schwann hücrelerinden kaynak almaktadır. MPSKT'lerinin %40-60'i nörofibromatozis tip 1'den (NF 1) meydana gelmektedir (1). Genel popülasyondaki insidans(%0,0001) ile karşılaştırıldığında NF 1 hastalarında MPSKT'nin tahmini insidansı %2-5'tir (2).

MPSKT'leri vücudun mediasten ve periton dahil olmak üzere her yerinde görülebilirler. Özellikle büyük sinir gövdeleri ile yakın ilişkili olarak görülür ve ekstremiteler gövde birleşimlerinde daha sık tanımlanmıştır. Baş boyun tutulumu nadir olmakla beraber sıklıkla NF 1 ilişkili olgularda görülmektedir. Tümörün büyüklüğü ve lokalizasyonu, cerrahi rezeksiyonun genişliği ve NF 1'in varlığı MPSKT'nün kötü prognostik kriterleridir (3). MPSKT'leri lokal rekürrens ve uzak metastaz riski yüksek

olan malign lezyonlardır. Toplam 5 yıllık sağ kalım süresi%50'nin altındadır. MPSKT'nin esas tedavisi radikal ve komplet cerrahi eksizyonla beraber adjuvan radyoterapi yada kemoterapidir (4). Kliniğimizde tedavi edilen, eksizyon ve serbest radial ön kol flebi ile onarım yapılmış bir olgu literatüre katkı sağlamak amacıyla sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

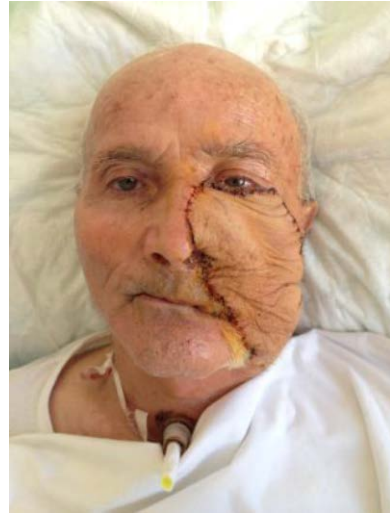
Sağ yanak, infraorbital ve bukkal bölgeyi kaplayan kitlesi mevcut yetmiş beş yaşında erkek hasta, sık kanama, yutma ve konuşma zorluğu şikayetleri ile başvurdu. Hastaya yaklaşık 3 ay önce dış merkezde yanak bölgesindeki kitlenin eksizyonu yapılmış ve patoloji sonucu fibroplazi olarak değerlendirilmiştir. Fizik muayenede, sağ yanak, bukkal ve infraorbital bölgeyi dolduran tüm bukkal mukozayı erode eden ve retromalar trigona kadar uzanım gösteren dev kitle mevcuttu (Şekil 1). Yapılan radyolojik inceleme ve fizik muayene ile uzak metastaz bulgusu saptanmadı. Hastadan alınan biyopsi sonuçları ve daha önceki operasyon preparatlarının değerlendirilmesi ile MPSKT tanısı konuldu. Hastaya trakeostomi sonrası geniş eksizyon ve serbest radial ön kol flebi ile rekonstrüksiyon operasyonu planlandı. Ön kol flebi kendi üzerine katlanarak oral mukoza ve cilt onarımı gerçekleştirildi (Şekil 2, 3). Post op dönemde flebe bağlı komplikasyon ve fistül oluşumu izlenmedi. Hasta taburculuğunu takiben izlemlerinde intrakranial kanama nedeni ile kaybedildi.



Şekil 1: Tüm yanak cilt ve mukozasına yayılmış kitlenin görünümü



Şekil 2: Operasyon sırasında eksizyon sonrası görünüm



Şekil 3: Post op 15. günde serbest radial ön kol flebi ile onarım sonrası görünüm.

TARTIŞMA

MPSKT'leri ektomezenkimal kökenli yumuşak doku sarkomlarının bir varyantı olup nadir karşılaşılan tümörlerdir. Bu tümörler periferik sinir kılıfından veya periferik sinir liflerinin dallarından gelişir. Erişkinlerde spontan olarak gelişebilmesine rağmen %5-%42 arası olguda NF 1 ile ilişkili bulunmuştur. Bu tümörlerin teşhisinde makroskopik, patolojik ve immunohistokimyasal çalışmaların kombinasyonları kullanılmaktadır (5).

MPSKT'ler sıklıkla NF 1 ile ilişkilidir ve saldırgan yapıları nedeni ile önemli tedavi ve teşhis zorluklarına neden olmaktadır. NF 1 hastalarında ortalama %2-5 oranında kötü prognoz gösteren MPSKT'leri ile karşılaşmaktadır. Bu tümörlerin patogenezi komplike histopatolojileri nedeni ile net olarak ortaya konamamıştır ancak biallelik NF1 geni inaktivasyonunun tümör gelişimde kilit bir rol oynadığı düşünülmektedir (6). Etiyolojik nedenler arasında periferik sinir radyasyon maruziyetinin rol oynadığı literatürde belirtilmiştir ancak bizim hastamızda herhangi radyasyon maruziyeti hikayesi bulunmamaktaydı. Yine muayenede ve aile hikâyesinde NF1 sendromunun herhangi bulgusuna rastlanmadı (multiple nörofibromlar, cafe au lait lekeleri, konjenital anomaliler ve diğer tümörler vb). NF 1 bağımsız sporadik MPSKT olarak değerlendirilen hastaya tedavinin ana basamağı ve en önemli prognoz belirleyicisi olması nedeni ile geniş cerrahi eksizyon planlandı. Yanak bölgesinde mukoza da dahil edilerek gerçekleştirilen tam eksizyonu takiben tam kat defekt onarımı kendi üzerine katlanmış serbest radial ön kol flebi ile gerçekleştirildi. Post op dönemi sorunsuz olarak geçen hasta takipleri sırasında intrakraniyal kanama nedeni ile kaybedildi.

MPSKT'leri hücresele varyasyonları, mitotik sayıları ve tümör nekrozu göz önüne alınarak düşük veya yüksek grade olarak sınıflandırılabilir. 10 büyütme alanda 5 ve üzeri mitotik figür ve %50 üzerinde nekroz yüksek grade tümör belirteci olarak bildirilmiştir (7). Bizim olgumuz da bu kriterlere uyması nedeni ile yüksek grade tümör olarak değerlendirildi. Bu tümörler hücresele kaynakları ve diğer işi hücreli tümörlere olan benzerlikleri nedeni ile tanısal zorluk yaratmaktadır. Ayırıcı tanıda monofazik indiferansiye sarkomlar, sinoviyal liposarkomlar, fibrosarkomlar ve leiomyosarkomlar düşünülmelidir (8).

SONUÇ

İleri yaş hastalarda fasiyal bölgede malign kitlelerin ayırıcı tanısında MPSKT akılda tutulmalıdır. Agresif ve ilerleyici karakterde seyreden bu tümörün tedavisinde eksizyon ve lokal nüksleri önleme açısından radyoterapi kullanılabilir.

KAYNAKLAR:

1. Nikumbh DB, Suryawanshi KH, Dravid NV, Patil TB, Rokade CM. Giant Sporadic Low Grade Malignant Peripheral Nerve Sheath (MPNST) of Left Thigh. J Clin Diagn Res 2013;7:1155-8
2. Akhavan A, Moghimi M, Karimi-Zarchi M, Navabii H. Malignant peripheral nerve sheath tumour of cervix. BMJ Case Rep 2012;30 doi: 10.1136/bcr.02.2012.5864.
3. Pabiszczak M, Woźniak A, Wierzbicka M, Leszczyńska M, Szyfter W. Diagnostic difficulties in the laryngeal malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST). Otolaryngol Pol 2004;58: 1133-6
4. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. Cancer 1986;57:2006-21.
5. Sørensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A. Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms. N Engl J Med 1986;314:1010-5.
6. BS Ducatman, BW Scheithauer, DG Piepgras, HM Reiman. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. A Clinicopathologic Study of 120 Cases. Cancer 1986;57:2006-21.
7. Kim DH, Murovic JA, Tiel RL, Moes G, Kline DG, A series of 397 peripheral neural sheath tumors: 30-year experience at Louisiana State University Health Sciences Center. J Neurosurg 2005;102: 246.
8. Baehring JM, Betensky RA, Batchelor TT. Malignant peripheral nerve sheath tumor: the clinical spectrum and outcome of treatment. Neurology 2003;61: 696.

Progresif Seyreden Kardiyak Fibromalı Bir Olgu

A CASE WITH RAPIDLY PROGRESSIVE CARDIAC FIBROMA

Tülay DEMİRCAN¹, Özgür KIZILCA¹, Mustafa KIR¹, Baran UĞURLU², Nurettin ÜNAL¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Bilim Dalı, İzmir

ÖZ

Çocukluk döneminde kalp tümörleri oldukça nadir görülür. Bu tümörlerin yaklaşık %90'ı iyi huyludur ve en sık görülen primer iyi huylu tümörler rabdomiyomlardır. Fibroma, miksoma ve teratoma ise daha nadir görülen primer iyi huylu tümörlerdir. Bu yazıda yenidoğan döneminde yapılan ekokardiyografisinde kardiyak kitle saptanan bir olgu sunuldu. Kardiyak kitle 7 aylık izlem süresince belirgin olarak büyüdü. Hızlı ilerleme göstermesi ve sol ventrikül çıkım yoluna doğru uzanması nedeni kitle total olarak çıkartıldı. Dev kardiyak kitleye cerrahi sonrası fibroma tanısı konuldu. Kardiyak kitleler ventrikül giriş ve çıkış yolu darlığı, ritim bozukluğu ve hemodinamik bozukluk oluşturduğu zaman çıkartılmaları gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: kardiyak fibroma, cerrahi, yenidoğan, dev kitle, sol ventrikül

ABSTRACT

Cardiac tumours are rarely seen in childhood. Approximately 90% of these tumours are benign and the most common benign tumor is rhabdomyoma. Fibroma, teratoma and mixoma are the other causes of benign cardiac masses. In this case we presented a newborn in whom a cardiac mass was detected in echocardiographic examination. This cardiac mass grew significantly during the postnatal 7 months. Due to rapid progression and left ventricular outflow obstruction, the mass was excised. Histopathological examination confirmed the diagnosis of fibroma. Briefly, giant masses which cause permanent rhythm abnormalities, myocardial dysfunction and ventricular inflow or outflow obstruction should be removed surgically.

Keywords: cardiac fibroma, surgery, newborn, giant mass, left ventricul

Tülay DEMİRCAN

Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı
İZMİR

Çocuklarda kalp tümörleri oldukça nadir görülmektedir. Bu tümörlerin %90'ı iyi huyludur. Değişik serilerde sıklığı değişmekle birlikte %0,17, otopsi serilerinde %0,28 olarak ve intrauterin hayatta %0,14 olarak bildirilmektedir. İyi huylu tümörlerden en sık rabdomiyom (%80'i), miksoma, fibroma görülürken; kötü huylu tümörlerden en sık metastatik tümörler (lösemi, lenfoma...) görülmektedir. Sarkom (anjyosarkom, rabdomyosarkom ...) ve malign teratom gibi primer kötü

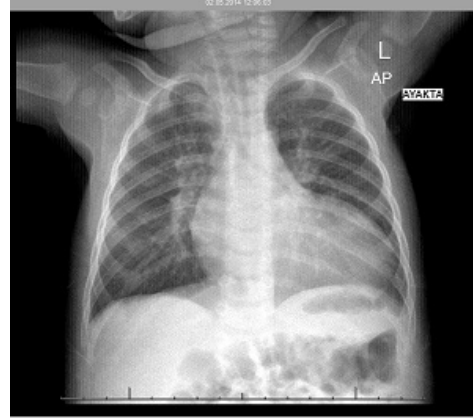
huylu kardiyak tümörler çok daha nadirdir (1-2). Primer iyi huylu tümörlerden olan fibromalar genellikle tek, sert, beyaz renkli, kapsülsüz intramural yerleşimlidir. Sıklıkla sol ventrikül serbest duvarı ve interventriküler septumdan köken alırlar (1-2). Rabdomiyomdan farklı olarak fibromalar tek sayıda olup kalsifik ve kistik dejenerasyon gösterebilirler (1). Elektrokardiyografi (EKG)'de dal blokları, atriyal-ventriküler büyüme, aks değişiklikleri, ST-T dalga değişiklikleri, tam A-V blok, ventriküler ve

supraventriküler taşikardiler görülebilir. Hemodinamik bozukluk ve yaşamı tehdit edici aritmi varlığında bu hastalar cerrahi verilmelidir (1,2,4,5).

