



# DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt / Volume : 32

Sayı / Number : 3

Yıl / Year : 2018



ISSN : 1300-6622

EISSN : 2602-3148

# DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

## TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi adına sahibi: Prof. Dr. Murat CELİLOĞLU  
Sorumlu Yazı İşleri Müdürü: Prof. Dr. Can SEVİNÇ

Cilt: 32

Sayı: 3

Yıl: 2018

Sayfa: 173 - 280

### DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI

ISSN: 1300-6622

EISSN: 2602-3148

Yayın No: 09.0100.0000.000/BY.019.121.981

### YAYIN KURULU

#### Baş Editör

Prof. Dr. Canan ÇOKER, DEÜTF Tıbbi Biyokimya AD orcid.org/0000-0002-9268-4221

#### Editörler

Prof. Dr. Banu LEBE, DEÜTF Tıbbi Patoloji AD orcid.org/0000-0003-2520-2664

Prof. Dr. Caner ÇAVDAR, DEÜTF İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD orcid.org/0000-0002-2306-2429

Prof. Dr. Dayimi KAYA, DEÜTF Kardiyoloji AD orcid.org/0000-0003-1364-7770

Prof. Dr. Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER, EÜ Kadın Hast. ve Doğum AD orcid.org/0000-0003-3196-1624

Prof. Dr. Enver AKALIN, AECM Böbrek ve Pankreas Nakli Programı orcid.org/0000-0003-1341-5144

Prof. Dr. Erdem ÖZKARA, DEÜTF Adli Tıp AD orcid.org/0000-0002-8101-7706

Prof. Dr. Fatma SAVRAN OĞUZ, İÜİTF Tıbbi Biyoloji AD orcid.org/0000-0002-6018-8936

Prof. Dr. Koray ATILA, DEÜTF Genel Cerrahi AD orcid.org/0000-0001-9628-5300

Prof. Dr. Mehmet Ali ÖZCAN, DEÜTF İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD

Prof. Dr. Murat GÖKDEN, UAMS Patoloji AD orcid.org/0000-0001-5275-1672

Prof. Dr. Oğuz ALTUNGÖZ, DEÜTF Tıbbi Biyoloji AD orcid.org/0000-0002-2548-4238

Prof. Dr. Reyhan UÇKU, DEÜTF Halk Sağlığı AD orcid.org/0000-0003-0254-571X

Prof. Dr. Salih KAVUKÇU, DEÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD orcid.org/0000-0002-9959-881X

Prof. Dr. Sezer UYSAL, DEÜTF Tıbbi Biyokimya AD orcid.org/0000-0002-1117-0625

Prof. Dr. Taner K. ERDAĞ, DEÜTF Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları AD orcid.org/0000-0001-5636-3343

Prof. Dr. Tunç ALKIN, DEÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD

Prof. Dr. Zeynep GÜLAY, DEÜTF Tıbbi Mikrobiyoloji AD orcid.org/0000-0002-4135-9154

**Yayın Koordinatörü:** Ceren KOYUNCUOĞLU YILMAZ

**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 (Nisan, Ağustos, Aralık) yayımlanır.

**Online Yayın Tarihi:** 15.12.2018

**Dergi URL** : <http://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>

**Yazışma Adresi** : Dokuz Eylül Üniversitesi - Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayın Kurulu - İnciraltı 35340 İZMİR

**Tel** : 0 232 412 22 63

**e-posta** : [tipdergisi@deu.edu.tr](mailto:tipdergisi@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.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi; Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini ve TÜRKİYE ATIF DİZİNİ'nde yer almaktadır.

**Basım Yeri** : Dokuz Eylül Üniversitesi Matbaası

**Basım Tarihi** : 15.02.2019

**Basım Adedi** : 200 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

## AMAÇ VE KAPSAM

DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi adına yayımlanan hakemli, multidisipliner, akademik bir dergidir. Türkçe ve İngilizce dillerinde yılda üç sayı olarak Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında yayımlanır.

DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nin amacı, tıbbın her alanında uygun hipotezle, bilimsel yöntemler kullanılarak yapılmış özgün araştırmaları yayınlamaktır. Disiplinler arası işbirliği ile yapılmış temel, çevrimsel ve klinik araştırmalar, toplum temelli araştırmalar dergide öncelikli olarak yer bulur. Yanı sıra, güncel konulardaki derlemeleri, ender rastlanan tıbbi olguları, eğitim amaçlı kısa tıbbi bulmacaları, editör görüşlerini, alanında uzman hekimlerin deneyim ve yorumlarını içeren editöre mektupları yayımlar.

DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nin hedef okuyucu kitlesi; tıbbın her alanı ile ilgili hekimler, uzmanlar, araştırmacılar, uzmanlık ve doktora öğrencileri yanı sıra tıp fakültesi öğrencileridir. Sürekli mesleki gelişim ve araştırma kültürünün yaygınlaşmasına katkı sağlamayı hedefler.

DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Yazarlardan makale yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi Yayın Kurulu, "DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi Yönergesi" uyarınca, uluslararası kuruluşların [International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE) ve European Association of Science Editors (EASE)] etik kurallarını gözeterek çalışmalarını yürütür.

Dergiye makale gönderimi için izlenecek yol ve ilgili kurallar, "Yazarlara Bilgi" bölümünde tanımlanmaktadır.

DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi, **Index Copernicus Master List**, **TÜBİTAK ULAKBİM TR Tıp Dizini** ve **Türkiye Atıf Dizini**'nde indekslenmektedir.

## EDİTORYAL

Değerli akademisyen, araştırmacı ve okurlar,

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nin 2018 yılındaki bu son sayısında hem temel tıp bilimleri, hem de klinik bilimlerden farklı konularda yedi araştırma makalesi, dört olgu sunumu ve iki derleme yer almaktadır. Bu yılın ikinci tıbbi bulmacasının yanıtı da okurlarımıza sunulmuştur.

Kök hücre, somatik hücre ve kanser hücresinde epitelyal mezenkimal geçiş ve inflamasyon yollarını moleküler düzeyde inceleyen bir araştırma yanı sıra; küçük hücreli dışı akciğer kanseri, toplumda gelişen pnömoni ve Hirschprung hastalığı gibi farklı hastalıklarda hematolojik, patolojik ve genetik laboratuvar incelemelerinin tanı ve izlemedeki katkısını değerlendiren klinik araştırmalar da bu sayımızda yayınlanan özgün araştırma makaleleri arasındadır. Yanı sıra, yaşlılarda bilişsel işlevler ve yaşam doyumu, çocuklarda diş çürükleri etkenleri ve alt ekstremitte ampute hastalarda protez memnuniyeti gibi farklı toplumsal kesimlerin sağlık sorunlarını irdeleyen araştırma makaleleri de yine bu sayıda yer almaktadır.

İnsani amaçlı ilaca erken erişim programları ile ilgili derleme; hasta yararı için büyük önem taşıyan, ancak yasal ve etik özellikleri tartışmalı olan bir konuda açıklayıcı bilgilendirme yapmaktadır. Diğer derlememiz ise embriyolojik gelişimin moleküler mekanizmaları ile ilgili güncel bilgiler sunmakta olup bu konudaki temel araştırmaların in vitro fertilizasyon uygulamalarına ışık tutacağını vurgulamaktadır.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nin fakültemize ve tıp dünyasına mesleki ve bilimsel katkısının artarak sürmesi dileği ile...

Saygılarımla,

Yayın Kurulu Adına

Baş Editör

Prof. Dr. Canan ÇOKER

## İçindekiler

### Araştırma Makaleleri

**Opere erken evre küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında ERCC1 ekspresyonunun belirlenmesi faydalı mıdır?**

Is It Useful To Determine ERCC1 Expression In Early Stage Non-Small Cell Lung Carcinomas?

*Hasan ERSÖZ, İsmail AĞABABAOĞLU, Şenay ÇAKMAKOĞLU, Duygu GÜREL, Neşe ATABEY, İlhan ÖZTOP, Nezih ÖZDEMİR. . . . .* 173 - 182

**Yaşlılarda bilişsel işlevlerin günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam doyumu ile ilişkisi**

Relationship between Daily Living Activities, Life Satisfaction and Cognitive Functions in the Elderly

*Fatma ÖZKAN TUNCAY, Tülay KARS FERTELLİ. . . . .* 183 - 190

**Toplumda gelişen pnömoninin öngörülmesinde trombosit-lenfosit oranı ve pnömoni ağırlık skorunun karşılaştırılması**

The Platelet-Lymphocyte Ratio Compared With Pneumonia Severity Index In The Prediction Of Community-Acquired Pneumonia

*Mustafa BOLATKALE. . . . .* 191 - 200

**EMG, MAPK ve inflamasyona yakından bakış: Fare embriyonik kök hücre, somatik ve kanser hücrelerinde ne farklıdır?**

Close Look In EMT, MAPK And Inflammation: What Differs Between Mouse Embryonic Stem, Somatic And Cancer Cells?