Bu makalede yenidoğan döneminde üfürüm nedeni ile yapılan ekokardiyografisinde (EKO) kardiyak kitle tespit edilen, kitlesi 7 aylık izlem döneminde belirgin olarak büyüyen ve cerrahi uygulanan kardiyak fibromalı bir olgu sunuldu.

OLGU:

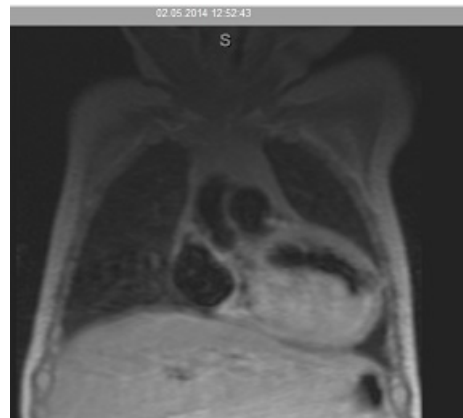
7 aylık kız olgu kardiyak kitle tanısı ile polikliniğimize başvurdu. 27 yaşında annenin 4. gebeliğinden sezeryan ile 36 haftalık doğan hastaya üfürüm duyulması üzerine yapılan ekokardiyografi (EKO)'de sol ventrikülde 3x4 cm boyutlarında homojen kitle saptandığı öğrenildi. Rabdomiyom düşünülerek; tuberoskleroz açısından batın ve kraniyal ultrasonografileri yapılmış ve normal saptanmış. Kardiyak manyetik rezonansda (MR) da sol ventrikül tabanında yaklaşık 2 cm'lik, sol ventrikül kavitesine doğru uzanım gösteren kitle görülmüş. İzleme alınan hastanın kitlesinde hızlı büyüme olması üzerine hastanemize başvurdu. 7 aylık takip süresince herhangi bir şikayeti olmamış. Beslenmesi iyi, kilo alımı düzenli ve emerken yorulması yok. Bilinen ek bir hastalık tariflenmiyor. Annenin gebelikte ilaç kullanımı, enfeksiyon öyküsü, radyasyona maruziyeti yok. Gebelik takipleri düzenli ve kalple ilgili bir sorundan bahsedilmemiş. Anne 32, baba 34 yaşında sağ sağlıklı, yaşayan 2 erkek ve bir kız kardeşi var bilinen hastalıkları yok. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, vücut ağırlığı 7 kg (14p), boy: 70 cm (80p), kalp hızı 90/dk, solunum sayısı 26/dk ve kan basıncı 95/51 mmHg idi. Kardiyak değerlendirmede sol 3-4. interkostal aralıkta daha belirgin duyulan 3. dereceden pansistolik üfürümü dışında diğer muayene bulguları normaldi. EKG'si normal ve telekardiyografisinde kardiyotorasik oranı 0,6 idi (Şekil 1). EKO'sunda sol ventrikülün hemen hemen tamamını dolduran, homojen, sınırları belirgin olmayan kitlesi (Şekil 2) ve 2. dereceden mitral yetersizliği mevcuttu. Kardiyak MR'da sol ventrikül apeksinden çıkım yoluna doğru ve intrakaviter uzanım gösteren ventrikül duvarı ile ayırımı net olarak yapılamayan, miyokard ile izointens, kitlesel lezyon görüldü (Şekil 3). Dış merkezde yapılan kardiyak



Şekil 1: Telekardiyografide kardiyomegali



Şekil 2: Transtorasik ekokardiyografide apikal dört boşluk kesitinde sol ventrikülün hemen hemen tamamını dolduran kitlenin görünümü



Şekil 3: Kardiyak manyetik rezonans incelemede koronal kesitte sol ventrikül içerisinde miyokard ile izointens sol ventrikül çıkım yoluna uzanım gösteren kitle görünümü

MR ile karşılaştırıldığında belirgin progresyon gösterdiği saptandı. Hastanın kitlesinin progresyon göstermesi ve ventrikül çıkım yoluna doğru ilerlemesi nedeni ile operasyon kararı alındı. Median sternotomi yoluyla aorta bikaval kanülasyon sonrası kardiyopulmoner bypass sağlandı. Sol ventrikülotomi yoluyla ventriküle yapışık yaklaşık boyutları 4x3 cm kadar olan solid karakterde etraf dokuya invazyon gösteren kitle (Şekil 4) kısmen miyokard dokusu ile eksize edildi. Patoloji sonucu kardiyak fibroma ile uyumlu geldi. Operasyondan yoğun destek tedavisi ile çıkan hasta postoperatif 7.günde multiorgan yetmezliği nedeniyle kaybedildi.



Şekil 4: Cerrahi olarak çıkartılan kitlenin makroskopik görünümü

TARTIŞMA:

Çocuklarda nadir görülen kardiyak tümörlerin %90'ı iyi huyludur ve en sık olarak rabdomyom görülmektedir (1,2). Hastamızda da ilk planda rabdomyom düşünülürdü. Fakat diğer tetkiklerinin normal olması, kitlenin tek olup hiperekojen olması, kardiyak MR ve EKO'da kitlenin büyüme eğiliminde olması nedeni ile rabdomyom tanısından uzaklaşıldı. Kötü huylu tümörler çocukluk çağında çok nadir olduğu için ilk planda düşünülmedi ve otopsi serilerinde 2. sırada görülen fibroma veya teratoma olabileceğini düşünülürdü. Fibromada genetik veya ailesel yatkınlık bulunmamakla birlikte Gorlin-Gotz Sendromu (bazal hücreli karsinom, odontojenik keratokistler, palmar ve/veya plantar çukurcuklar ve falks serebrinin ektopik kalsifikasyonları ile karakterize) ile birlikte görülebilir.

Hastamızda bu sendromla uyumlu bir bulguya rastlanmadı.

Fibromalar sıklıkla sol ventrikül apeksine yerleşirler daha nadir olarak sağ ventrikül, interatriyal septum ve sağ atriya invaze olabilirler. Kitleye bağlı mitral ve triküspit kapaklarda yetersizlikler oluşabilir. Klinik şikayetler kitlenin lokalizasyonu ve boyutuna bağlı olmakla birlikte en sık geliş yakınmaları olgumuzda da olduğu gibi üfürüm, kalp yetersizliği semptomları, çarpıntı ve nörolojik semptomlar (senkop, inme)'dir (3). Telekardiyografide kardiyomegali ve pulmoner ödem görülebilir. Ekokardiyografik değerlendirmede kitlenin sınırlarının belirgin olmayışı, tek olması ve hiperekojenitesi olması fibromayı düşündürmekle birlikte kesin tanı histopatolojik inceleme sonrasında konuldu.

İzlemde rabdomyomlar küçülme eğiliminde iken fibromalarda böyle bir durum pek söz konusu değildir (4). Fibromalar benign tümör olmasına rağmen diğer iyi huylu tümörler gibi hemodinamik bozukluk, yaşamı tehdit edici aritmi varlığında cerrahiye verilmelidir (1,2,3,4,5). Hastamızda da kitlenin büyüme eğiliminde olması, sol ventrikül çıkım yoluna doğru uzanması ve ani ölüm riski bulunduğu için kalp damar cerrahisi ile ortak konseyde görüşülerek operasyon kararı verildi. Cerrahi olarak total ve / veya subtotal eksizyon ve kitle çok yaygın ise kardiyak transplant düşünülebilir. Massimo ve arkadaşları 1990 ve 2005 yılları arasında kardiyak tümörlü, 18 yaş altı cerrahi uygulanan 89 hastanın mortalite oranını %4,5 saptamış ve yine bu seride hastamız gibi sol ventrikül içerisinde yaygın kitlesi olan 4 hastaya kardiyak transplant yapılmış ve 3'ü kaybedilmiştir (3). Daisuke ve ark.larında hastamız gibi yaygın kitlesi olan iki fibromalı hastaya ortotropik kalp nakli uygulanmış ve başarılı sonuçlar bildirmişlerdir (6). Hastamızın kitlesinin çok büyük olması, hızlı ilerleme göstermesi ve kardiyak transplant için ülkemiz şartlarında çok uzun bekleme süresi olması nedeni ile hastamıza total eksizyon uygulandı. Postoperatif dönemde düşük kardiyak debi ve sonrasında gelişen multiorgan yetmezliği ile hastamızı kaybettik.

Sonuç olarak çocukluk çağında kardiyak kitlelerin çoğu iyi huyludur. Rabdomyomlar en sık görülen iyi

huyllu tümörlerdir ve izlemde sıklıkla spontan gerileme gösterirler. Fibroma, teratoma ve miksoma gibi iyi huyllu tümörlerin tanısından EKO ve kardiyak MRI yardımcı olsa da kesin tanı histopatolojik inceleme sonucunda konmaktadır. İyi huyllu tümörler ciddi aritmi veya yaşamı tehdit eden hemodinamik bozukluk varlığında cerrahiye verilmelidir. Kardiyak transplant, total ve/ veya subtotal eksizyon tedavi seçenekleri arasındadır.

KAYNAKLAR:

1. Gerald RM, Adrian MM. Cardiac Tumors. İn:Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes T eds. Moss and Adams' Heart disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult. 8.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013 Chapter 72.p.1549-1564.
2. Uzun O, Wilson DG, Vujanic GM, Parsons JM, Giovanni J. Cardiac tumours in children. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2007;2:11.
3. Padolino MA, Vida VL, Boccuzzo G, Tonello M, Sarris GE, Berggren H et al. Surgery for Primary Cardiac Tumors in Children Early and Late Results in a Multicenter European Congenital Heart Surgeons Association Study Circulation. 2012;126:22-30.
4. Yadava OP. Cardiac tumours in infancy. Indian Heart Journal. 2012;64:492-496.
5. Kır M, Çatalyrek H, Karadař U, nal N, Saylam G. A prenatally diagnosed newborn with an intracardiac rhabdomyoma obstructing the left ventricular outflow tract. Türk Gğs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2011;19(4):623-626.
6. Kobayashi D, L'Ecuyer T, Aggarwal S. Orthotopic Heart Transplant: A Therapeutic Option for Unresectable Cardiac Fibroma in Infants. Congenit Heart Dis. 2012;7:31-36.

İkinci Trimester Sonografik Taramasında Multipl Yapısal Anomaliler Gösteren Trizomi 22 Olgusu ve Literatür Derlemesi

A TRISOMY 22 CASE WITH MULTIPLE STRUCTURAL ABNORMALITIES ON THE SECOND TRIMESTER SONOGRAPHY AND RELATED LITERATURE REVIEW

Esra ATAMAN¹, Elif Yılmaz GÜLEÇ², Filiz HAZAN³, Erhan PARILTAY⁴, Deniz ACAR⁵, Ali GEDİKBAŞI⁵, Halil ASLAN⁵

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir

² İ. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul

³ Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İzmir

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir

⁵ İ. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Bölümü, İstanbul

ÖZ

Mozaik olmayan trizomi 22, ilk trimester abortuslarının yaygın nedenlerinden biridir. Canlı doğumda görülme oranı oldukça düşüktür ve yaklaşık 1/30000-50000'dir. İkinci ve üçüncü trimesterde saptanma oranı da oldukça düşüktür ve fetal ultrasonografide (USG) ciddi büyüme geriliği ve multipl yapısal anomaliler ile kendini gösterir. Bu makalede, ikinci trimesterde fetal ultrasonda multipl anomali nedeni ile Tıbbi Genetik Polikliniği'ne yönlendirilen ve kordosentez ile yapılan fetal karyotip analizi sonucu trizomi 22 bulunan bir fetus sunulmuş ve literatürdeki trizomi 22 olgularının prenatal sonografik özellikleri tartışılmıştır. Genellikle ilk trimester abortusu ile sonuçlanan anöploidilerin, nadir de olsa ikinci trimesterde karşımıza anormal USG bulguları ile çıkabileceği, anormal USG bulgularında prenatal karyotip analizinin önemi ve anöploidilerin sonraki gebeliklerde tekrarlama riski nedeniyle ayrıntı bir genetik danışma verilmesinin önemi vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: trizomi 22, prenatal tanı, kromozomal anomali, genetik danışma, anormal USG bulgusu

ABSTRACT

Non-mosaic trisomy 22 is one of the common causes of first trimester abortions. It is occasionally observed in live births with an incidence of 1/30000-50000. Its detection is rare in the second or third trimesters as well, and is manifested with serious growth retardation and multiple structural abnormalities on fetal ultrasonography. Herein, we report a case with an abnormal fetal karyotype demonstrating trisomy 22 by cordosynthesis, that was referred to our Medical Genetic Polyclinics due to multiple abnormalities on the second trimester fetal ultrasonography, and subsequently discuss the prenatal ultrasonographic characteristics of trisomy 22 cases in the literature. This study was meant to highlight the importance of prenatal karyotype analysis in abnormal sonographical

Esra ATAMAN
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik AD
İZMİR

findings with regard to the presence of possible aneuploidies, which generally result in first trimester abortions, but that may be observed in the second trimester although occasionally, and to emphasize the importance of a detailed genetic counselling due to the risk of a repetition in the following pregnancies.