*Fatih OLTULU, Berrin ÖZDİL, Çevik GÜREL, Eda AÇIKGÖZ, Duygu ÇALIK KOCATÜRK, Yasemin ADALI, Ayşegül UYSAL, Altuğ YAVAŞOĞLU, Gülperi ÖKTEM, Hüseyin AKTUĞ. . . . .* 201 - 212

**Alt ekstremite ampute hastalarda fonksiyonel kısıtlılık ve protez memnuniyeti**

Functional Restriction and Satisfaction with Prosthesis in Lower Limb Amputee Patients

*Onur ENGİN, Banu DİLEK, Hatice Merve GÖKMEN, Ebru ŞAHİN, Ramazan KIZIL, Ahmet KARAKAŞLI, Özlem EL. . . . .* 213 - 218

**Çocuklarda diş çürüğü ve etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi**

Tooth Decay in Children and the Assessment of Associated Factors

*Gülser KILINÇ. . . . .* 219 - 226

**Hirschsprung hastalığındaki kantitatif morfolojik değişikliklerin immunohistokimya eşliğinde dijital morfometrik ölçümü**

Digital Morphometric Measurement Of Quantitative Morphological Changes With Immunohistochemistry In

Hirschsprung Disease

*Sümeyye EKMEKÇİ, Mustafa OLGUNER, Erdener ÖZER. . . . . 227 – 235*

**Derlemeler**

**İnsani amaçlı ilaca erken erişim programları**

Compassionate Use Programmes of Medicinal Products

*Burç AYDIN. . . . . 237 – 242*

**Blastosist gelişimi; hücre soylarının farklanma mekanizmaları**

Blastocyst Development; Difference Mechanisms of Cell Layers

*Filiz YILMAZ, Işıl TEKMEN. . . . . 243 - 250*

**Olgu Sunumları**

**Göğüs hastalıkları kliniklerinde değerlendirilen infertilite olguları**

Infertility Cases in Pulmonary Medicine Departments

*Sibel DORUK, Kemal Can TERTEMİZ, Sibel KEÇECİ. . . . . 251 - 258*

**Gastrointestinal sistem kanamalarının nadir bir nedeni: Aorto-enterik fistül**

A Rare Reason for Gastrointestinal System Bleeding: Aortoenteric Fistula

*Mehtap ŞAHİN, Dilek GÜNEY, Esra GÜNGÖR ALBAYRAK. . . . . 259 – 264*

**Perineal yerleşimli epidermal kist: Olgu sunumu**

An Epidermal Cyst Localized In Perineum: A Case Report

*Ali Cenk ÖZAY, Özlen EMEKÇİ ÖZAY, Dilay GÖKDENİZ, Gülnar NURİYEVA, Erkan ÇAĞLIYAN, Meral KOYUNCUOĞLU, Berrin ACAR. . . . . 265 - 268*

**Gebelikte Over Torsiyonu Ve Ovaryopeksi**

Over Torsion and Ovaryopexis in Pregnancy

*Buğra ŞAHİN, Gizem CURA, Fatih ÇELİK, Banuhan ŞAHİN. . . . . 269 – 274*

**Tıbbi Bulmaca – Geçen Sayının Yanıtı . . . . . I**

**Yazarlara Bilgi. . . . . III – XIII**

**2018 yılı Dizinler**

Hakem Dizini /Referee Index.....IX

Yazar Dizini /Author Index .....XI – XIII

Konu Dizini.....XV – XVII

Subject Index .....XIX - XX

# Opere erken evre küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında ERCC1 ekspresyonunun belirlenmesi faydalı mıdır?

IS IT USEFUL TO DETERMINE ERCC1 EXPRESSION IN EARLY STAGE NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMAS?

Hasan ERSÖZ<sup>1</sup>, İsmail AĞABABAOĞLU<sup>2</sup>, Şenay ÇAKMAKOĞLU<sup>3</sup>, Duygu GÜREL<sup>4</sup>, Neşe ATABEY<sup>3</sup>, İlhan ÖZTOP<sup>5</sup>, Nezh Özdemir<sup>6</sup>

<sup>1</sup>İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

<sup>2</sup>Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Ankara

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

<sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

<sup>5</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

<sup>6</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Ana Bilim Dalı, İzmir

## ÖZ

**Amaç:** Son yıllarda; küçük hücreli dışı akciğer karsinom (KHDAK)'lu hastalarda, adjuvan platin bazlı kombinasyon kemoterapisinin etkinliği üzerinde Excision-Repair-Cross-Complementing-Grup-1 (ERCC1) geni ekspresyon düzeyinin öngörücü değer taşıdığını belirten çalışmalar bildirilmekle birlikte konu hakkındaki değeri halen tartışmalıdır.

Çalışmamızda akciğer rezeksiyonu sonrası platin bazlı kemoterapi uygulanan hastalarda ERCC1 ekspresyon düzeyinin belirlenmesinde immunohistokimyasal analiz (IHK) ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemlerinin etkinliğinin karşılaştırılması ve çalışma sonunda elde edilen verilerin tedavi yanıtını öngörmedeki etkinliğinin incelenmesi hedeflendi.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız prospektif ve tanımlayıcı özelliktedir. Ocak 2011-Ocak 2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde KHDAK nedeniyle opere edilen ve çalışma kriterlerine uyan hastalar dahil edildi. Hastalardaki ERCC1 ekspresyon düzeyleri RT-PCR ve IHK ile analiz edildi. ERCC1 ekspresyonunun prediktif değeri, sonuçların nüks ve sağkalım açısından istatistiksel olarak incelenmesi ile değerlendirildi.


**Bulgular:** Çalışma 17 olgu üzerinden yürütüldü. Olguların ortalama yaşı 59.82±6.36 yıld. Üç olguda nüks gözlenirken, iki yıllık sağkalım %82.4 idi. RT-PCR ile analizi ile %64.70 olguda tümör dokusunda ERCC1 ekspresyon düzeyinin normal dokuya göre daha yüksek olduğu belirlendi. IHK analizi ile olguların %35.29'unda güçlü ekspresyon gözlemlendi. Olguların RT-PCR ile IHK skor ortalamaları arasındaki ilişki anlamlı değildi (p=0.14). Hastaların nüks gelişimi ile RT-PCR skorunun korele olduğu (r=-0.29), IHK skorlamasının ise çok zayıf korelasyon (r=0.13) gösterdiği belirlendi.

**Sonuç:** Çalışmamız, KHDAK' da ERCC1 ekspresyon düzeyinin RT-PCR ile belirlenmesinin IHK ile belirlenmesine göre daha güvenilir olabileceğini desteklemiştir. Ancak daha kesin yorumlar yapabilmek için çok merkezli, geniş olgu serilerinde çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** küçük-hücreli-olmayan akciğer karsinomu; ERCC1 proteini, insan; immünohistokimya; gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

## Hasan ERSÖZ

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi  
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı,  
Basın Sitesi/ Karabağlar – İZMİR

 <https://orcid.org/0000-0001-9877-7595>

#### ABSTRACT

**Objective:** Recent studies have been reported that expression levels of Excision-Repair-Cross-Complementing-Group-1 (ERCC1) has predictive value to anticipate the efficacy of adjuvant-platinum-based-combination-chemotherapy in patients with non-small-cell-lung-cancer (NSCLC). However, it is still controversial.

The aim of this study was to compare the efficacy of immunohistochemical analysis (IHC) and real-time-polymerase-chain-reaction (RT-PCR) to determine ERCC1 expression and, whether the ERCC1 expression levels is effective to predict the clinical outcome of the NSCLC patients who were treated with by platinum-based-chemotherapy after lung resection.

**Material and Method:** Our study is prospective and descriptive. Between January2011&2014, patients who were operated for NSCLC in Dokuz Eylül University Thoracic Surgery Clinic and who met the criteria of the study were included. Expression levels of ERCC1 were analyzed by RT-PCR and IHC. Predictive value of ERCC1-expression was evaluated by examining the results statistically in terms of recurrence and survival

**Results:** The study was conducted on 17 cases whose mean age was 59.82±6.36 years. Two-year-survival was 82.4% when recurrence was observed in three cases. By RT-PCR analysis, 64.70% of patients were found to have ERCC1-expression-level higher than normal tissue in tumor tissue. IHC-analysis showed strong expression 35.29%. The relation between the RT-PCR and IHC score averages was not significant (p=0.14). It was determined that recurrence development of the patients correlated-well with the RT-PCR score (r=-0.29), while too poor correlation (r=0.13) was observed with IHC-scoring.

**Conclusion:** Our study supports that determination of ERCC1 expression level by RT-PCR may be more reliable than IHC on prediction of recurrence in NSCLC. However, in order to make more accurate interpretations, there is a need for multi-centered, large-scale case studies.

**Keywords:** Non-Small-Cell Lung Carcinoma, ERCC1 protein, human, immunohistochemistry, real-time polymerase chain reaction

Erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olan hastalarda cerrahi rezeksiyon temel tedavi yaklaşımı olup, küratif rezeksiyona rağmen anlamlı oranda relaps meydana gelmektedir. Bu hastalarda relaps riskini azaltmak için adjuvan kemoterapi ve radyoterapi gibi ek tedaviler uygulanmaktadır. 1867 bronş kansinömlü hasta üzerinde yapılmış olan Uluslararası Adjuvan Akciğer Kanseri Çalışması (IALT),küratif cerrahi sonrası adjuvan sisplatin bazlı kemoterapi verilmesinin hastalara 5 yıllık survey üzerinde mutlak fayda sağladığını göstermiştir (1). Bunun dışında da KHDAK'li olgularda postoperatif adjuvan platin bazlı kemoterapi uygulamasının faydalı olduğu yönünde birçok makale mevcuttur (2-5).

Bununla birlikte adjuvan platin bazlı kemoterapi uygulamasının, hastaların beş yıllık sağkalımı üzerindeki etkinliği %4 ila 15 arasında değişmektedir (2-5). Bu değişkenlik, bizlere tedavi etkinliğinde kullanılan ilaç dışındaki faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir.

Bu faktörlerden biri olabilecek olan sisplatin direncinde, DNA tamir mekanizmalarının önemli rol

oynadığı bilinmektedir (6). Sisplatinin hücre yıkımı üzerindeki etkisi DNA'ya bağlanarak DNA-platin bağlarının oluşmasına dayanır. Bu bağlardan bir kısmı DNA zincirleri arasında çapraz kovalent bağ şeklinde oluşarak DNA replikasyonunu inhibe eder. ERCC(Excision Repair Cross-Complementing) Geni, DNA tamirinde önemli rol oynayan bir genidir. ERCC geninin 1, 2, 3 olarak adlandırılan üç formu bulunur. ERCC1 proteini tamir mekanizmasında işlev gören bir protein olup, yine tamir mekanizmasında görevli olan XPF (Xeroderma Pigmentosum Group F) proteini ile kompleks oluşturarak DNA da hasarlı bölgeye bağlanır (7). ERCC1DNA zincirleri arasındaki çapraz bağları kırarak rekombinasyon sürecinde DNA tamirini sağlamasına karşın, sisplatin-DNA bağlarının yok edilmesine de yol açar. Bu nedenle sisplatin direncine neden olur (8-10).

In vitro çalışmalar ERCC1 ekspresyonunun platin direnci üzerindeki etkisinin ovaryum, testis, mesane, serviks ve KHDAK'lerinde önemli rol aldığını göstermiştir (11). Bu nedenle ERCC1ekspresyon düzeyinin



değerlendirilmesi halen KHDAK'inde standart tedavi olarak kabul edilen platin bazlı kemoterapiden fayda görebilecek hastaları tanımlama konusunda yardımcı olabileceğini akla getirmektedir. Buna göre ERCC1 ekspresyon düzeyinin düşük olmasının, sisplatin tedavisine duyarlılığı gösteren bir indikatör olduğu ve prognozu öngören bir belirteç olduğu tanımlanmıştır (12).

Ancak literatürde ERCC1 ekspresyonunun sisplatin direnci ile ilişkisine yönelik veriler birbiri ile çelişkilidir. Özellikle ERCC1 ekspresyonunu belirlemede kullanılan immunohistokimyasal (IHK) çalışmalara konu olan 8F1 monoklonal antikorunun ERCC1 proteinini saptamadaki yetersizliği, bu proteini hedeflemediği ve ayrıca yanlış sonuçlar verebildiğine yönelik araştırmalar yayınlanmıştır (13,14). Bu çalışmalar sonrasında ERCC1'in saptanmasında gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ile ERCC1 mRNA düzeyinin belirlenmesinin daha uygun bir yöntem olduğu düşünülmüştür.

Bu çalışma; ERCC1 ekspresyonunun KHDAK'li olgularda platin bazlı kemoterapi yanıtını öngörmede kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi, sağkalım ve yaşam kalitesini öngörmede rolü olup olmadığının saptanması ve ayrıca ERCC1 ekspresyonunun incelenmesinde kullanılmakta olan IHK ve RT-PCR yöntemlerinin tedavi yanıtını ve sağ kalımı öngörmedeki duyarlılık ve özgüllüklerinin karşılaştırılması amacıyla planlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız; prospektif ve tanımlayıcı özelliktedir. Çalışmaya Ocak 2011- Ocak 2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde KHDAK nedeniyle opere edilen ve çalışma kriterlerine uyan hastalar dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm hastalar konu ile ilgili bilgilendirilerek, kendilerinden bilgilendirilmiş onamları alındı. Çalışmamız süresince iyi klinik uygulamalar esaslarına uyuldu, Helsinki Bildirgesi dikkate alındı ve kurumsal ya da bölgesel etik standartlara uyuldu. Çalışmamız DEÜ Klinik Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulunun 01.12.2011 tarih ve 2011/38-13 sayılı kararıyla onaylandı.

Araştırmaya tam rezektabl olarak opere edilmiş evre I, II ve IIIA olan KHDAK'li olgular dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş aralığı 45-65 olarak

belirlendi. Hastaların postoperatif egzersiz düzeylerinin standardizasyonunu bozmaması için psikolojik, nörolojik, muskuloskeletal hastalıklar ya da mobilizasyonu engelleyen diğer durumları olan hastalar çalışmaya alınmadı. Yine egzersiz kapasitesi ve anket standardizasyonunu etkilemesi, ayrıca postoperatif iyileşmeyi geciktirmesi nedeniyle kanser dışında akciğer hastalığı olan olgular (tüberküloz öyküsü, KOAH vb.) da çalışmaya dahil edilmedi. Aynı sebeple araştırmaya dahil edilen hastaların preoperatif yapılan solunum fonksiyon testlerinde birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1) değeri, %60 ve üzeriydi. Tüm bu dışlama ve dahil etme kriterleri sayesinde, beklenen sağ kalımları ve komorbiditeleri yönüyle homojen hasta grupları oluşturulması hedeflendi. Zira bu kriterler hastanın mortalite ve morbiditesi üzerinde etkili olan parametrelerdir.

Çalışma süresinde göğüs cerrahisi kliniğinde opere edilen erken evre KHDAK'li 126 olgunun 52'si uygun yaş aralığında olmaması sebebiyle, 4'ü mobilizasyonu engelleyen ek hastalığı sebebiyle, 27'si eşlik eden akciğer hastalığı nedeniyle, 16'sı da preoperatif solunum fonksiyon testinde birinci saniyedeki FEV1 değeri %60'ın altında olması sebebiyle araştırmaya dahil edilmedi. Sonuçta ele alınan 27 olgunun biri postoperatif erken dönemde exitus olduğundan çalışmaya alınamadı. Kalan 26 olgunun ise yalnızca 17'si IHK' boyama gerçekleştirilebildiği için çalışma verileri 17 olgu üzerinden yürütüldü.

Opere edilen olguların doku örneklerinden ERCC1 gen ekspresyon düzeyi hem IHK hem de RT-PCR yöntemi kullanılarak belirlendi. Bu amaçla operasyonda elde edilen ve -80°C' de saklanmakta olan normal ve tümörlü akciğer dokuları kullanıldı.

Akciğer dokusundan RNA izolasyonu MBT K0731 kitiyle (Thermo) gerçekleştirildi. Her bir örneğe ait normal ve tümör dokularından elde edilen RNA'ların saflıkları ve miktarları nanodrop (ThermoScientific) cihazı kullanılarak ölçüldü. cDNA sentezi ABM/G2361 sentez kiti ile Toplam 20 ul hacimde gerçekleştirildi. cDNA çevrimi yapılan örnekler -20°C de saklandı. RT-PCR için Roche 480 termal döngüleyici sistem ve kit olarak Lightcycler 480 RNA SYBR Green1 master kiti (Roche) kullanıldı. İnternal kontrol

olarak Beta Aktin primerleri seçildi. Analiz tüm kontrol ve hasta örnekleri ile en az üç kez tekrarlandı. Hedef gen olan ERCC1 geninin ekspresyonundaki değişiklikler referans gen olarak seçilen Actin B ile karşılaştırılarak analiz edildi (13). Normal dokuya göre erime noktasında oluşan azalma ve artma skorlandı. Ayrıca deney ve kontrol dokularındaki ortalama ERCC1 mRNA düzeyi değerlendirildi ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

RT-PCR yöntemine göre skorlama şu şekilde yapıldı;

\*Skor 0: Değişmemiş (kontrol ile tümör dokusundaki ERCC1 transkript düzeyi eşit)

\*Skor 1: Artmış (tümör dokusundaki ERCC1 transkript düzeyi kontrol dokusuna göre yüksek)

\*Skor 2: Azalmış (tümör dokusundaki ERCC1 transkript düzeyi kontrol dokusuna göre düşük)

İmmün boyama için ERCC1 Antikoru olarak clone 8F1 kullanıldı. Olguların parafine gömülü normal ve tümöral doku örnekleri ERCC1 antikoru ile boyandı. Pozitif kontrol olarak, tonsillerepitelial hücreleri kullanıldı. Boyanmış preparatlar değerlendirilerek skorlaması yapıldı. Parafine gömülü dokulardan poly-Lizin kaplı lamalar üzerine 3 mikrometrelilik kesitler alındı. Deparafinizasyonda dahil olmak üzere ekstraksiyon, antijenle muamele ve immün boyama gibi basamaklar otomatik IHK boyama cihazında gerçekleştirildi (Ventana Bench Mark Ultra Ventana Medical Systems Tucson, AZ). Çalışmada Biotinsiz hidrojen peroksitli antikor tanıma kiti kullanıldı (ultraView™ Universal DAB Detection Kit, Catalog number 760-500, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ). Dokular Anti ERCC1 antikoru (clone 8F1, Santa Cruz Biotechnology) ile inkübe edilerek boyandı.

IHK boyama sonrasında elde edilen veriler aşağıdaki skorlama sistemi kullanılarak değerlendirildi

\*Skor 0: Nükleer ERCC1 ekspresyonu yok (nükleer boyama olan hücre sayısı %10 dan az)

\*Skor 1: Zayıf ERCC1 ekspresyonu nükleer boyama olan hücre sayısı %10 veya %10'dan çok, %50 den az)

\*Skor 2: Güçlü ERCC1 ekspresyonu (%50 veya %50 den fazla hücrede nükleer boyama var).

Hastalar postoperatif dönemde platin bazlı kemoterapilerini aldı. Ayrıca postoperatif kontrollerinde 6, 12, 18 ve 24. aylarda rutin olarak uygulamış olduğumuz torakoabdominal BT ile takip edildi ve böylece nüks olup olmadığı ile gelişen ek durumların olup olmadığı kaydedildi.