Keywords: trisomy 22, prenatal diagnosis, chromosomal anomaly, genetic counselling, abnormal USG finding

Mozaik olmayan trizomi 22 ilk trimester spontan abortuslarının trizomi 16'dan sonra ikinci en sık (%2,2) nedenidir ve spontan abortusa neden olan otozomal trizomiler içinde %8-14 oranında, tüm spontan abortuslar içinde de %3-5 oranında görülür (1, 2). Canlı doğumda karşımıza oldukça nadir çıkar ve sıklığı 1/30000-50000 civarındadır (3). İkinci ve üçüncü trimesterde tanı alan trizomiler de oldukça nadirdir ve sıklıkla intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ile kendini gösterir. IUGR'ne yapısal anomaliler eşlik edebilir (4, 5, 6, 7). Çok az olgu canlı doğumla sonuçlanır ve bunlar da çok kısa yaşam süresine sahiptir (8). Postnatal veya postmortem dönemde saptanan belirgin özellikleri büyüme geriliği; mikrosefali, hipertelorizm, epikantal katlantılar, düşük-malforme kulaklar, yarık dudak-damak, mikrognati gibi kraniyofasiyal anomaliler ve kompleks kardiyak defektler, renal agenezi-displazi gibi ürogenital anomaliler ve iskelet malformasyonları gibi yapısal anomalilerdir (9, 10).

Bu makalede, Türkiye İstanbul'da bir Perinatoloji hastanesinde, ikinci trimester ultrasonografisinde (USG) multipl anomali saptanan ve fetal karyotip analizi sonucu mozaik olmayan trizomi 22 bulunan bir fetus sunulmuştur. İlk—trimesterde spontan abortus ile sonuçlanmayan trizomi 22'lerin ikinci trimesterdeki sonografik özellikleri ve anormal USG bulgusu olan fetuslarda prenatal karyotip analizinin önemi vurgulanmak istenmiştir.

OLGU VE SONUÇ

Gravidası 2, paritesi 1 olan 25 yaşındaki bir kadın, 23 haftalık olan gebeliğinde saptanan anormal USG bulguları nedeniyle Tıbbi Genetik Polikliniği'ne genetik danışma ve prenatal tanı için Perinatoloji Kliniği'nden refere edildi. Aile öyküsünde önemli bir özellik bulunmayan olgunun eşi ile arasında birinci derece kuzen evliliği mevcuttu. Annenin gebelik öyküsünde alkol kullanımı, gestasyonel diyabet, preeklampsi olmadığı bildirildi. Gebelik haftası

23 hafta iken yapılan fetal ultrasonografide saptanan bulgular; hidrosefali, arka fossayı kaplayan kistik kitle, atriyoventriküler septal defekt (AVSD), persistan sol vena cava superior, bilateral renal agenezi, anhidramniyos, IUGR (USG'a göre 18 hf) idi. Arka fossayı kaplayan kistik kitlenin kökeninin ne olduğunun net bir ayrımı yapılamamakla birlikte Dandy-Walker kisti olabileceği düşünüldü. Gebelik haftasına uygun olarak, aileye kordosentez ile fetal karyotip analizi seçeneği sunuldu. Akraba evliliği mevcut olduğundan tek gen hastalıklarının bu test ile dışlanamayacağı aileye belirtildi. Kordon kanından GTG bantlama ile yapılan fetal karyotip analizi sonucu 20 metafaz alanında da trizomi 22 olarak bulundu ve aileye tekrar genetik danışma verildi. Terminasyon seçeneği sunulması için aile Perinatoloji Konseyi'ne yönlendirildi. Aile isteğine bağlı olarak gebelik termine edildi. Fakat ailenin onayı alınmadığı için fetal otopsi yapılmadı.

TARTIŞMA

Trizomi 22 ile ilişkili rapor edilen olguların önemli bir kısmı mozaik formlar veya 11 ile 22. kromozomlar arasındaki dengesiz translokasyonlardır (11). Canlı doğumda ve ikinci-üçüncü trimesterde karşımıza nadir çıkan trizomi 22, fetal ultrasonografide büyüme geriliği, beyin, kalp, yüz, böbrek anomalileri, gastrointestinal anomaliler gibi yapısal anomaliler gösterebilmektedir (Tablo I) (12).

Tablo I. Trizomi 22'nin Prenatal Ultrasonografi Bulguları

Literatür	Anne yaşı	Gebelik dönemi	USG bulguları	Terminasyon
Bacino ve ark.	34	belirtilmemiş	IUGR, mikrosefali, KKH, ambigius genitale	31 hf - termine
Harding ve ark.	19	2. trimester	IUGR, bilateral yarık dudak, KKH, mide görülmemiş, kısalmış ayak başparmak, sol böbrek agenezik, kısa femur	termine
Morrison ve ark.	25	2. trimester	IUGR	39 hf - gebelik devam ediyor
Hengstschlager ve ark.	31	3. trimester	IUGR, hipertelorizm, yarık dudak, KKH, anormal serebellum	termine
Sepulveda ve ark.	29	2. trimester	IUGR, oligohidramnyos, NT artışı, subkutanöz ödem, KKH, plevral efüzyon	termine
Sepulveda ve ark.	38	2. trimester	IUGR, subkutanöz ödem, solda plevral efüzyon, mediastinal kayma, bradikardi, asit, sol diafram agenezisi, tek umbilikal arter, plasentomegali	26 hf - IUMF
Sepulveda ve ark.	30	2. trimester	IUGR, oligohidramnyos, KKH, multistik böbrek, unilateral renal agenezi	23 hf - IUMF
Stressig ve ark.	33	2. trimester	IUGR, NT artışı, hidrops fetalis, kısa femur, bilateral hidronefroz, Dandy-Walker malformasyonu	17 hf - IUMF
Stressig ve ark.	28	2. trimester	IUGR, oligohidramnyos, kısa femur, eller spastik, Arnold-Chiari malformasyonu, spina bifida lumbalis, mikroftalmi, KKH, hiperektojen bağırsak	termine
Stressig ve ark.	29	2. trimester	IUGR, kısa femur, hidrops fetalis	22 hf - IUMF
Stressig ve ark.	32	2. trimester	DKDA ikiz Fetus A: IUGR, kısa femur, KKH, düz yüz, belirgin maksilla, küçük yüz, oligohidramnyos, renal hipoplazi Fetus B: normal	Etkilenmiş fetüs doğduğu gün eksitus
Stressig ve ark.	24	3. trimester	IUGR, kısa femur, tek umbilikal arter, mikrosefali, Dandy-Walker malformasyonu, beyinde periventriküler kalsifikasyon, KKH, renal hipoplazi, mikrognati, makroglossi, hipoplastik burun	termine
Schwendemann ve ark.	belirtilmemiş	2. trimester	NT artışı, olidohidramnyos, pes ekinovarus, unilateral hidronefroz	termine
Schwendemann ve ark.	belirtilmemiş	1. trimester	NT artışı	termine
Schwendemann ve ark.	belirtilmemiş	2. trimester	IUGR, KKH, ventrikülomegali, plevral efüzyon, asit, oligohidramnyos	termine
Schwendemann ve ark.	belirtilmemiş	1. trimester	CRL <5p, IUGR	IUMF
Schwendemann ve ark.	belirtilmemiş	1. trimester	CRL 30p	IUMF
Schwendemann ve ark.	belirtilmemiş	1. trimester	kistik higroma, NT artışı	termine
Schwendemann ve ark.	belirtilmemiş	2. trimester	anhidramnyos	termine
Schwendemann ve ark.	belirtilmemiş	2. trimester	IUGR, KKH, oligohidramnyos, anormal inferior vena cava	Miadında doğum
Schwendemann ve ark.	belirtilmemiş	2. trimester	Tek umbilikal arter, oligohidramnyos, dolikosefali, kistik higroma, mide ve mesane görülmemiş	termine
Bu makale	25	2. trimester	IUGR, bilateral renal agenezi, anhidramnyos, hidrosefali, posterior fossada kistik kitle, persistan sol vena cava süperior, KKH	termine
Toplam 22 fetus	IUGR: 16/22 (%72,7) KKH: 11/22 (%50) Oligo/anhidramnyos: 10/22 (%45,5) Renal anomalisi: 7/22 (%31,8) İskelet sistemi anomalisi: 7/22 (%31,8) Beyin anomalisi: 6/22 (%27,3) NT artışı: 5/22 (%22,7) Dismorfiz yüz: 5/22 (%22,7) Hidrops: 4/22 (%18,2) GİS anomalisi: 3/22 (%13,6) Tek umbilikal arter: 3/22 (%13,6) Yarık dudak/damak: 2/22 (%9,1) Ambigius genitale: 1/22 (%4,5) NTD: 1/22 (%4,5)			

KKH: konjenital kalp hastalığı; DKDA: dikoryonik-diamniyotik; IUMF: intrauterin mort fetalis; IUGR: intrauterin gelişme geriliği; GİS: gastrointestinal sistem; NT: nukal translüensensi; NTD: nöral tüp defekti

Ultrasonda multipl anomali (hidrosefali, arka fossayı kaplayan kistik kitle, AVSD, persistan sol vena cava superior, bilateral renal agenezi, anhidramniyos, IUGR) saptanması nedeniyle polikliniğimize yönlendirilen ve fetal karyotip analizi trizomi 22 olarak bulunan fetustaki bulgular, bu anöploidi için sonografik taramada potansiyel olabilecek markerlardır. Araştırmacılar tarafından bildirildiğine göre, IUGR ve hipoplastik femur, trizomi 22'nin en sık görülen bulgularıdır (8). Olgumuzda IUGR gözlenmişti, fakat hipoplastik femur saptanmamıştı. Bildirilen olguların neredeyse tümünde IUGR gözlenmektedir ve trizomi 22'nin ikinci ve üçüncü trimester taramasında en sık anormal ultrason bulgusu IUGR'dır (7). Stressig ve ark.'nın yaptığı çalışmada, sonografide ikinci en sık görülen bulgunun, alt ve üst ekstremité anormallikleri olduğu bildirilmiştir (8). Olgumuzda nukal translüsensi (NT)'de artışa ve nukal fold kalınlığına rastlanmamasına rağmen, literatürde NT artışının sonografik taramada önemli bir belirteç olduğu vurgulanmış ve Schwendemann ve ark. NT artışını %50 olarak bildirmişlerdir (13), fakat bizim olgumuzda NT artışına rastlanmamıştır. Daha önce yapılan araştırmalarda, kardiyak defektlerin görülme sıklığı %86,7 olarak bildirilmiştir ve en sık olarak da VSD ve ASD rapor edilmiştir (8). Bizim olgumuzda kardiyak defekt olarak AVSD görülmekteydi. Kraniofasial dismorfik bulguların olguların %78,6'sında görüldüğü belirtilmiş ve bunlar mikrosefali, düşük-malforme kulaklar, basık burun kökü, hipoplastik burun ve yarık dudak-damaktan oluşmaktaymış (4, 8). Olgumuzun postmortem değerlendirmesi yapılamadığı için, elimizde kraniofasial bir dismorfik özellik yoktu. Trizomi 22'de serebellar defektler, Dandy-Walker kistleri, Arnold-Chiari malformasyonu, hidrosefali gibi beyin anomalileri de görülebilmektedir ve Stressig ve ark. bu oranı %77,8 olarak belirtmişlerdir (8). Bizim olgumuzda da Dandy-Walker kistini düşündüren ve arka fossayı kaplayan bir kistik kitle bulunmaktaydı. Ayrıca, bu olgulara renal anomaliler de sıklıkla eşlik etmektedir ve beraberinde oligohidramniyos veya anhidramniyos gelişebilmektedir. Stressig ve ark. oligohidramniyos oranını %75 olarak rapor etmelerine rağmen, Wade ve ark. en sık görülen

sonografik bulgu olarak bildirmişlerdir (8, 13). Bizim olgumuzda bilateral renal agenezi mevcuttu ve beraberinde anhidramniyos gelişmişti. Trizomi 22'ye eşlik eden ek anomali olarak ambigius genitale, çok az sayıda olguda bildirilmiştir (4, 9). Bizim olgumuzda, prenatal USG ile genital anomali saptanmadı. Postnatal değerlendirme de aile onayı olmadığı için yapılamadı.