Sonuçların istatistiksel analizleri, SPSS 20.0 programı yardımıyla yapıldı. Bağımlı ve bağımsız değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri frekans değerleriyle gösterildi; ortalama, standart sapma ve yüzdeler belirtildi. Bağımsız değişkenlerden etkilenen bağımlı değişkenlerin ölçümlerinde; her grubun kendi içindeki tekrarlanan ölçümlerinin karşılaştırılmasında "Wilcoxon işaretli sıralı test" kullanıldı. Parametrik ve ölçüm verilerinin analizinde Pearson korelasyon analizi, numerik olan verilerin analizinde Spearman sıra korelasyon analizi kullanılmıştır. Elde edilen veriler arasındaki korelasyon Pearson korelasyon testi ile hesaplanarak yorumlandı. Anlamlılık düzeyi  $p \leq 0.05$  değerine göre %95 güven aralığında belirlendi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 17 olgunun biri (%5.88) kadın, 16'sı (%94.12) erkek hastadır. Hastaların ortalama yaşı  $59.82 \pm 6.36$  yıldır. Olguların biri (%5.88) büyük hücreli karsinom, dördü (%23.52) adenokarsinom ve 12'si (%70.59) skuamöz hücreli karsinom tanısı aldı. Seçilen hastalara ait veriler Tablo I de sunulmaktadır.

Çalışma sürecinde olguların normal ve tümör dokularından RNA izole edildi. RNA verimi dokunun büyüklüğü, nekrotik doku miktarı gibi parametrelere bağlı olarak değişkenlik göstermekteydi. Bu örneklerin RNA ölçümleri sonucu RNA konsantrasyon miktarlarının en az 2.1 ng/ $\mu$ l ve en çok 859.5 ng/ $\mu$ l olduğu belirlendi.

Olgularda, pozitif ve negatif kontrollere ait RT-PCR ile elde edilmiş amplifikasyon eğrileri analiz edildiğinde her bir olgunun normal dokulardaki ve tümör dokularındaki ERCC1 ekspresyon düzeylerinin 3 farklı ölçüm sonucunda elde edilen ortalama düzeyleri belirlendi (Tablo II).

**Tablo I.** Çalışmaya dahil edilen olgular ve özellikleri

	n	%
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	1	5.9
Erkek	16	94.1
<b>Histopatoloji</b>		
Skvamöz Hücreli Karsinom	12	70.6
Adenokarsinom	4	23.5
Büyük Hücreli Karsinom	1	5.9
<b>Evre</b>		
1B	1	5.9
2A	9	52.9
2B	5	29.4
3A	2	11.8
<b>RT-PCR Skoru</b>		
0	1	5.9
1	11	64.7
2	5	29.4
<b>IHK Skoru</b>		
0	9	52.9
1	2	11.8
2	6	35.3
<b>KT</b>		
Sisplatin	3	17.7
Karboplatin	1	5.9
Sisplatin + Vinorelbin	10	58.8
Sisplatin + Decetaksel	2	11.8
Sisplatin + Gemstabin	1	5.9
<b>RT</b>		
Var	4	23.5
Yok	13	76.5
<b>Nüks</b>		
Var	3	17.6
Yok	14	82.4
<b>Sağkalım</b>		
Sağ	14	82.4
Exitus	3	17.6

**Tablo II.** KHDAK'li olguların normal ve tümörlü dokularındaki ERCC1 ekspresyon düzeyleri\*

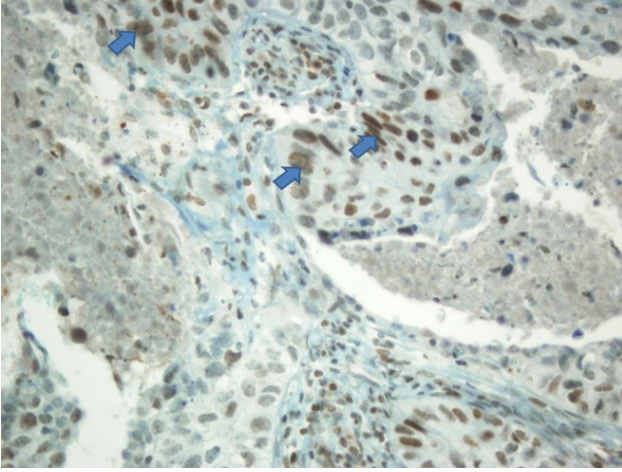
Olgu No	Doku No	Normal T/R Ekspresyonu Değeri** (ng/μl)	Tm T/R Ekspresyonu Değeri** (ng/μl)
1	D1	9.7	19.2
2	D2	15.6	17.9
3	D3	15.5	5.7
4	D5	8.82	35.9
5	D8	25.4	17.3
6	D9	12.4	21.2
7	D10	23.7	22.7
8	D12	12.8	17.7
9	D13	23.1	21.2
10	D14	4.66	20.7
11	D16	12.9	20.1
12	D20	22.1	19.2
13	D22	4.3	8.1
14	D23	10.2	17.2
15	D25	15.1	30.6
16	D26	22.5	15.2
17	D27	17.9	14
ORTALAMA ± SD		15.1 ± 6.38	19.1 ± 6.83

\*17 olgunun verisinin normal dağılımda olup olmadığı Kolmogorov Simirnov/Shapiro-Wilk's test ile analiz edildi. Veriler normal dağılımda olduğu için son satırda tüm verilerin ortalama ± standart sapma (SD) değerleri sunuldu

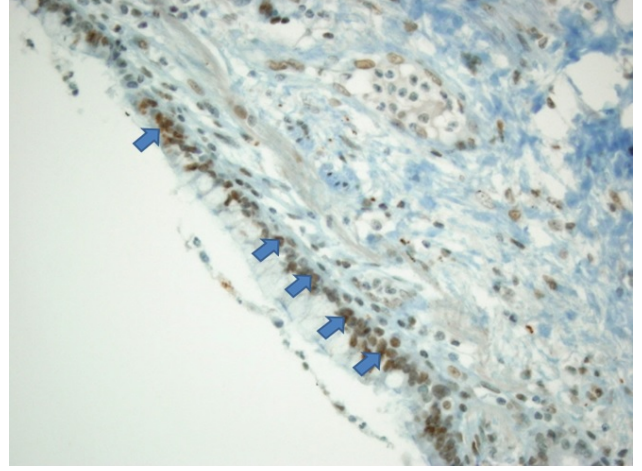
\*\*Değerler her bir olgunun normal dokulardaki ve tümör dokularındaki ERCC1 ekspresyon düzeylerinin 3 farklı ölçüm sonucunda elde edilen ortalama düzeylerini belirtmektedir

Tümör dokularındaki rölatif ERCC1 ekspresyonunun  $19.3 \pm 1.6$  ng/ $\mu$ l normal dokuda ise  $14.9 \pm 1.5$  ng/ $\mu$ l olduğu saptandı. ERCC1 genindeki ekspresyon değişiklikleri her olguya ait normal ve tümörle karşılaştırılarak elde edildi. Bu analiz sonucunda ERCC1 ekspresyon düzeyinin, 17 olgunun 11'inde (%64,70) normal dokuya göre tümör dokusunda daha yüksek olduğu, olguların beşinde (%29,41) normal dokuya göre azalma olduğu, bir (%5,88) olguda ise normal doku ile tümör dokusundaki ekspresyon düzeylerinin benzer olduğu belirlendi. Elde edilen bu veriler ışığında, RT-PCR ile belirlenen ERCC1 geni ekspresyon düzeyleri gereç ve yöntem bölümünde tanımlandığı şekilde skor 0, 1 ya da 2 olarak skorlandı.

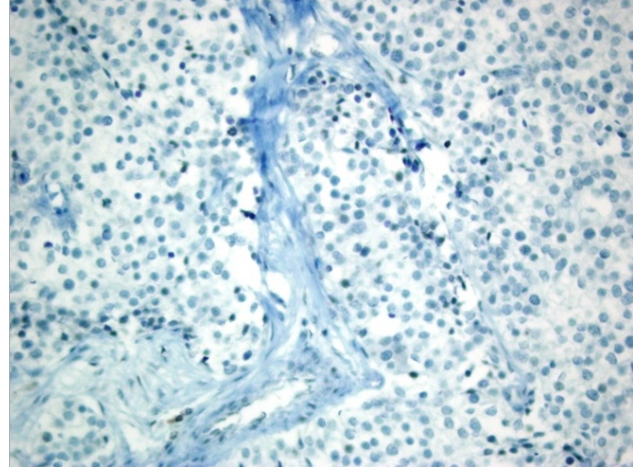
IHK sonuçlarına göre, çalışmaya dahil edilen 17 hastadan dokuzunda (%52,94) ERCC1 ekspresyonu artışı yok iken ikisinde (%11,77) zayıf; altısında (%3,29) ise güçlü ERCC1 ekspresyonu gözlemlendi. Buna göre IHK skorlamaları yapıldı (Resim 1-4).



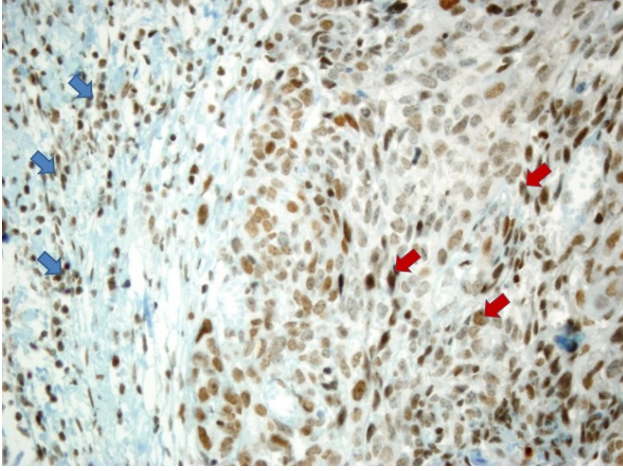
Resim 1: Tümördeki ekspresyon (ok) (IHK skor:1) (x40)



Resim 2: Bronş mukoza epitelindeki ekspresyonlar (ok) (x40)



Resim 3: Tümörde ekspresyon görülmedi (IHK skor:0) (x40)



Resim 4: Tümörde (kırmızı ok) ve stromadaki enflamatuvar hücrelerde (mavi ok) belirgin ekspresyon mevcut (IHK skor:2) (x40)

Olguların RT-PCR Skor ortalaması  $1.24 \pm 0.56$ , IHK Skor ortalaması  $0.82 \pm 0.95$  olup aralarında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0.14$ ).

Olguların nüksleri incelendiğinde nüks gözlenen dört olgunun ortalama nüks gelişim zamanı  $14.75 \pm 9.29$  ay olarak bulundu.

Tüm bu elde edilen veriler daha önce kaydedilen klinik ve histopatolojik veriler ile karşılaştırıldı (Tablo III). Buna göre, ERCC1 ekspresyonunun immunohistokimyasal yöntem ile yapılan skorlamasıyla RT-PCR skoru karşılaştırıldığında anlamlı ilişki ya da güçlü korelasyon görülmedi ( $p>0.05$ ,  $r<0.50$ ).

Hastaların nüks gelişimi ile her iki skorlama karşılaştırıldığında RT-PCR skorunun orta derecede korele olduğu ( $r=-0,29$ ) IHK skorlamasının ise korele olmadığı ( $r=0,13$ ) belirlendi.

Hastalığın evresi ile her iki skorlama karşılaştırıldığında, RT-PCR skorunun hastalığın evresi ile orta derecede korele olduğu görülürken ( $r=-0,44$ ), IHK skoru bu derecede korelasyon göstermemektedir ( $r=0,09$ ).

IHK skoru ise tümörün histopatolojik tipi orta derece korele izlenmişken ( $r=-0,32$ ), RT-PCR skorunda bu derecede korelasyon görülmedi ( $r=0,14$ ).

Hastaların sağ kalımları ile IHK ve RT-PCR skorlarının her ikisi de birbirine yakın değerlerle orta derecede korele izlendi ( $r=0,25, -0,24$ ).

Tablo III. Çalışma sonunda elde edilen verilerin korelasyon ve karşılaştırma analizi değerleri\*

r/rho p	RT-PCR skoru	IHK skoru	Yaş	Histopatoloji	Evre	Kemoterapi	Nüks	Sağkalım
RT-PCR skoru	-	-0,19 0,49	0,12 0,67	0,14 0,61	-0,44 0,09	0,22 0,41	-0,29 0,27	-0,24 0,36
IHK skoru	-0,19 0,49	-	-0,22 0,39	-0,32 0,21	0,09 0,74	-0,01 0,99	0,13 0,62	0,25 0,34
Yaş	0,12 0,67	-0,22 0,39	-	-0,22 0,40	-0,16 0,54	0,07 0,79	-0,07 0,80	-0,16 0,55
Histopatoloji	0,14 0,61	-0,32 0,21	-0,22 0,40	-	-0,28 0,27	-0,25 0,34	-0,35 0,17	-0,30 0,25

<b>Evre</b>	-0,44 0,09	0,09 0,74	-0,16 0,54	-0,28 0,27	-	0,23 0,38	0,32 0,22	0,42 0,10
<b>Kemoterapi</b>	0,22 0,41	-0,01 0,99	0,07 0,79	-0,25 0,34	0,23 0,38	-	-0,06 0,82	0,12 0,67
<b>Nüks</b>	-0,29 0,27	0,13 0,62	-0,07 0,80	-0,35 0,17	0,32 0,22	-0,06 0,82	-	0,89 0,00
<b>Sağkalım</b>	-0,24 0,36	0,25 0,34	-0,16 0,55	-0,30 0,25	0,42 0,10	0,12 0,67	0,89 0,00	-

\*Ölçüm verilerinin analizinde Pearson korelasyon analizi (r), numerik olan verilerin analizinde Spearman sıra korelasyon analizi (rho) kullanılmıştır.

## TARTIŞMA

Araştırmamız sonucunda elde etmiş olduğumuz verilere göre; ERCC1 ekspresyonunun immunohistokimyasal yöntem ile yapılan skorlamasıyla RT-PCR skoru karşılaştırıldığında anlamlı ilişki görülmemiştir. Bununla birlikte hastaların nüks gelişimi ile karşılaştırıldığında RT-PCR skorunun orta derecede korele olduğu ancak aradaki farkın anlamlı olmadığı gözlenirken IHK skorlamasının yalnızca zayıf korelasyon gösterdiği izlenmekteydi. Buna göre elde edilen veri ışığında RT-PCR skorunun IHK skoruna göre nüksleri ön görmede daha başarılı olduğu, ancak olgu sayımızın kısıtlı olması sebebiyle korelasyon gösteren verilerin anlamlı sonuç doğurmadığı izlenmiştir. Verilerimizde iki yöntemin birbiri ile olan ilişkilerinde de güçlü korelasyon görülmemesi sebebiyle RT-PCR skorunun nüksleri ön görmede IHK skoruna göre daha güvenilir olabileceği öngörüsüne ulaşılmıştır.

RT-PCR skorunun hastalığın evresi ile orta derecede korele olduğu görülürken, IHK skoru korelasyon göstermemekteydi. Bu durum da RT-PCR skorunun IHK skoruna göre üstünlüğünü düşündürmüştür.

IHK skoru ise tümörün histopatolojik tipi orta derece korele izlenmişken, RT-PCR skorunda korelasyon görülmemiştir. Bu durum IHK boyamanın hastanın histopatolojik tipi gibi faktörlerden etkilenebileceğini, hastanın nüks ve sağkalımını göstermede yanıltıcı bir faktör olabileceğini göz önüne sermiştir.

Literatürde ERCC1 ekspresyonunun sisplatin direnci ile ilişkisine yönelik veriler birbiri ile çelişkilidir. Özellikle ERCC1 ekspresyonunu belirlemede kullanılan immunohistokimyasal çalışmalara konu olan 8F1 monoklonal antikorunun ERCC1 proteinini saptamadaki yetersizliği, bu proteini hedeflemediği ve ayrıca yanlış sonuçlar verebildiğine yönelik araştırmalar yayınlanmıştır (13,14). Bu çalışmalar sonrasında ERCC1'in saptanmasında RT-PCR yöntemi ile ERCC1 mRNA düzeyinin belirlenmesinin daha uygun bir yöntem olduğu düşünülmüştür. Buna göre, çalışmamızda elde etmiş olduğumuz tüm bu veriler, literatürdeki verilerle birebir uyumlu olduğu söylenebilir.

İlginç olarak hastaların sağkalımları ile IHK ve RT-PCR skorlarının her ikisi de birbirine yakın değerlerle orta derecede korele izlenmiştir. RT-PCR sonucunun nüksleri göstermede IHK skoruna üstünlüğünü göz önünde bulundurduğumuzda hastalısız sağkalım konusunda da RT-PCR skorunun üstün olduğu sonucuna ulaşılabilir. Bununla birlikte, veri sayısının yetersiz olduğu ve sağ kalımı etkileyen faktörlerin kapsamlı değerlendirilmediği araştırmamızda kapsamlı bir sağ kalım analizi yapılması amaçlanmamıştır. Yeterli olgu sayısının ve değerlendirme parametrelerinin kapsamlı olduğu araştırmalarda sağ kalımın ayrıntılı olarak analiz edilip yorumlanması gerektiğine inanmaktayız.

Çalışmamız, RT-PCR yöntemi ile incelenen KHDAK'li olguların tamamında ERCC1 geninin eksprese olduğunu göstermiştir. Ortalama ERCC1 ekspresyon

düzeyinin KHDAK'li olguların tümör dokularında normal dokularına göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu karsinogenez sürecinde artan genomik instabiliteye bağlı olarak artan DNA tamir oranının artması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

RT-PCR ile ERCC1 ekspresyonunun arttığı saptanan olgulardan yarısından azı (11' de 5, %46) IHK ile de pozitif saptanmıştır. Bu durum, RT-PCR yönteminin sensitivitesinin daha yüksek olduğunu tanımlayan literatür verileri ile uyumludur. Ayrıca literatürde bu antikorun farklı proteinleri tanıyabiliyor olacağı ile (13-15) uyumlu olarak, RT-PCR ile ERCC1 ekspresyonu olmadığı tekrarlayan kereler kontroller eşliğinde saptandığı bir olguda da ERCC1 boyaması pozitif bulunmuştur. Ayrıca ERCC1 in farklı varyant formlarının da bulunduğu bu farklı formların RT-PCR ile ayırt edilebilirken antikorlar tarafından tanınmadığı belirlenmiştir (15).