Sonuç olarak trizomi 22, insidansı oldukça düşük olan bir anöploididir. Sonraki gebeliklerde tekrarlamaya riski net olarak bilinmemekle beraber, tekrarlamaya gösteren bir olgu bildirilmemiştir. Trizomi 21 gibi sık görülen diğer trizomilerin tekrarlamaya riskinin %1-1,5 gibi düşük olduğu bilinmektedir (1, 14). İkinci trimester sonografik taramaları birçok kromozomal anomalinin tanınmasında önemli ipuçları vermektedir. Özellikle de yapısal konjenital anomalilerin eşlik ettiği büyüme geriliklerinde prenatal karyotip analizi yapılması gereklidir. Literatüre göre, tek başına IUGR ile giden trizomi 22 vakaları bile bildirilmiştir ve tek başına IUGR bulgusu bile fetal karyotip analizi yapılmasına endike olabilmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Warburton D, Byrne J, Canki N. Chromosome Anomalies and Prenatal Development: An Atlas. Oxford; Oxford University Press, 1991.
2. Hassold T, Chen N, Funkhouser J, *et al.* A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet* 1980;44:151-78.
3. Wertenlecker W. Chromosome 22, trisomy mosaicism. In: Buyse ML (ed.). *Birth Defects Encyclopedia*. Blackwell Scientific Publications; 1990. p. 395.
4. Bacino CA, Schreck R, Fischel-Ghodsian N, *et al.* Clinical and molecular studies in full trisomy 22: further delineation of the phenotype and literature review. *Am J Med Genet* 1995;56:359-365.
5. Harding K, Freeman J, Weston W, *et al.* Trisomy 22: prenatal diagnosis-a case report. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:136-137.
6. Morrison JJ, Hastings R, Jauniaux E. Trisomy 22: a cause of isolated fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:295-297.

7. Sepulveda W, Be C, Schnapp C, *et al.* Second-trimester sonographic findings in trisomy 22: report of three cases and review of literature. *J Ultrasound Med* 2003;22: 1271–1275.
8. Stressig R, Kortge-Jung S, Hickmann G, *et al.* Prenatal sonographic findings in trisomy 22. *J Ultrasound Med* 2005;24:1547–1553.
9. Crowe CA, Schwartz S, Black CJ, *et al.* Mosaic trisomy 22: A case presentation and literature review of trisomy 22 phenotypes. *Am J Med Genet* 1997;71:406–413.
10. Schinzel A. *Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man*. Berlin, New York: Walter de Gruyter GmbH & Co. 2001.
11. Schinzel A. Incomplete trisomy 22.III. Mosaic-trisomy 22 and the problem of full trisomy 22. *Hum Genet* 1981;56: 269–273.
12. Benacerraf BR. *Ultrasound of fetal syndromes*. Churchill Livingstone: New York 1998; 339–340.
13. Schwendemann WD, Contag SA, Koty PP, *et al.* Ultrasound findings in trisomy 22. *Am J Perinatol* 2009;26(2):135-7.
14. Uehara S, Yaegashi N, Maeda T, *et al.* Risk of recurrence of fetal chromosomal aberrations: analysis of trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13, and 45, X in 1,076 Japanese mothers. *J Obstet Gynaecol* 1999;25:373–379.

Embriyonik Kök Hücrelerde Wnt Sinyal Yolağı

WNT SIGNALING PATHWAY IN EMBRYONIC STEM CELLS

Murat SEVİMLİ¹, Tuğba SEMERCİ SEVİMLİ²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

ÖZ

Gelişim ve farklılaşmada, aynı genetik bilgiye sahip hücrelerden farklı hücrelerin oluşumunu sağlayan önemli mekanizmalardan biri hücreler arası sinyal iletimidir. Bu yollarının başında ise Wnt gelmektedir. Wnt yolağı embriyonik kök hücrelerdeki etkileri ile embriyonik gelişimde çeşitli süreçlerde rol oynamaktadır. Wnt yolağının embriyonik kök hücreler üzerine olan etkileri, oldukça karmaşık bir mekanizmanın parçasıdır. Hücrelerin içinde bulunduğu mikroçevrenin sağladığı etkileşimler aynı sinyale farklı yanıtlar oluşturabilmektedir. Rejeneratif tıp alanında pluripotent kök hücreler büyük önem taşımaktadır. Bu hücrelerin en önemli kaynağı, embriyonik kök hücrelerdir. Ancak etik sorunlar bu hücrelerin kullanımını engellemektedir. Alternatif olarak görülebilecek indüklenmiş pluripotent kök hücreler ise; üretim tekniklerinde zorluklar ve gen müdahalesine bağlı sorunlar taşımaktadır. Bu bakımdan gen müdahalesine gerek duymayacak veya azaltacak arayışlar sürmektedir. Burada özellikle, çeşitli hücreSEL mekanizmaları etkileyen küçük moleküller dikkat çekmektedir. Bu moleküllerin hedefinde yer alan mekanizmalardan biri de Wnt sinyal yolağıdır. Ancak bu yolak ile geliştirilmiş, hücreSEL yeniden programlama açısından güvenli ve başarılı bir yöntem henüz bulunmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Wnt, Embriyonik kök hücreler, Rejeneratif tıp

ABSTRACT

One of the major mechanisms for the formation of different cells from the cells with the same genetic information during the development and differentiation, is intracellular signal transmission. One of the most important of these signaling pathways is Wnt. Wnt pathway plays roles in various processes in the embryonic development by the effects on embryonic stem cells. The effects of Wnt pathway on embryonic stem cells seem to be a part of very complex mechanism. The interactions provided by the microenvironment within the cells can generate different answers to the same signal. Pluripotent stem cells have a great importance in regenerative medicine. The most important source of these cells are embryonic stem cells. However, ethical problems hinder the use of these cells. The induced pluripotent stem cells which can be seen as an alternative; have difficulties in the production techniques and carries some problems related to the gene intervention. In this regard quests to reduce or eliminate the need for gene intervention are ongoing. Here in particular, a variety of small molecules that can affect cellular mechanism draws attention. One of the target mechanisms of these molecules is the Wnt signaling pathway. However, a safe and successful method for cellular reprogramming with this pathway has not yet been developed.

Keywords: Wnt, Embryonic stem cells, Regenerative medicine

Murat SEVİMLİ

Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji AD
ISPARTA

Gelişim ve farklılaşma bütün canlılarda büyük titizlikle sürdürülen süreçlerdir. İnsan gelişimini incelediğimizde zigot adı verilen tek bir hücre ile başlayan bu süreç farklı fonksiyon ve morfolojiye sahip çok sayıda hücrenin oluşumu ile devam etmektedir. Başlangıçta aynı genetik bilgiyi taşıyan hücrelerin, farklılaşmalarını sağlayan temel mekanizmaları hücre içi düzenleyici sistemler ve hücre dışı etkiler olarak sınıflandırmak mümkündür. Hücre dışı mekanizmalar arasında, hücreler arasındaki sinyal iletimi büyük önem taşımaktadır. Gelişim ve farklılaşma süreçleri üzerine etki eden birçok sinyal yolağı bulunmasına rağmen üzerinde en çok durulan sinyal yollarının başında Wnt gelmektedir.

Kök hücre ve hücrel tedaviler açısından, sahip olduğu özellikler nedeniyle en çok çalışılan hücrelerin başında pluripotent kök hücreler gelmektedir. Pluripotent kök hücrelerin başlıca kaynağı embriyonik kök hücrelerdir. Buna karşılık, bu hücreler etik sorunlar nedeniyle çalışılmamaktadır. Yakın zamanda, tamamen farklılaşmış somatik hücrelerin yeniden programlanması ile oluşturulan ve pluripotent karakterdeki indüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPSC) etik sorunların aşılabilmesi açısından önemli bir gelişme olarak ortaya çıkmıştır. Ancak araştırmacılar iPSC ler ile yapılan çalışmalarda da bazı sorunlarla karşılaşmış ve henüz hücrel tedaviler alanında kullanılabilir etkin ve güvenli bir yöntem geliştirilememiştir. Özellikle genomik integrasyon ve onkojenik dönüşüm riski taşımayan, ayrıca başarı oranları yüksek iPSC üretme teknikleri üzerinde çalışmalar sürmektedir. Bu çalışmalar hücrelerin gelişim ve farklılaşma süreçlerinde etkin rol oynayan sinyal yollarını ve bunlara etki eden çeşitli moleküller üzerine yoğunlaşmaktadır.

Bu açıdan embriyonik kök hücrelerde, Wnt sinyal yolağının etkileri üzerine yapılan çeşitli çalışmaların sonuçları özetlenmeye çalışılmıştır. Böylece pluripotensinin sağlanmasında Wnt yolağının işlevi ve bu yolağın hücrelerin yeniden programlanmasındaki mevcut veya olası etkilerinin gözden geçirilmesi hedeflenmiştir.

WNT SİNYAL YOLAĞI

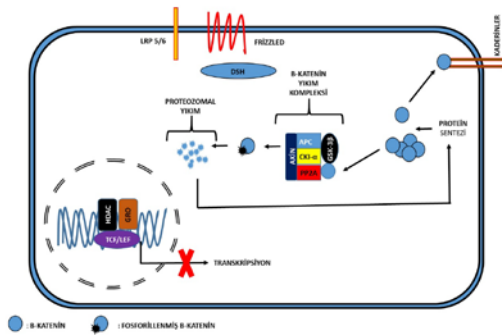
Wnt ismi bir fare protoonkogeni olan int1 ve onun drosophiladaki homoloğu olan, larva gelişimde rol alan wingless (wg) geninin isimlerinin birleşmesinden oluşmaktadır (1). Wnt yolağı bir sinyal mekanizmasının parçası olarak gen transkripsiyonu üzerine etkili olmasının yanı sıra, hücre adezyonu ile bağlantılı süreçlerde de rol almaktadır (2). Genel olarak; hücre büyümesi, hareketi ve farklılaşması olaylarında oldukça önemli roller üstlenmektedir. Hem embriyonik gelişim sürecinde hem de yetişkin dönemdeki doku homeostazisinin sağlanması olaylarında etkindir (3, 4). Wnt sinyal yolağı ile ilişkili başlıca üç farklı mekanizma bulunmaktadır. Bunlar; kanonikal yol olarak da bilinen Wnt β -katenin yolağı, Wnt/Ca yolağı ve Wnt düzlemsel hücre kutuplaşması yolağıdır. Bunlar arasında üzerinde en fazla çalışılan ve mekanizması büyük oranda aydınlatılan yolak Wnt β -katenin yolağıdır (5).

WNT B-KATENİN SİNYAL YOLAĞI ÇALIŞMA MEKANİZMASI

Wnt β -katenin sinyal yolağında görevli moleküller, bu yolağının ilk keşfinden günümüze kadar geçen sürede büyük ölçüde tanımlanmıştır. Wnt yolağında ligand olarak görev alan molekül; Wnt proteindir. Hedef hücrelerde ligandın bağlanacağı reseptörler; frizzled (Fz) reseptörü ve Low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6 (LRP 5/6) yardımcı reseptörleridir. Sinyal mekanizmasının hücre içi olaylarından sorumlu moleküller ise; β -katenin, Disheveled (Dsh), Kazein kinaz-1(CK-1), Axin, Protein Fosfataz 2A (PP2A), Glikojen Sentaz Kinaz 3- β (GSK3- β) enzimi, Adenomatöz Polipozis Koli (APC) proteindir. İlgili hücrel cevabın oluşumunu sağlayan transkripsiyon faktörleri ise T-cell factor (TCF) ve Lymphoid enhancer-binding factor (LEF) dür (6,7). Bu transkripsiyon faktörleri ise birçok önemli genin ifadesi üzerine etki etmektedir. Bunlar arasında kanserle ilişkisi bilinen c-Myc ve Cyclin d1 gibi genlerin yanı sıra, Octamer-binding transcription factor-4 (Oct-4), Nanog ve Snail gibi embriyonik kök hücrelerde eksprese edilen genler vardır (1). Ancak diğer birçok gelişimsel sinyal yolağında olduğu gibi burada da sinyal aktivasyonu ile hedef

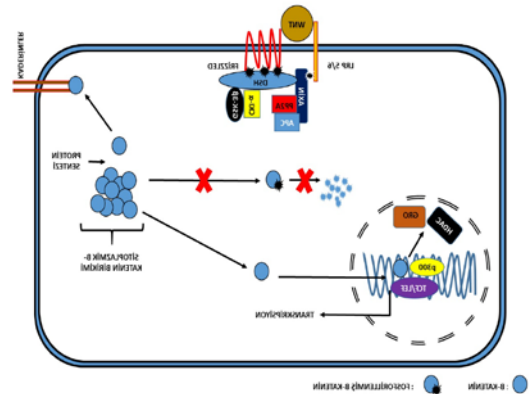
genlerden hangilerinin ifade edileceği hücre tipi tarafından belirlenmektedir. Böylelikle tek bir sinyalin oluşturacağı hücrel cevapların çeşitliliği artırılmaktadır (8).

Wnt β -katenin sinyal yolağının çalışma mekanizmasındaki temel unsur sitoplazmik β -katenin düzeylerinin kontrolüdür. Sinyal iletimi aktif değilken, yani Wnt ligandı ilgili hücre yüzey reseptörlerine bağlanmadığı durumda hedef genlerin ifadesinde bir baskılanma söz konusudur. Bu durum hücre içerisinde β -katenin düzeylerinin düşük tutulması ile sağlanır. Hücre içerisinde β -katenin düzeyleri çok sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Normalde hücre içinde protein sentezi ile belirli bir oranda β -katenin sentezlenir. Bunlardan bir kısmı kadherinlere bağlanarak hücre adezyonunda fonksiyon görürken, geriye kalanlar yıkılarak sitoplazmik β -katenin düzeylerinin düşük seviyede tutulması sağlanır. Bu olay β -katenin yıkım kompleksi tarafından düzenlenir. β -katenin yıkım kompleksi yapısal bir protein olan Axin, aynı zamanda bir tümör baskılayıcı protein olan APC, PP2A, CK-1 α , GSK3- β gibi proteinlerden oluşmaktadır (9). β -kateninin CK-1 α ve GSK3- β tarafından farklı bölgelerinden fosforillenmesi, bu proteinin proteozomlar tarafından yıkıma uğramasına neden olur. Bu durumda çekirdekte Wnt hedef genleri ile ilişkili transkripsiyon faktörleri, LEF-1 ve TCF nin aktivitesi, baskılayıcı bir protein olan Gruc ve Histon deasetilaz (HDAC) tarafından engellenmektedir. Aslında burada HDAC histonları deasetilleyerek kromatin yeniden yapılanmasını engellemekte ve böylece hedef genlerin baskılanması sürecine katkı sağlamaktadır (10) (Şekil 1).



Şekil 1 Wnt ligandı reseptörüne bağlı olmadığı durumda, hücrel durum

Sinyal iletimi aktifken; yani Wnt ligandı reseptörlerine bağlandığı zaman; sitoplazmik β -katenin düzeyleri artar ve bunun sonucunda hedef genler üzerindeki baskı ortadan kalkar ve ilgili hücrel cevaplar oluşur. Wnt ligandının bağlandığı asıl reseptör yedi geçişli bir transmembran proteini olan Fz reseptörüdür. Ancak sinyal iletiminin gerçekleşebilmesi için Wnt nin aynı zamanda LRP5/6 yardımcı reseptörlerine de bağlanması gerekmektedir. Ligand reseptör etkileşiminin gerçekleşmesi ile birlikte LRP5/6 reseptörleri membrana bağlı CK-1 α tarafından birkaç bölgesinden fosforillenir. Bu fosforile alanlar β -katenin yıkım kompleksi üyelerinden Axin için bağlanma bölgesi oluşturur. Aynı anda bilinmeyen bir mekanizma ile Fz reseptörüne bağlı Dsh proteinini de hiper-fosforile hale gelir ve sonuç olarak β -katenin yıkım kompleksinin moleküler düzenleniminde bir değişim gerçekleşir. Bunun sonucunda kompleks üyelerinin aktivitesi de değişir ve yıkım kompleksi inaktif hale gelir. Bu duruma bağlı olarak β -katenin yıkımı inhibe olur ve sitoplazmada β -katenin birikimi başlar. Sitoplazmada β -katenin düzeyleri arttıkça, bu moleküller nükleusa geçmeye başlar. Burada TCF ve LEF e bağlanır. Bu transkripsiyon faktörlerinin aktivitelerini baskılayan Gruc u ve HDAC ı ortamdaki uzaklaştırarak ve yerine p300 ü bağlar. Hem baskılayıcı faktörlerin ortamdaki uzaklaşması hem de histonları asetilleyerek kromatin yeniden şekillenmesini kolaylaştıran p300 ün etkisi ile Wnt hedef genlerinin transkripsiyonu başlar ve ilgili hücrel cevaplar oluşur (5,11) (Şekil 2).



Şekil 2 Wnt ligandı reseptörüne bağlandığı zaman gerçekleşen hücre içi olaylar

WNT SİNYAL YOLAĞI AKTİVATÖRLERİ ve İNHİBİTÖRLERİ

Wnt sinyal yolağı, Wnt proteinleri haricinde iki büyüme faktörü ailesi tarafından da aktive edilmektedir. Bunlar R-spondinler ve Norrin ailesidir. Birbirleri ile ilişkisi olmayan bu iki aile üyelerinden bazıları sadece Wnt β -katenin yolağı üzerine etkili iken, bazıları ise diğer Wnt yolakları üzerine de etki etmektedir. Özellikle R-spondinler Wnt ile birlikte çalışmakta ve Wnt yolağı aktivasyonu için Wnt ligandı varlığına ihtiyaç duymaktadır. Norrinler ise Fz reseptörleri üzerinden etki göstermektedir. Bu aktivatörler özellikle embriyonik gelişim sürecindeki çeşitli basamaklarda rol oynamaktadır (12).

Wnt sinyal yolağı inhibitörleri ise başlıca iki grupta incelenebilir. Birinci grupta doğrudan Wnt proteinine bağlanarak ligandın reseptörle etkileşime geçmesine engel olan, Wnt İnhibitör Faktör - I (WIF-I) ve Secreted Frizzled Related Protein (sFRP) yer almaktadır. İkinci Grupta yer alan Dickkopf (Dkk) ve Sclerostin (SOST) ise LRP5/6 reseptörlerinin aktivitelerini inhibe etmektedir (11,13,14). Wnt sinyal yolağındaki bu inhibitör mekanizmalar özellikle embriyonik gelişim evrelerinde ve doku onarımı süreçlerinde kök hücrelerin uygun zamanda aktivasyonlarının düzenlenmesi için gereklidir (15). Ayrıca bu inhibitör mekanizmalarda meydana gelebilecek bozuklukların bazı kanser türlerinin gelişimi ile ilişkili olduğu görülmektedir. Örneğin sFRP1 proteini down regülasyonu insanlarda hepatoselüler karsinoma, kolorektal kanser ve böbrek hücreli karsinoma gibi patolojilerde tespit edilmiştir (16). Bu şekilde sinyal yolağını inhibe eden mekanizmaların olması Wnt aşırı aktivasyonu ile seyreden bazı kanser türlerinde anti kanser terapi açısından yeni bir yaklaşım ortaya çıkmasını da sağlamıştır (17-19). Örneğin meme kanseri kök hücrelerini inhibe eden salinomisin etkisini Wnt yolağındaki LRP6 reseptörü inhibisyonu ile göstermektedir (20).

EMBRİYONİK KÖK HÜCRELERDE WNT SİNYAL YOLAĞI

Gelişimin birinci haftasında ilk önemli hücresel kararlanma morula ve blastosist evreleri arasında

verilmektedir. Bunun sonucunda hücreler iki gruba ayrılmaktadır; blastosistin daha iç tarafında yer alan ve ileride her üç germ yaprağına farklılaşacak olan pluripotent karakterdeki iç hücre kitlesi ve embriyonik gelişimi destekleyecek olan dış hücre tabakası yani trofoblastalar. İç hücre kitlesinden elde edilen ve kültür ortamında yaşatılan hücreler embriyonik kök hücreler olarak isimlendirilmektedir ve bugün embriyonik gelişimin erken evrelerinde meydana gelen moleküler mekanizmaların işleyişi hakkındaki bilgilerin en önemli kaynağını oluşturmaktadır (21,22). Bu moleküller mekanizmalardan en çok merak edileni ise pluripotent bir hücrenin kendini yenileme veya farklılaşma yollarından hangisine yöneleceğinin yani hücresel kaderin nasıl belirlediğidir. Wnt yolağı bu aşamada yer alan önemli bir sinyal yolağı olarak karşımıza çıkmaktadır (23).

Embriyonik kök hücreler in-vitro ortamda kendini yenileme özelliklerini koruyabilmektedirler. Oysaki embriyonik gelişim sırasında iç hücre kitlesindeki bu pluripotent hücreler organizmayı oluşturmak üzere çeşitli yönlere farklılaşacaktır. Kültür ortamındaki bu özelliğin ise bazı sinyal yolakları aracılığı ile gerçekleştiği bilinmektedir. Bu sinyal yolaklarından en önemlisi Leukemia inhibitory factor/Signal transducer and activator of transcription (LIF/Stat3) olmasına rağmen, insan embriyonik kök hücrelerinde bu yolak fonksiyonel değildir. İnsan embriyonik kök hücrelerinde ise Wnt, pluripotentliği sürdürmede önemli bir sinyal yolağı olarak görülmektedir (21, 24). Ancak kültür ortamına eklenen Wnt3a'nın embriyonik kök hücrelerin farklılaşmadan çoğalmalarını sağladığı buna karşı Wnt11'in ise bunu sağlayamadığı görülmüştür. Bu sonuçlar farklı Wnt ligandlarının aynı hücrede farklı sonuçlara neden olabileceğini göstermesi açısından önemlidir (25). Benzer şekilde Wnt3a'nın embriyonik kök hücrelerde kendini yenileme özelliği için gerekli olduğu, bu hücreleri epiblastlara farklılaşmaktan koruduğu, bu etkiyi de çeşitli pluripotentlikle ilişkili genleri düzenleyen TCF3 transkripsiyon faktörü aracılığı ile sağladığı gösterilmiştir (26).

Wnt sinyal yolağının insan embriyonik kök hücrelerinde belirli bir noktaya kadar kök hücre özelliklerinin korunmasına yardımcı olduğu, ancak kritik

bir düzey aşıldıktan sonra ise hücrelerde farklılaşma yönünde bir programlamaya aracılık ettiği bilinmektedir (27). Bununla birlikte Wnt sinyal yolağının insan embriyonik kök hücrelerini farklılaşmamış durumda tutmaya yeterli olmadığına dair veriler de bulunmaktadır. Buna göre Wnt yolağı insan embriyonik kök hücrelerinin çoğalmasını sağlamakta ancak farklılaşmayı engellemek üzere pluripotentliği ilk birkaç pasajdan sonra koruyamamaktadır (28).