Hastaların yaşam süresinin yaş, solunum fonksiyonları, ek hastalıklar ve hastaların egzersiz kapasitesi faktörlerinden direkt olarak etkilendiği kanıtlanmıştır. Bu faktörleri dışladığımız için sonuçları daha doğru yorumlamamız kolaylaşmaktadır. Çalışmamızdaki dahil etme ve dışlama kriterlerine göre yaşam süresini etkileyecek faktörler düşünülerek homojen bir hasta grubunda çalışmış olmamız, her ne kadar olgu sayımızı kısıtlayıp verilerimizin anlamlılığı üzerinde olumsuz etki yaratsa da elde etmiş olduğumuz korelasyon sonuçlarının güvenilirliğini arttırmakta ve elde etmiş olduğumuz sonuçlarda hastaların KHDAK dışı faktörlerden etkilenme durumunu dışlamaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda incelenen klinik ve histopatolojik parametreler ile ERCC1 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir. Bununla birlikte çalışmamızın sınırlı hasta sayısı göz önünde bulundurularak yapmış olduğumuz korelasyon analizlerinde ERCC1 ekspresyonu ile KHDAK'li olgularda klinik, histopatolojik bulgular ve bunların yanı sıra tedavi yanıtı arasındaki ilişkinin belirlenebilmesi için bazı ipuçları elde edilmiştir. Konu hakkında daha net verilere ulaşım daha kesin yorumlar yapabilmek için çok merkezli, geniş olgu serilerinde çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-smallcell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-360.
2. Gurubhagavatula S, Lynch TJ. The role of adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26:298-303.
3. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2589-2597.
4. Douillard J, Rosell R, Delena M, Legroumellet A, Torres A, Carpagnano F. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): final results after 70-month median follow-up. *J Clin Oncol*. 2005;23:Suppl 16:A7013-A7013 abstract.
5. Strauss GM, Herndon J, Maddaus A, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol*. 2004;22:Suppl 14:A7019-A7019.
6. Simon GR, Ismail-Khan R, Bepler G. Nuclear excision repair based personalized therapy for non-small cell lung cancer: From hypothesis to reality. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39:1318-1328.
7. Reed E. Platinum-DNA adduct, nucleotide excision repair and platinum based anti-cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev*. 1998;24:331-344.
8. Breen D, Barlési F. The place of excision repair cross complementation 1 (ERCC1)in surgically treated non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:805-811.
9. Mu D, Hsu DS, Sancar A. Reaction mechanism of human DNA repair excision nuclease. *J Biol Chem*. 1996;271:8285-8294.

10. Sancar A. Mechanisms of DNA excision repair. *Science*. 1994;266:1954-1956.
11. Zamble DB, Mu D, Reardon JT, Sancar A, Lippard SJ. Repair of cisplatin-DNA adducts by the mammalian excision nuclease. *Biochemistry*. 1996;35:10004- 10013.
12. Postel-Vinay S, Soria JC. ERCC1 as Predictor of Platinum Benefit in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35:384-386.
13. Olausson KA, Fouret P, Kroemer G. ERCC1-specific immunostaining in non- small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1559-1561.
14. Olausson KA, Soria JC. Validation of ERCC1-XPF immunodetection—letter. *Cancer Res*. 2010;70:3851-3852.
15. Friboulet L, Olausson KA, Pignon JP, et al. ERCC1 Isoform Expression and DNA Repair in Non-SmallCell Lung Cancer. 2013;368:1101-1110.



## Yaşlılarda bilişsel işlevlerin günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam doyumu ile ilişkisi

RELATIONSHIP BETWEEN DAILY LIVING ACTIVITIES, LIFE SATISFACTION AND COGNITIVE FUNCTIONS IN THE ELDERLY

Fatma ÖZKAN TUNCA, Tülay KARS FERTELLI

Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

### ÖZ

**Amaç:** Yaşlılık döneminde bilişsel alanda yaşanan değişimler; bireysel ve toplumsal işlevsellikte bozulmaya neden olabilmekte ve bireyin belirli yaşam alanlarını etkilemektedir. Çalışmada yaşlı bireylerde bilişsel durumun fiziksel bağımlılık düzeyi ve yaşam doyumu ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırma, huzurevinde bulunan 64 yaşlı ile yürütülmüştür. Araştırmanın verileri Tanıtıcı Bilgi Formu; Mini Mental Durum Ölçeği, Barthel Günlük Yaşam Aktiviteleri İndeksi ve Yaşam Doyum Ölçeği ile elde edilmiştir. Verilerin istatistiksel analizinde; sayı, yüzdelik hesabı, Khi Kare Testi, Mann-Whitney U testi ve Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Araştırmada istatistiksel anlamlılık düzeyi <0.05 olarak kabul edilmiştir.

**Bulgular:** MMDÖ'ne göre bilişsel bozukluğu olan yaşlıların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yaşam doyumlarının kötü olduğu ve günlük yaşam aktivitelerinde bağımlı oldukları belirlenmiştir. Bilişsel durum ile fiziksel bağımsızlık düzeyi ve yaşam doyumu arasında anlamlı bir ilişki ve pozitif bir korelasyon elde edilmiştir.

**Sonuç:** Bilişsel işlevlerde bozulma, yaşlıların günlük yaşamları ve yaşam doyumları ile ilişkilidir.

**Anahtar Sözcükler:** Yaşlılık, bilişsel durum, günlük yaşam aktiviteleri, yaşam doyumu

### ABSTRACT

**Objective:** Changes in the cognitive function in old age may cause deterioration in individual and social functions and affect the individual's domains of life. The aim of this study was to evaluate the relationship between daily living activities, life satisfaction and the level of cognitive functions in the elderly

**Material and Method:** The study was conducted with 64 elderly people in the nursing home. Data was collected with Descriptive Characteristics Form, Mini Mental State Scale, Barthel Daily Living Activities Index and Life Satisfaction Scale. In the statistical analysis of the data; frequencies, percentages, Khi Kare test, Mann-Whitney U test and Pearson correlation analysis were used. The level of statistical significance was accepted as <0.05 in the study.

**Results:** It was determined that the elderly with cognitive impairment had a statistically significant worse life satisfaction and they were dependent on daily life activities. There was a significant positive correlation between cognitive status and physical independence level and life satisfaction.

**Conclusion:** Impairment in cognitive functions is related to the daily lives and life satisfaction of the elderly.

**Keywords:** Old age, cognitive status, daily life activities, life satisfaction

**Fatma ÖZKAN TUNCA**

Cumhuriyet Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Fakültesi  
İç Hastalıkları Hemşireliği AD.  
SİVAS

<https://orcid.org/0000-0001-8059-1821>

Yaşlılık bireylerin fizyolojik ve ruhsal durumlarında geri dönüşümsüz değişikliklerin tümünü içeren, bütün canlılarda görülen normal bir süreçtir (1, 2). Yaşlılık döneminde emeklilik, yakınların kaybı, fiziksel ve zihinsel işlevlerin azalması, başkalarının varlığına gereksinimin artması, sosyal desteklerin azalması gibi değişikliklerin yaşlıları farklı boyutlarda etkilediği bilinmektedir (3, 4). Tüm bu kayıplar yaşlıların kendilerini bağımlı, işlevlerini yitirmiş ve güçsüz hissetmelerine sebep olmaktadır (5 – 8).

Yaşlılık sürecinde, fiziksel değişimlerle birlikte; algılama, hücrelerde yenilenmenin azalması, fiziksel ve zihinsel reaksiyon zamanının artması ve vücudun eski gücüne sahip olmaması gibi bazı ortak özellikler, bilişsel süreçlerde değişime sebep olmaktadır (9 – 11). Hastalık ve yaşla ilgili olarak yaşanan değişimlerin, yaşlının subjektif iyilik düzeyinin azalmasına yol açtığı bildirilmektedir. Sözü edilen değişimler sonucunda, üretkenlik işlevinden uzaklaşma, çevreye ilgide azalma, yeni durumlara yanıt vermede gecikme, bellek, dikkat ve düşünme sürecinde yavaşlama gibi durumlar ortaya çıkmaktadır (5, 7, 12). Basit unutkanlıktan demansa kadar uzanabilen bir yelpazede incelenen bilişsel problemler bireyin sosyal, mesleki ve toplumsal yaşam alanlarını etkilemektedir. (5, 12, 13, 14). Değişen düzeylerdeki bilişsel değişim ile birlikte günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlık seviyesi azalmakta ve yaşlı birey bağımsız işlevlerini giderek yarı bağımlı ya da tam bağımlı yapabilir hale gelmektedir (15, 16). Yaşlılık sürecinin getirdiği bu değişimler özellikle kendi yaşamını sürdürdüğü ortam dışında bulunan ve kurum ortamında bu süreci tamamlayan yaşlılar için daha fazla sıkıntı verici olmakta ve yaşlı bireyin yaşamdan beklenti ve yaşam doyumu düzeyi etkilenmektedir (3, 8, 17).

Yaşam doyumu; kişinin, iş, boş zaman ve diğer iş dışı zaman olarak tanımlanan yaşama gösterdiği duygusal tepki olarak açıklanabilir. Diğer bir yaklaşıma göre, yaşam doyumunun, öznel iyi olma ve yaşam kalitesi hakkında ulaştığı yargıları temsil ettiği ve genel olarak kişinin tüm yaşamını ve bu yaşamın çok çeşitli boyutlarını içerdiği bildirilmektedir (11, 12, 13, 18). Tüm yaş dönmelerinde olduğu gibi yaşlılarda da yaşam doyumunun değerlendirilmesi önemli bir kavramdır. Bu nedenle yaşam doyumu kavramının, sağlıklı yaşlanmanın sürdürülmesinde bütüncül olarak ele alınması ve

yaşlılarda fiziksel ve bilişsel süreçlerle birlikte takip edilmesi gerektiği tartışılmaktadır (4, 13, 19).

Literatürde yaşlılarda fiziksel kapasite, bilişsel durum ve yaşam doyumunu etkileyen etmenlere yönelik çalışmalar bulunduğu ancak yaşam alanını önemli derecede etkileyen bilişsel durum, fiziksel aktivite düzeyi ve yaşam doyumu değişkenlerinin birlikte incelendiği çalışmaların yetersiz olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçtan yola çıkılarak çalışmada, yaşlılarda bilişsel durumun fiziksel bağımlılık düzeyi ve yaşam doyumu ile ilişkisini değerlendirmek ve değişkenler arasındaki ilişkiyi saptamak amaçlanmıştır.