Diğer taraftan insan embriyonik kök hücrelerinde Wnt sinyal yolağı aktivitesi hücre adezyonu ilişkili süreçler ile de düzenlenmektedir. Wnt yolağının anahtar moleküllerinden biri olan β -katenin bilindiği üzere kadherin aracılı hücre-hücre bağlantılarda da rol oynamaktadır (29). Wnt yolağının kısa süreli aktivasyonu insan embriyonik kök hücrelerinde E-kadherin ekspresyonu artırmakta ve Phosphatidylinositol 3-kinase/Serin threonine-protein kinase (PI3K/Akt) yolağı üzerinden kendini yenileme özelliğine aracılık etmektedir. Ayrıca artmış E-kadherin ekspresyonları hücre içi β -katenini bağlayarak ve birikimini engelleyerek bu sürece katkı sağlamaktadır. Uzun süreli Wnt uyarısı ise E-kadherin tarafından tutulan β -katenin düzeylerinin azalması ile nükleusa geçen β -katenin miktarının artışına neden olmakta ve ilgili cevapların oluşmasına yol açmaktadır. Bu durumda ise bazı genlerin değişen düzenlenimi ile aynı anda E-kadherin ekspresyonu inhibe olmakta, bunun sonucu olarak da hücre içerisinde daha fazla β -katenin birikimi görülmektedir. Sonuç olarak da insan embriyonik kök hücreleri farklılaşma yolunu seçmektedir (30,31).

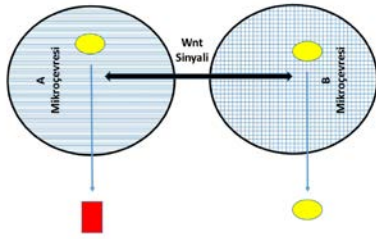
Embriyonik kök hücre fizyolojisi açısından Wnt β -katenin yolağı ve Nanog arasındaki etkileşim de oldukça önemlidir. Nanog, Wnt yolağındaki Dkk 1 inhibe ederek hücre içerisinde β -katenin birikimine yol açmaktadır. Bu süreç ayrıca Nanog aracılı hücre yeniden programlama sürecinde de büyük önem taşımaktadır (32).

Genel olarak Wnt sinyal yolağının embriyonik kök hücreler üzerine olan etkileri konusunda birbirine zıt bulguların olduğunu görmekteyiz. Bazı çalışmalar Wnt sinyal yolağının embriyonik kök hücrelerde pluripotensi ve kendini yenileme özellikleri için gerekli olduğunu

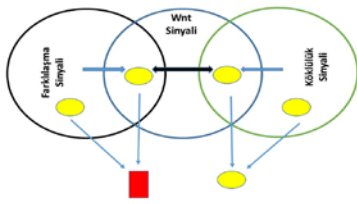
göstermektedir. Ancak diğer bazı çalışmalar ise aksine Wnt sinyal yolağının bu hücrelerde farklılaşmayı uyardığı ve farklılaşmanın engellenmesi için Wnt inhibisyonunun gerektiğini savunmaktadır (23,33). Aslında bu durum sinyal yolağının moleküler mekanizmasının karmaşıklığı ve diğer mekanizmalarla olan etkileşimleri nedeniyle gözlenen doğal bir sonuçtur. Çünkü embriyonik gelişim esnasında farklı basamaklarda farklı Wnt ligandları, reseptörleri, aktivatörleri veya antagonistleri eksprese edilmektedir ve bunlara bağlı olarak farklı etkiler gözlenmektedir. Bunun haricinde Wnt sinyalinin hücre tarafından değerlendirilmesi kök hücrenin içinde bulunduğu mikroçevreye ve mikroçevrenin sağladığı diğer sinyallerin etkisine bağlı olarak da değişebilmektedir (Şekil 3) (28). Wnt sinyal yolağının, mevcut şartlardan etkilendiğini gösteren farklı örneklerle rastlamak mümkündür. Bunlardan biri yüksek düzeydeki β -katenin varlığında, Activin düzeyinin hücre kaderinin belirlenmesinde anahtar rol üstlenmesidir (34). Mikroçevre etkisi ile ilgili olarak diğer bir örnek, pluripotent özellikte olan ancak epiblastlardan elde edilen Epiblast kök hücrelerinin (epiSC), Bone morphogenetic protein 4 (BMP4) aracılı farklılaşma süreçlerinde endojen Wnt proteinlerinin de bu süreci indükleyici etki göstermesidir. Ayrıca Wnt nin, embriyonik kök hücrelerin köklülüğünde özellikle farklılaşmanın erken dönemlerinde de gerekli olduğu vurgulanmakta olup, bu sonuç sinyal zamanlamasının da önemine dikkat çekmektedir (35).

Bu gibi farklı bulgulardan çıkarılabilecek ortak sonuç ise embriyonik kök hücrelerin Wnt sinyal uyarısına duyarlı olduğudur. Wnt sinyal yolağının embriyonik kök hücreler üzerine olan farklı etkilerini açıklayabilmek amacıyla aktivasyon modeli kavramı ortaya konulmuştur. Buna göre Wnt sinyalinin geldiği anda eğer embriyonik kök hücre çevresinden farklılaşma yönünde başka sinyaller almıyorsa, Wnt yolağı da hücre kaderininin kök hücre olarak devamını sağlamaktadır. Ancak Wnt sinyali embriyonik kök hücreye ulaştığında eğer hücre çevreden farklılaşma yönünde bir sinyal almıyorsa yine buna paralel olarak Wnt de hücreleri farklılaşma yönünde uymaktadır (Şekil 4). Ancak bu karmaşık sistemin diğer hangi mekanizmalarla ve ne şekilde düzenlendiği tam

olarak bilinmemektedir (28). Bu kadar karmaşık bir mekanizma ve düzenleme büyük ölçüde insan embriyonik kök hücrelerinde geçerlidir. Çünkü fare embriyonik kök hücrelerinde Wnt aktivasyonunun bu hücreleri farklılaşmamış durumda tuttuğu, kendini yenileme ve pluripotentiği sağladığı bilinmektedir (36). Bir grup araştırmacı bunun Stat 3 aracılı bir mekanizma ile LIF üzerinden sağlandığını savunmaktadır. Bunun aksine bir başka grup ise Wnt ve LIF arasında herhangi bir kesişme olmadığını farklı agaonist sinyallerin etkili olduğunu, bir başka grup ise Wnt sinyal yolağının Oct3-4 gibi bazı faktörler üzerinden fare embriyonik kök hücrelerinin köklülüğüne aracılık ettiğini savunmaktadır (37-39).



Şekil 3 Mikroçevredeki farklılıklar aynı tip kök hücrelerde Wnt sinyaline karşı verilen cevabı etkilemektedir. Şekilde A mikroçevresinde farklılaşma B mikroçevresinde ise kendini yenileme cevabı oluşmaktadır



Şekil 4 Aynı tip kök hücrelerin Wnt sinyaline verdikleri cevap ortamdaki diğer sinyallerin etkisine bağlı olarak da değişebilir. Örneğin kök hücre o anda farklılaşma yönünde sinyal alıyorsa Wnt de farklılaşma yönünde cevap oluşturur. Ancak ortamda köklülük sinyali varsa Wnt köklülük yönünde cevabı destekler.

HÜCRE YENİDEN PROGRAMLANMASINDA WNT SİNYAL YOLAĞI

Pluripotent kök hücreler sahip oldukları özellikler nedeniyle günümüzde rejeneratif tıp alanında üzerinde en çok durulan hücrelerdir. Ancak pluripotent kök hücrelerin en önemli kaynağı olan embriyonik kök hücreler çeşitli etik sorunlar nedeniyle çalışılmamaktadır. Bu durum araştırmacıları farklı yollar aracılığı ile pluripotent hücre elde etme çalışmalarına yönlendirmiştir. Bu çalışmalar, tamamen farklılaşmış somatik hücrelerin yeniden programlanarak pluripotent karakterdeki iPSC'lerin üretilmesi ile sonuçlanmıştır. Ancak daha verimli ve güvenli yöntemler ile iPSC üretimine yönelik araştırmalar hızla devam etmektedir (40). Bu alandaki en önemli araştırma konularından birini pluripotent hücrelerdeki köklülüğe etki eden moleküler mekanizmalar oluşturmaktadır. Özellikle küçük moleküllerin etki edebileceği farklı sinyal yolları, genomik integrasyon riski olmadan veya azaltarak iPSC üretme çalışmalarında önemli birer hedef konumundadır (41). Gelişim ve farklılaşma süreçleri üzerinde özellikle etkileri bilinen ve büyük ölçüde kanıtlanmış olan sinyal yolları arasında Wnt, Notch, Hedgehog, Ras-Raf sinyal yolları gelmektedir. Bunlar arasında üzerinde en çok durulan ve çalışılan sinyal yolağı ise Wnt sinyal yolağıdır (42).

iPSC ler üzerine yapılan ilk çalışmalarda β -kateninin yeniden programlanmayı desteklediği yönünde veriler elde edilmiş olmasına rağmen, bu molekül Yamanaka faktörleri (Oct4, Klf2, Sox2, c-Myc) arasında kendine yer bulamamıştır. iPSC elde edilmesi ile ilgili bazı çalışmalar Wnt yolağının uyarıcı etkisi olduğunu bazıları ise süreci inhibe ettiğini savunmaktadır. Bunların yanı sıra, bu yolağa etki ederek Wnt β -katenin aktivasyonu yapan küçük moleküller ile yeniden programlama etkinliğinin arttığı da gösterilmektedir. Ayrıca tek bir programlama faktörü olarak Oct4 ile birlikte bu küçük molekülün kullanımının yeniden programlama sürecinde başarılı olduğu bilinmektedir. Wnt aktivasyonu farklılaşmış bir hücrenin yeniden programlanması için gereklidir ve ancak devamlı bir Wnt sinyali ile iPSC kolonisi oluşturulabilmektedir. Wnt sinyal aktivasyonu özellikle yeniden programlama sürecinde erken evrelerde daha fazla önem taşımaktadır (43). Fakat yeniden

programlama sürecinde erken evrelerde Wnt yolağının inhibisyonu, geç evrelerde ise aktivasyonu gerekmektedir. Bu etkiler TCF nin düzenlenmesi ile gerçekleşmekte olup, ekzojen Sox2 yokluğunda bile yeniden programlama sürecinin başarılmasını sağlamaktadır. Yeniden programlama sürecinin erken evrelerinde, Wnt sinyal yolağı aktivasyonu, TCF1 ve LEF1 üzerinden bu sürece müdahale eden genleri aktive etmekte ve sonuç olarak süreci bloke etmektedir (44, 45). Wnt sinyalinin etki zamanı kadar, başarılı bir yeniden programlama süreci için miktarı da önem taşımaktadır. Çok fazla ya da çok az sinyal düzeyleri bu süreci olumsuz etkilemektedir (45).

Yamanaka faktörleri ile birlikte E-kadherin aşırı ekspresyonu farelerde embriyonik fibroblastlardan iPSC oluşturma başarısını artırmaktadır. Burada E-kadherinlerin etkilediği sistemlerden biri de Wnt yolağıdır. E-kadherinler hücre içerisinde Wnt yolağının temel molekülü olan β -katenin için bir tuzak görevi görmekte onları bağlamaktadır. Genel olarak β -kateninin çekirdekte lokalize olmasını engelleyen faktörler yeniden programlama başarısını artırmaktadır (31,46).

SONUÇ

Wnt sinyal yolağı kök hücrelerde pluripotensi ile ilgili mekanizmaların bir parçasıdır. Ancak etkileri hücrenin içinde bulunduğu gelişim evresi, hücrede o anda devam etmekte olan metabolik ve genetik düzenlenimler, diğer sinyal mekanizmaları ile olan etkileşim ve mikro çevrenin sağladığı koşullar aracılığı ile düzenlenmektedir (47). Mevcut veriler insan embriyonik kök hücreleri üzerine Wnt sinyal yolağının etkilerini kısmen açıklayabilmektedir. Çünkü organizmada hücreler birçok mekanizma ile iletişim halinde olup, oluşan yanıtlar mevcut duruma göre dinamik olarak düzenlenmektedir. Fakat bu farklı iletişim yollarının neler olduğu tam olarak bilinmediğinden ve bilinenlerin de hepsinin in-vitro ortamda sağlanması mümkün olmadığından mevcut veriler bazı alanlarda yetersiz kalmaktadır. Örneğin gelişmekte olan bir embriyoda iç hücre kitlesinde yer alan hücreler bir birleri ile ve çevre ile çoğunu bilmediğimiz birçok hücreler arası iletişim mekanizması ile haberleşmektedir ve bu mekanizmalarında kendi aralarında etkileşimleri bulunmaktadır. Oysaki bu

hücrelerin kültüre edilmesiyle oluşturulan ortam her ne kadar gerçeği taklit etmeye çalışsa da bu mekanizmaların birçoğundan yoksun yapay koşullardır. Genel olarak çalışmalar Wnt sinyal yolağının insan embriyonik kök hücrelerinde oldukça karmaşık bir mekanizmanın parçası olduğunu göstermektedir. Ancak bu karmaşık mekanizma içerisindeki etkileşimlerin ne olduğu ve nasıl bir düzenlenim içinde oldukları henüz ayrıntılı olarak ortaya konulamamıştır.

Günümüzde, rejeneratif tıp açısından büyük öneme sahip iPSC'ler üzerine olan çalışmalar hız kazanmıştır. Özellikle gen aktarımını azaltarak veya devre dışı bırakarak somatik hücrelerin yeniden programlanması bu çalışmaların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Bu çalışmaların başarısı ise pluripotensiyi sağlayan moleküler mekanizmaların aydınlatılmasına bağlıdır. Farklı hücresel yollar üzerine etki eden küçük moleküller daha güvenli iPSC oluşturma çalışmalarında popüler bir başlıktır. Bu alanda birçok molekül genetik müdahaleyi gerektirmeyen bir yöntemin geliştirilebilmesi için araştırılmaktadır. Bu moleküllerin bazıları hücrelerde epigenetik düzenlemeler ile etki göstermekte iken, bazıları ise gelişim ve farklılaşmada rol oynayan önemli sinyal mekanizmalarını etkileyerek etkili olmaktadır. Wnt yolağı, gelişim ve farklılaşma süreçlerindeki rolü ve diğer birçok mekanizma ile olan bağlantısı nedeniyle geliştirilecek moleküller için iyi bir hedef olarak araştırmalar arasında yer almaktadır. Üstelik bu sinyal yolağına etki eden farklı inhibitör veya aktivatör mekanizma ve moleküllerin olması da bir avantaj sağlamaktadır. Ancak yine de güvenilir bir yeniden programlama sürecinin başarılabilmesi için hücre moleküler biyolojisi alanında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. *Cell* 2006;127(3):469-480.
2. Paratore C, Sommer L. Stem Cells. In: Unsicker K., Kriegstein K (Eds). *Cell Signaling and Growth Factors in Development: From Molecules to Organogenesis*. Weinheim; Wiley-VCH;2006. p.1-37.

3. Lustig B and Behrens J. The Wnt signaling pathway and its role in tumor development. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2003;129(4):199-221.
4. Jager M et al., Evidence for involvement of Wnt signalling in body polarities, cell proliferation, and the neuro-sensory system in an adult ctenophore. *PloS One* 2013;8(12).
5. Lien, WH, Fuchs E. Wnt some lose some: transcriptional governance of stem cells by Wnt/ β -catenin signaling. *Genes & Development* 2014;28(14):1517-1532.
6. Dönmez HG, Demirezen Ş, Beksaç MS. WNT/Beta-Katenin Sinyal Yolunun Sitoplazmik Biyomolekülleri. *Deu Med J.* 2011;25(3): 189-199
7. Can A. Moleküler Hücre Biyolojisine Kısa Bakış. Can A, Editor. *Kök Hücre Biyolojisi, Türleri ve Tedavide Kullanımları.* Ankara: Akademisyen Tıp Kitapevi; 2014.
8. Nusse R. Wnt signaling in disease and in development. *Cell Research* 2005;15(1):28-32.
9. Nusse R. Wnt signaling. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 2012;4(5).
10. Gordon M, Nusse R. Wnt signaling: multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors. *The Journal of Biological Chemistry* 2006;281(32):22429-22433.
11. Berridge MJ. *Cell Signaling Biology*, 2012 <http://www.auburn.edu/academic/classes/biol/6190/CellSignalingBiology/csb001.pdf>
12. Cruciati, CM and Niehrs C. Secreted and transmembrane wnt inhibitors and activators. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 2013;5(3):1-26.
13. Sharma G, Sharma AR, Seo EM, Nam JS. Genetic Polymorphism in Extracellular Regulators of Wnt Signaling Pathway. *BioMed Research International* 2015;2015:847529.
14. Pohl S, Scott R, Arfuso F, Perumal V, Dharmarajan A. Secreted frizzled-related protein 4 and its implications in cancer and apoptosis. *Tumor Biology* 2014;1-10.
15. Matsuda K and Kondoh H. Dkk1-dependent inhibition of Wnt signaling activates Hesx1 expression through its 5' enhancer and directs forebrain precursor development. *Genes to Cells* 2014;19(5):374-85.
16. Mii Y, Taira M. Secreted Wnt "inhibitors" are not just inhibitors: regulation of extracellular Wnt by secreted Frizzled-related proteins. *Development, Growth & Differentiation* 2011;53(8):911-923.
17. Barker N, Clevers H. Mining the Wnt pathway for cancer therapeutics. *Nature reviews. Drug Discovery* 2006;5(12):997-1014.
18. Zhang X, Lou Y, Zheng X et al. Wnt blockers inhibit the proliferation of lung cancer stem cells. *Drug Design, Development and Therapy* 2015;9:2399.
19. Madan B, Virshup DM. Targeting Wnts at the Source—New Mechanisms, New Biomarkers, New Drugs. *Molecular Cancer Therapeutics* 2015;14(5):1087-1094.
20. Lu D, Carson D. Inhibition of Wnt signaling and cancer stem cells. *Oncotarget* 2011;2(8):587.
21. Sato N, Meijer L, Skaltsounis L, Greengard P, Brivanlou AH. Maintenance of pluripotency in human and mouse embryonic stem cells through activation of Wnt signaling by a pharmacological GSK-3-specific inhibitor. *Nature Medicine* 2004;10(1):55-63.
22. Tan F, Qian C, Tang K, Abd-Allah SM, Jing N. Inhibition of TGF- β Signaling can Substitute for Oct4 in Reprogramming and Maintain Pluripotency. *J Biol Chem* 2015;290(7):4500-11.
23. Sokol S. Maintaining embryonic stem cell pluripotency with Wnt signaling. *Development (Cambridge, England)*, 2011;138(20):4341-4350.
24. Fernandez A, Huggins IJ, Perna L et al., The WNT receptor FZD7 is required for maintenance of the pluripotent state in human embryonic stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014;111(4):1409-1414.
25. Singla DK, Schneider DJ, LeWinter MM, Sobel BE. wnt3a but not wnt11 supports self-renewal of embryonic stem

- cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2006;345(2):789-795.
26. ten Berge D, Kurek D, Blauwkamp T et al., Embryonic stem cells require Wnt proteins to prevent differentiation to epiblast stem cells. *Nature Cell Biology* 2011;13(9):1070-1075.
 27. Walsh J, Andrews P. Expression of Wnt and Notch pathway genes in a pluripotent human embryonal carcinoma cell line and embryonic stem cell. *APMIS* 2003;111(1):197.
 28. Dravid G, Ye Z, Hammond H et al., Defining the role of Wnt/beta-catenin signaling in the survival, proliferation, and self-renewal of human embryonic stem cells. *Stem Cells* 2005;23(10):1489-1501.
 29. McCrean PD, Maher MT, Gottardi CJ. Chapter Five-Nuclear Signaling from Cadherin Adhesion Complexes. *Current Topics in Developmental Biology* 2015;112:129-196.
 30. Huang TS, Li L, Moalim-Nour L, et al. A Regulatory Network Involving β -Catenin, E-Cadherin, PI3K/Akt, and Slug Balances Self-Renewal and Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells in Response to Wnt Signaling. *Stem Cells* 2015;33(5):1419-33.
 31. Sinev GS, Pospelov VA. β -Catenin in pluripotency: adhering to self-renewal or Wnting to differentiate? *International Review of Cell and Molecular Biology*, 2014;312:53-78.
 32. Marucci L, Pedone E, Di Vicino U, et al. β -catenin pluripotent fluctuates in mouse ESCs and is essential for Nanog-mediated reprogramming of somatic cells to pluripotency. *Cell Reports* 2014;8(6):1686-1696.
 33. Davidson KC, Adams AM, Goodson JM, et al. Wnt/-catenin signaling promotes differentiation, not self-renewal, of human embryonic stem cells and is repressed by Oct4. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2012;109(12):4485-90.
 34. Turner DA, Trott J, Hayward P, Rué P, Martinez Arias A. An interplay between extracellular signalling and the dynamics of the exit from pluripotency drives cell fate decisions in mouse ES cells. *Biology Open* 2014;3(7):614-626.
 35. Schlupf J, Steinbeisser H. IGF antagonizes the Wnt/ β -Catenin pathway and promotes differentiation of extra-embryonic endoderm. *Differentiation; Research in Biological Diversity* 2014;87(5):209-219.
 36. Raggioli A, Junghans D, Rudloff S, Kemler R. Beta-catenin is vital for the integrity of mouse embryonic stem cells. *PloS One* 2014. 9(1):e86691.
 37. Hao J, Li TG, Qi X, Zhao DF, Zhao GQ. WNT/beta-catenin pathway up-regulates Stat3 and converges on LIF to prevent differentiation of mouse embryonic stem cells. *Developmental Biology* 2006;290(1):81-91.
 38. Ogawa K, Nishinakamura R, Iwamatsu Y, Shimosato D, Niwa H. Synergistic action of Wnt and LIF in maintaining pluripotency of mouse ES cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2006;343(1):159-166.
 39. Anton R, Kestler H, Köhl M. Beta-catenin signaling contributes to stemness and regulates early differentiation in murine embryonic stem cells. *FEBS Letters* 2007;581(27):5247-5254.
 40. Tavernier G, Mlody B, Demeester J, Adjaye J, De Smedt SC. Current methods for inducing pluripotency in somatic cells. *Advanced Materials* 2013;25(20):2765-2771.
 41. Jung DW, Kim WH, Williams DR. Reprogram or reboot: small molecule approaches for the production of induced stem cells and direct cell reprogramming. *ACS Chemical Biology* 2014;9(1):80-95.
 42. Cooper, GM, Hausman RE. *Hücre: moleküler yaklaşım*. İzmir Tıp Kitabevi;2006.
 43. Ross J, Busch J, Mintz E, et al. A rare human syndrome provides genetic evidence that WNT signaling is required for reprogramming of fibroblasts to induced pluripotent stem cells. *Cell Reports* 2014;9(5):1770-1780.
 44. Ho R, Papp B, Hoffman JA, Merrill BJ, Plath K. Stage-specific regulation of reprogramming to induced pluripotent stem cells by Wnt signaling and T cell factor proteins. *Cell Reports* 2013;3(6):2113-2126.

45. Aulicino F, Theka I, Ombrato L, Lluís F, Cosma MP. Temporal perturbation of the Wnt signaling pathway in the control of cell reprogramming is modulated by TCF1. *Stem Cell Reports* 2014;2(5):707-20.
46. Murayama H, Masaki H, Sato H, Hayama T, Yamaguchi T, Nakauchi H. Successful Reprogramming of Epiblast Stem Cells by Blocking Nuclear Localization of β -Catenin. *Stem Cell Reports* 2015;4(1):103-113.
47. Serio RN. Wnt of the two horizons: putting stem cell self-renewal and cell fate determination into context. *Stem Cells and Development* 2014;23(17):1975-1990.

YAZARLARA BİLGİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi yılda üç kez yayınlanır. Yayınlanması istenen yazılar Editöre gönderilir. (ADRES: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Editörler Kurulu 35340 Balçova-İzmir)
Tüm yazılar danışman değerlendirmesinden sonra yayınlanır. Dergide yayınlanmış olan yazıların kısmen veya tamamen kullanımı editörün iznine bağlıdır. Yayınlanmayan yazılar iade edilmez.

Gönderilecek yazılar

Dergimiz tıp dünyasında değişik alanlarda üretilen deneysel ve klinik araştırmalar ile inceleme yazıları, olgu sunumları, derlemeler ve diğer ilgili konulardaki bilimsel yazıları bilim dünyasına kazandırmak amacıyla yayınlanmaktadır. Daha önce yayınlanmamış, yayınlanmak üzere başka bir dergide değerlendirilmekte olmayan ve her bir yazarı tarafından onaylanan makaleler Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde değerlendirilmek üzere kabul edilir (Ek).
Yazılarda anlam ve yazım bakımından gerekli görülen düzeltmeler editörler veya danışmanlar tarafından yapılabilir. Yazıların dergimizde yayınlanabilmesi için belirtilen kurallara uyulması gerekmektedir.