Bu çalışmada “Yaşlıların bilişsel işlevleri ile günlük yaşam aktivite düzeyleri arasında ilişki vardır”, “Yaşlıların bilişsel işlevleri ile yaşam doyumu düzeyleri arasında ilişki vardır” ve “Bilişsel durum, günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlık düzeyi ve yaşam doyumu değişkenleri birbirini etkilemektedir” hipotezleri ele alınmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Örneklem

Araştırma bir huzurevinde yapılmıştır. Araştırma evrenini huzurevinde bulunan 72 yaşlı oluşturmaktadır. Çalışmada örneklem hesaplama yöntemine gidilmeden; çalışmanın yürütüldüğü tarihler arasında huzurevinde bulunan, araştırmaya katılmasını engelleyecek düzeyde sağlık sorunu olmayan, işitme problemi yaşamayan ve açıklama sonrası çalışmaya katılmayı kabul eden 64 yaşlı örneklem dâhil edilmiştir.

### Veri Toplama Araçları

Araştırmanın verileri aşağıda açıklanan formlar aracılığıyla toplanmıştır:

Tanıtıcı Bilgi Formu; İlgili literatür ve çalışmalardan yararlanılarak, araştırmacılar tarafından hazırlanan bu form, bireylerin sosyo-demografik özelliklerini sorgulamaya yönelik 11 sorudan oluşmaktadır.

Mini Mental Durum Ölçeği (MMDÖ); 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (20). Türkiye için geçerlik güvenilirliği Güngen ve arkadaşları tarafından çalışılmıştır (21). Ölçek, bilişsel bozukluğun

derecesini ölçmek için kullanılmaktadır ve ölçek toplam skoru 30'dur. Farklı kesim noktaları kullanılmakla birlikte, genellikle 23 ve altı skorlar bilişsel bozukluğun göstergesi olarak kabul edilmektedir. MMSE bilişsel düzeyin saptanmasında kullanılabilir yönelim, bellek, dikkat, dil ve görsel mekânsal yeteneklerin değerlendirildiği oldukça kısa bir testtir. MMSE aynı zamanda tarama amacıyla da kullanılmaktadır. Halen bilişsel bozuklukların saptanmasında, demansın evresi ve tedaviye yanıt takibinde ve demans için yapılan epidemiyolojik çalışmalar için klinik pratikte, sıkça başvurulan kullanışlı ve standardize bir test olma özelliğini sürdürmektedir (5, 22).

Barthel Günlük Yaşam Aktiviteleri İndeksi (BGYAİ) Barthel İndeksi, 1965 yılında Barthel ve Mahoney tarafından geliştirilmiştir (23). Barthel İndeksi, ayrıntılı, yansız, kolay uygulanabilen, anlaşılabilir, neden-sonuç ilişkisini araştıran ve günlük yaşam aktivitelerinin tüm basamaklarını değerlendiren bir ölçektir. Araştırmada kullanılan bu indeks, bireylerin aktivitelerindeki bağımsızlık düzeylerini belirlemek amacıyla kullanılmıştır. Barthel indeksinin puanları 0 – 100 arasında değişmekte, 0-20 puan; tamamen bağımlılığı, 21 – 61 puan; ileri derecede bağımlılığı, 62 – 90 puan; orta derecede bağımlılığı, 91 – 99 puan; hafif derecede bağımlılığı, 100 puan; bağımsızlığı açıklamaktadır. Barthel İndeksi'nin kullanıldığı çalışmalarda, 60 puan sınır olarak alınmış olup, 60'ın üzerindeki puanlar bağımsız olarak işlev yapabilmeyi açıklamaktadır (24).

Yaşam doyumu ölçeği (YDÖ); Deiner, Emmons, Larsen, Griffin (1985) tarafından geliştirilen ölçeğin güvenilirlik ve geçerlik çalışması Karataş (1990) tarafından yapılmıştır (25, 26). Ölçekten alınan 7 puan ve altının düşük, 13 puan ve üstünün yüksek yaşam doyumu, 8 – 12 arasında kalan puanların ve orta düzeyde bir yaşam doyumu gösterdiğini bildirmektedir (27).

#### **Veri Toplama Formlarının Uygulanması**

Veriler araştırmacılar tarafından huzurevinde bulunan yaşlılar ile yüz yüze görüşme yöntemi ile toplanmıştır. Araştırmacılar tarafından çalışmanın amacı ve önemi açıklandıktan sonra çalışmaya katılmayı kabul eden yaşlılar ile kurumda bulunan uygun bir görüşme bölümünde görüşülerek ilgili form ve ölçekler

uygulanmıştır. Bireylerin günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlık düzeyleri bireyden ölçekte belirtilen aktiviteleri yapması istenerek; ne ölçüde yapabildiği gözlem yolu ile değerlendirilmiş ve ilgili forma kaydedilmiştir. Her bir görüşmenin yaklaşık 25-30 dakika sürmüştür.

#### **İstatistiksel Değerlendirme**

Veriler bilgisayar ortamında SPSS programında değerlendirilmiştir. Verilerin istatistiksel analizinde; demografik özellikleri belirlemek için sayı, yüzdelik hesabı, normal dağılıma uymayan verilerde iki kategorili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi ve değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Araştırmada tanımlayıcı özellikler ile bilişsel durum arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik Khi Kare Testi uygulanmıştır. Analizlerde, bazı hücrelerde beklenen frekans değerleri beşten küçük olduğu için Fisher'in Tam Olasılık Testi (Fisher Exact Test) kullanılmıştır. Araştırmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

#### **Araştırmanın Etik Yönü**

Çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan etik izin ve çalışmanın yapıldığı ilgili kurumdan çalışmanın yapılabilmesi için kurum izni alınarak sürdürülmüştür. Çalışmada aydınlatılmış onam ilkesi dikkate alınarak; katılan tüm yaşlılara çalışmanın amacı ve önemi hakkında detaylı olarak bilgi aktarılmış ve yazılı ve sözlü onamları alınmıştır.

#### **BULGULAR**

Yaş ortalaması  $71,11 \pm 6,71$  olan örneklem grubunda yer alan bireylerin çoğunluğunun erkek ve kronik bir hastalık öyküsü olduğu ve yarıdan fazlasının okur-yazar olmadığı belirlenmiştir (Tablo I).

**Tablo I:** Yaşlı bireylere ilişkin tanımlayıcı özellikler (n=64)

Tanımlayıcı Özellikler	n	%
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	23	35,9
Erkek	41	64,1
<b>Yaş grubu</b>		
65 – 75 yaş	29	45,3
75 yaş ve üstü	35	54,7
Yaş ortalaması	71,11 ± 6,71	
<b>Eğitim durumu</b>		
Okur-yazar değil	35	54,7
Okur-yazar	29	45,3
<b>Kronik Hastalık öyküsü</b>		
Var	54	84,4
Yok	10	15,6

MMDÖ'ne göre bilişsel bozukluğu olan yaşlıların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ( $p<0,001$ ) yaşam doyumlarının kötü olduğu ( $12,35 \pm 3,61$ ,  $p=0,001$ ) ve günlük yaşam aktivitelerinde bağımlı oldukları ( $82,08 \pm 5,69$ ,  $p:0,001$ ) belirlenmiştir (Tablo II).

**Tablo II.** Yaşlı bireylerin Bilişsel İşlev Durumu ile, BGYAİ ve YDÖ Puanlarının Karşılaştırılması (n=64)

MMDÖ'ne göre Bilişsel işlev bozukluğu	YDÖ	BGYAİ
	x ± SD	x ± SD
Var (n=40)	12,35 ± 3,61	82,08 ± 5,69
Yok (n=24)	22,71 ± 5,52	90,54 ± 4,98
*p	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>

MMDÖ: Mini Mental Durum Ölçeği,

YDÖ: Yaşam Doyum Ölçeği,

BGYAİ: Barthel Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği

\* Mann-Whitney U testi

Değişkenler arasındaki ilişkinin incelendiği tabloda; bilişsel durum ile fiziksel bağımsızlık düzeyi arasında orta düzeyde ( $r= 0,649$ ,  $p= 0,001$ ), bilişsel durum ile yaşam doyumu arasında ise kuvvetli düzeyde ( $r= 0,729$ ,  $p= 0,001$ ) anlamlı bir ilişki ve pozitif bir korelasyon elde edilmiştir (Tablo III).

**Tablo III.** Yaşlı bireylerde MMDÖ, BGYAİ ve Yaşam Doyum Puanlarının Korelasyonu

Ölçekler	x ± SD	BGYAİ	MMDÖ	YDÖ
		r	r	
BGYAİ	85,25 ± 6,80	-		-
MMDÖ	22,45 ± 2,71	0,649*	-	-
YDÖ	16,23 ± 6,69	0,745*	0,729*	-

MMDÖ: Mini Mental Durum Ölçeği

YDÖ: Yaşam Doyum Ölçeği

BGYAİ: Barthel Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği

\* $p<0,001$

Araştırmadan elde edilen bulgulara göre (Tablo IV); yaşlılara ilişkin tanımlayıcı özelliklerden yaş ve eğitim durumu değişkeninin bilişsel düzey ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. 75 yaş ve üzeri ( $21,40 \pm 2,54$ ,  $p=0,008$ ) ve okuryazar olmayan bireylerde ( $21,57 \pm 2,32$ ,  $p=0,010$ ) istatistiksel olarak anlamlı şekilde MMDÖ'ne daha fazla bilişsel bozukluk yaşandığı belirlenmiştir.