Yayın hakkı transferi

Dergiye gönderilen yazıların yayınlanmasına karar verildiğinde yazının yayın hakkı tüm yazarları tarafından imzalanan bir belgeyle Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne devredilir (Ek).

Etik kurallar

Hasta haklarının korunması amacıyla olgu sunumlarında isim, rumuz, hastane kayıt numarası ve tarihlerden kaçınılmalıdır. Gerekli değilse detaylar bildirilmemeli, basılacak metin hastaya gösterilerek bilgilendirilmiş onay alınmalı, **onay alındığı yazıda belirtilmelidir.**

Klinik çalışmalarda, iyi klinik ve laboratuvar uygulamaları esaslarına uyulduğu, Helsinki Bildirgesinin dikkate alındığı ve kurumsal veya bölgesel etik standartlara uyulduğu yazının yöntem bölümünde belirtilmelidir. İlaç araştırmalarında, uluslararası kabul gören kılavuzlar ve Sağlık Bakanlığının "İlaç araştırmaları hakkındaki yönetmelik"i dikkate alınmalıdır. Hayvan deneyleri için ilgili etik standartlara ilişkin açıklama yapılmalıdır.

Değerlendirme süreci

Tüm yazılar orijinallik, geçerlilik, içeriğin önemi ve tartışması düzeyinde yazar adları belirtilmeksizin konuyla ilgili iki danışman tarafından değerlendirilir. Değerlendirme süreci tamamlandıktan sonra editörün görüşü yazara iletilir.

Dergi yayın dili Türkçe olup, yazıların değerlendirilmesinde Türk Dil Kurumu'nun Yeni Yazım Kılavuzu ve Türkçe Sözlüğü esas alınır.

Genel İlkeler

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi yayınlanmak üzere gönderilen yazıları aşağıdaki bölümlerde dikkate alacaktır:

Araştırma yazıları

Bilimsel bilgiye katkıda bulunan, derlenen yeni verilerin tartışıldığı araştırma yazılarıdır. Gönderilen yazılar 250 sözcüğü geçmeyen İngilizce ve Türkçe başlık ve özet içermeli ve tablo, resim, şekiller ve kaynaklar hariç 3500 sözcüğü geçmemelidir.

Gözden geçirme ve derleme yazıları

Bu yazılar genel olarak tıbbın çeşitli alanlarında önemli güncel bilgilerin tartışıldığı yazılardır. Orijinal çalışmaların verilerinin yayınlanması amaçlanmamaktadır.

Sürekli eğitim başlığı altında yer almak üzere gönderilebilir. Bu başlıkta değerlendirilmesi amaçlanıyorsa beş soru ve yanıtlarının eklenmesi gerekir. Sürekli eğitim başlığında değerlendirilmek üzere editör, seçilen konuda yetkin çalışmaları olan bilim adamlarından yazı talebinde bulunabilir.

Derleme ve gözden geçirme yazıları 250 sözcüğü geçmeyen İngilizce ve Türkçe özet içermeli ve tablo, resim, şekiller ve kaynaklar hariç 5000 sözcüğü geçmemelidir.

Olgu sunumları

Bu başlıkta değerlendirilmesi istenen yazılar 150 sözcüğü geçmeyen İngilizce ve Türkçe başlık ve özet içermeli ve resim şekiller ve kaynaklar hariç 1500 sözcüğü geçmemelidir.

Editöre mektuplar

Olgu sunumları veya kontrolsüz gözlem çalışmaları bu bölümde değerlendirilmek üzere gönderilebilir. Bu başlıkta değerlendirilmesi istenen yazılar için özet gerekmez, 500 sözcüğü geçmemelidir.

Kitap tanıtım

Tıbbın çeşitli alanlarında yayınlanan kitapların tanıtımı bu bölümde yer alır. Yazarlar da bu bölümde kitaplarının değerlendirilmesi için başvurabilirler.

Yazım biçemi

Kısaltmalar ilk geçtiği yerde açık olarak belirtilmeli, başlıklarda kısaltma kullanılmamalıdır. Kısaltmalar özetten sonraki bölümde bir çerçeve içinde tanımlanabilir.

II

İlaçların piyasa ismi yerine jenerik ismi yeğlenmelidir.

Hastalık isimleri, Dünya Sağlık Örgütü Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması başlıklarına uygun olarak kullanılmalıdır.

Gereksiz dipnotlardan kaçınılmalıdır.

Makale aşağıdaki başlıkları içeren bölümlerden oluşmalıdır.

Başlık

Aşağıdaki bilgileri içerir:

1. Yazının başlığı: Kısa kapsayıcı ve anlaşılır olmalıdır.
2. Yazının daha önce yayınlanıp yayınlanmadığı belirtilmelidir.
3. Yazarlara ilişkin bilgiler: Çalıştıkları kurumlar belirtilmeli ve iletişim kurulacak kişinin, tam iletişim adresi (telefon (iş, GSM), faks, e-posta adresi) yer almalıdır.

Özet

Türkçe ve İngilizce özet, bölümlü özetlerde (araştırma yazıları) 250, bölümsüz özetlerde (gözden geçirme, olgu sunumu) 150 kelimedenden daha uzun olmamalı ve bölümlü özetler aşağıdaki gibi yapılandırılmalıdır:

Amaç (Objective): Yazının birincil amacı

Gereç ve Yöntem (Material and method): Veri kaynakları, araştırma tipi, hastalar ya da çalışmaya katılanlar, görüşme/değerlendirmeler ve temel ölçümler

Bulgular (Results): Ana bulgular

Sonuç (Conclusion): Doğrudan klinik uygulamalar, çıkarılacak sonuç belirtilmelidir.

Olgu sunumlarında, gözden geçirme yazılarında özetlerin yapılandırılması gerekmez.

Anahtar sözcükler (Key words): 3-10 adet Türkiye Bilim Terimleri (<http://bilimterimleri.com>)'nden seçilen anahtar kelimeler bu sayfada yer almalı, bu kurala titizlikle uyulmalıdır.

Başlık ve özetler İngilizce ve Türkçe düzenlenmelidir.

Yazının Metni

Orijinal makalelerin metinleri aşağıdaki şekilde düzenlenmelidir:

Giriş

"Giriş" diye başlık yazılmadan direkt olarak konuya geçilmelidir, giriş bölümünde çalışmanın yapılmasını gerekli kılan kaynaklar ve çalışmanın amacı kısaca yazılır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubuna ilişkin özellikler, kullanılan materyalin kaynağı ve değerlendirme yöntemlerinin uygulama biçimleri ve güvenilirliğine ilişkin kaynakların ayrıntılı betimlenmesini, deneklerin bilgilendirilmiş onayını ve deneysel çalışmalarda etik kurul görüşünü içerir. Yöntem çalışmaların aynen yinelenebileceği düzeyde açıklama gerektirir. Kullanılan istatistik yöntem bu bölümde belirtilir. Metinde geçecek her bir istatistik değeri, serbestlik derecesi ve olasılık değerini kapsamalıdır. Okurun bildirilen sonuçları doğrulamasına olanak verecek biçimde düzenlenmelidir. İstatistiksel eğilimler (trends), bu amaçla yapılmış istatistikler olmadıkça belirtilmemelidir.

Bulgular

Bulguları hem metin hem tabloda yinelemekten kaçınılmalıdır.

Tartışma

Araştırmalar için çalışmanın güçlü ve zayıf yanlarının belirtilerek, bulguların tartışıldığı bölümdür.

Teşekkür

Eğer varsa destekleyen, katkıda bulunan kişi ya da kurumlara ilişkin kişisel ve teknik yardımla ilgili bilgi ve teşekkür bu bölümde yer almalıdır.

Kaynaklar

Kaynaklar metindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve dizilmelidir. Alfabetik sıra gerekmez. Kaynaklar cümle sonunda parantez içinde belirtilmelidir. Kaynakların listesiyle metin içinde yer alışı arasında uyumsuzluk bulunmamalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Tüm kaynaklar metinde belirtilmelidir. Kaynaklar aşağıdaki örneklerdeki gibi gösterilmelidir. Altı yazara kadar tümü yazılmalı, altıdan fazla yazar varsa üçü yazılıp, Türkçe makalelerde "ve ark.", İngilizce makalelerde "et al" ibaresi kullanılmalıdır. Dergi adlarının kısaltılması Index Medicus'a uygun olmalıdır. Index Medicus'ta indekslenmeyen bir dergi kısaltılmadan yazılmalıdır.

Kaynaklar aşağıdaki gibi düzenlenmelidir.

Dergi Yazıları: Pugazhennti S, Khandelwai RL. Insulin-like effects of vanadate on hepatic glycogen metabolism in nondiabetic and streptozotocin-induced diabetic rats. Diabetes 1990;39:821-827.

Kitaplar: Ravel R. Clinical Laboratory Medicine. Fourth Edition. Chicago: Yearbook Medical Publishers Inc, 1984; 265-281.

Derleme Kitaplar: Elevitch FR, Hicks GP, Microprocessors and computers in the clinical laboratory, In:Tietz NW, ed. Fundamental of clinical chemistry, third edition. Philadelphia: W.B.Saunders, 1987; 254-265.

Yazar bir kuruluşta: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise testing. Safety and performance guidelines. Medl Aust 1996; 164-228.

Yazar belirtilmemişse: Cancer in South Africa (editorial). S Afr Med 1994; 84-115.

Kitaptan bölüm: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-478.

Elektronik ortamda dergi yazısı: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Elektronik ortamda monograf: CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

Türkçe kitap: Yazıcı O. İki uçlu duygudurum bozuklukları ve diğer duygudurum bozuklukları. Psikiyatri Temel Kitabı (1) içinde Ed: C Güleç, E Köroğlu, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1997; 429-448.
ICD-10- Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması: Ed: O Öztürk, B Uluğ, Türkiye Sınır ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993.

İnternet erişimi: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm> (Erişim tarihi 26 Haziran 2010).

Tablo, Şekil ve Resimler

Tablolar çift aralıklı olmalı, 120'den fazla yazı karakterine sahip olmamalı ve 70 sıradan daha uzun olmamalıdır. Tabloların her biri ayrı sayfalarda metin sonunda kaynaklardan da sonra yer almalıdır. Her bir tablo başlıklı olmalı ve bu başlıklar metin içinde geçiş sırasında uygun olarak romen rakamları ile numaralandırılmalıdır. Tablolar kendilerini açıklayacak biçimde düzenlenmelidir. Başka kaynaklardan veri alınmış ise izin alınmalı, kaynak dipnot olarak belirtilmelidir.

Şekil başlıkları metin içinde geçiş sırasında uygun olarak numaralandırılmalıdır. Metin sonuna tablolardan sonra, şekillerden önce ayrı bir sayfaya şekiller için başlıklar adı altında yazılmalıdır.

Dijital fotoğrafların dijital fotoğraf makinesi ile çekilmiş olması tercih edilmektedir.

Yazıların Gönderilmesi

Orjinal makale <http://www.journalagent.com/deutip/> 'internet adresinden yönergeler takip edilerek kayıt ettirilir.

Ön yazıda makalenin derginin hangi bölümünde yayınlanmasının hedeflendiği belirtilmelidir.

Yazıların alınmasının ardından yazarlara makalenin alındığı, bir makale numarası ile bildirilecektir. Tüm yazışmalarda bu makale numarası kullanılacaktır. Düzeltme isteği sonrası 6 ay içinde yazar tarafından düzeltilmeyen makalelerin tüm yazışmaları iptal edilir.

IV

Ek: YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ EDITÖRLÜĞÜ'NE

Yayınlanması dileğiyle gönderdiğimiz:

.....
.....
.....

başlıklı makalenin yazar(lar)ı olarak, yazının; her türlü yayın haklarının Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne ait olduğunu, derginin belirttiği yazım ve yayın kurallarına uygun olduğunu, makalenin orijinal ve daha önce yurt içinde ve yurt dışında Türkçe veya yabancı bir dilde yayınlanmadığını ve yayınlanmak üzere değerlendirme aşamasında olmadığını, bilisel ve etik sorumluluğunun tarafımıza ait olduğunu, diğer yazarlara ulaşılabilmesi halinde; tüm yazarların çalışmadan haberdar olduklarını ve diğer yazarların sorumluluklarını, makalenin birinci yazarı olarak üzerime aldığımı kabul ve beyan ederim.

<u>Yazar adı</u>	<u>Tarih, İmza</u>
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	
10.	