**Tablo IV.** Yaşlı Bireylerde Tanımlayıcı Özellikler ile Bilişsel İşlev Bozukluğu Arasındaki İlişki (n=64)

Demografik özellikler	MMDÖ'ne göre Bilişsel işlev bozukluğu		İstatistiksel test
	Var n (%)	Yok n (%)	
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	28 (68,8)	13 (31,7)	*p= 0,201
Erkek	12 (52,2)	11 (47,8)	
<b>Yaş Grubu</b>			
65-75 yaş	13 (44,8)	16 (55,2)	*p= 0,008
75 yaş üzeri	27 (77,1)	8 (22,9)	
<b>Eğitim Durumu</b>			
Okur-yazar değil	25 (71,4)	10 (28,6)	*p= 0,010
Okur-yazar	15 (51,7)	14 (48,3)	
<b>Hastalık öyküsü</b>			
Yok	34 (63,0)	20 (37,0)	**p= 0,562
Var	6 (60,0)	4 (40,0)	

MMDÖ. Mini Mental Durum Ölçeği

\* Khi Kare Testi \*\*Fisher Exact Testi

## TARTIŞMA

Bilişsel işlevlerde gerileme yaştan ilerlemesi ile belirgin hale gelmektedir. Yapılan çalışmalarda, ABD'de 65 yaş üzerinde %5 oranında şiddetli, %15 oranında ise hafif derecede bilişsel bozukluk bulunduğu ve yaştan ilerlemesiyle bu oranların arttığı belirtilmektedir (28). Ülkemizde huzurevinde yaşayan bireylerle yapılan bir çalışmada bilişsel bozukluk oranı %56,7 bulunmuştur. (29). Amuk ve ark (2009), 76 yaş ve üzeri bireylerde demans görülme oranının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu ve yaştan önemli bir belirleyici olduğunu saptamıştır (5). Yaşlıların yaş durumu ile bilişsel durumunu karşılaştıran çalışmalarda genel olarak artan yaşla birlikte, bilişsel durumun olumsuz etkilendiği görülmektedir (15, 18, 28). Yaşlılarda bilişsel durumun fiziksel bağımlılık ve yaşam doyumu ile ilişkisini belirlemeye yönelik bu çalışmada da; yaşlıların MMDÖ puan ortalamalarına göre; bilişsel fonksiyonlarında olumsuz değişimler olduğu, bu değişimin 75 yaş ve üzeri olan bireylerde daha yoğun yaşandığı görülmektedir. Bu durum, yaştan artmasıyla

birlikte bireyde yitirilen fonksiyon ve kayıplarla ilişkilendirilebilir.

Bilişsel işlevlerde bozulma, yaşlıların günlük yaşam aktivitelerini etkilemektedir. İleri düzey bilişsel bozukluk yaşayan hastaların, temel günlük yaşam aktivitelerinde daha belirgin düzeyde yetersizlik yaşadıkları dikkat çekmektedir (15, 29). Akça ve ark. (2014) çalışmaların hem enstrümantal hem de temel günlük yaşam aktivitelerinin, bilişsel işlevlerinde bozulma olan olgularda daha kötü olduğunu belirlemişlerdir (15). Bizim çalışmamızda bilişsel işlevlerinde bozulma olan yaşlıların günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılık düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Yaş ilerledikçe bilişsel fonksiyonlarda azalma ve ruhsal yapıda değişim, biyolojik ve toplumsal güdülerde azalma ile günlük yaşam üzerine olan olumsuz etkileri belirginleştiği bildirilmektedir (30). GYA üzerindeki bu olumsuz etkilerin kişilerin yaşam kalitelerini de olumsuz etkilediği ifade edilmektedir (6). Yapılan benzer çalışmalarda da GYA'deki bağımlılığın bilişsel düzeyle ilişkili olduğu bulunmuştur (2, 16, 29). Yaşlanma ile birlikte bilişsel alanda yıkım yaşanmakta ve bu yıkımla

birlikte günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlık seviyesi de azalmaktadır (31). Yaşlılıkta hayatın farklı alanlarında rol alabilme, üretken olabilme ve topluma katılımın sürdürülmesi ve fiziksel yönden aktif olabilme gibi fonksiyonların yerine getirilebilmesi için GYA'de bağımsız olabilmek önemli bir unsurdur ve GYA'nin gerçekleştirilmesi sayesinde bireyin aile içi ve toplumda özsaygıyı kaybetmemesi ve üretkenliğin devamına katkı sağlayabileceği de düşünülmektedir (2). Rehabilitasyon ve geriatri literatürüne göre kognitif beceriler günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığı etkileyen en önemli faktör olarak tanımlanmaktadır (16,32). Bu nedenle yaşlılarda bu boyutun değerlendirilmesi ve etkileyen etmenlerin belirlenmesi önemlidir.

Çalışmamızda bilişsel değişim ile ilişkili bir diğer boyut yaşam doyumu olarak belirlenmiştir. Hsu (2009) yaptığı çalışmada iki durumun birbiri ile ilişkili olduğunu, bilişsel düzeyi yüksek olan bireylerin yaşamdan aldıkları doyumun da yüksek olduğunu saptamıştır (13). Kitiş ve ark. (2012) basit ve enstrümantal GYA ile bilişsel durum arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptamışlardır (6). Levasseur ve ark. (2008) bilişsel düzey ve GYA'daki bağımsızlık düzeyi ile yaşamdan alınan memnuniyet arasında ilişki olduğunu belirlemişlerdir (33). Bilişsel ve fonksiyonel durumda yaşanan değişimlerin, mesleki ve toplumsal işlevsellikte bozulmaya neden olduğu ve bireyin yaşam alanlarını etkilediği için yaşam doyumu ile ilişkili olduğu söylenebilir.

Çalışma kapsamında tanımlayıcı özellikler ile yapılan analizde eğitim değişkeninin bilişsel durum ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Literatür ile uyumlu olarak düşük eğitim yılına sahip bireylerde bilişsel kayıpların daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Silva ve ark. (2009) yaşlılar üzerinde yaptıkları çalışmada eğitim süresi arttıkça, bilişsel fonksiyonlarında anlamlı düzeyde arttığını göstermişlerdir (18). Çuhadar ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada eğitim süresi beş yıldan az olan bireylerde bilişsel bozukluk görülme oranını %55,8 olarak belirlemişlerdir (29). Konu ile ilgili diğer çalışmalar da, eğitimin bilişsel durum üzerinde olumlu etki yarattığı bilgisini desteklemektedir (5, 13, 34, 35).

## SONUÇ

Çalışma sonuçları, yaşlıların bilişsel özelliklerinde olumsuz değişimler yaşandığını ve bilişsel durumdaki bu değişimin de, yaşlıların günlük yaşam aktivite düzeyi ve yaşam doyumu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda evde ve kurumda yaşayan yaşlılarda bilişsel duruma yönelik geniş bir değerlendirme yapılması, yaşlılarda bilişsel durumdaki olumsuz değişimi en aza indirmek için çeşitli düzeylerde fiziksel ve psikososyal bakım, eğitim, danışmanlık, rehberlik ve koordinasyon gibi hemşirelik hizmetlerinin etkili planlanması önerilebilir. Yaşlıların daha sağlıklı ve kaliteli bir yaşam sürmesi için; yaşlılara yönelik planlamalar yapılırken yaşlıların kaybedilen fiziksel, bilişsel, sosyal fonksiyonlar, günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam doyumu yönünden izlenmesi ve bu alanlarda yaşanan değişimlere yönelik girişimlere daha fazla ağırlık verilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Ak M, Közleme O. Yaşlı Yoksulluğu. Ahi Evran Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi (AEÜSBED) 2017;3:197-208.
2. Parlak Demir Y. Kendi Evinde Yaşayan ve Huzurevinde Yaşayan Yaşlı Bireylerin Günlük Yaşam Aktivitelerinin, Depresyon Düzeylerinin ve Sosyal İzolasyon Durumlarının Karşılaştırılması. Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi 2017;16:20-27.
3. Altıparmak S. Huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin yaşam doyumu, sosyal destek düzeyleri ve etkileyen faktörler. F.Ü. Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi 2009; 23:159-164.
4. Maher JP, Pincus AL, Ram N, Conroy DE. Daily physical activity and life satisfaction across adulthood. Dev Psychol 2015; 51:1407-1419.
5. Amuk T, Oğuzhanoğlu NK, Oğuzhanoğlu A, Varma GS, Karadağ F. Huzurevindeki yaşlılarda demans yaygınlığı, ilişkili risk etkenleri ve eşlik eden psikiyatrik tanılar. Anadolu Psikiyatri Derg 2009;10:301-309

6. Kitiş A, Ülgen, SY, Zencir M, Büker N. Evde yaşayan yaşlılarda kognitif düzey, depresyon durumu, fonksiyonel düzey ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Fizyoterapi ve Rehabilitasyon* 2012;23:137-143.
7. Swift AA, Daniel S, Chipperfield JG, Ruthig JC, Newall NE. Gender Differences in the Adaptive Influence of Folk Beliefs: A Longitudinal Study of Life Satisfaction in Aging, *Can J Behav Sci* 2008;40:104-112
8. Haugan G. The relationship between nurse-patient interaction and meaning-in-life in cognitively intact nursing home patients. *J Adv Nurs* 2014;70:107-120.
9. Fagerstro M, Persson C, Holst G, Hallberg IR. Determinants of feeling hindered by health problems in daily living at 60 years and above. *Scand J Caring Sci* 2008;22:410-421.
10. Giray H, Meseri R, Saatlı G, Yüceci N, Pınar Aydın P, Uçku R. Türkiye'ye İlişkin Yaşlı Sağlığı Örgütlenmesi Model Önerisi. *Türk Silahlı Kuvvetleri Koruyucu Hekim Bul* 2008;7:81-86.
11. Heo J, Stebbins RA, Kim J, Lee I. Serious leisure, life satisfaction, and health of older adults. *Leis Sci* 2013;35:16-32.
12. Kim ES, Kubzansky LD, Smith J. Life satisfaction and use of preventive health care services. *Health Psychol* 2015;34:779.
13. Hsu HC. Physical function trajectories, depressive symptoms, and life satisfaction among the elderly in Taiwan. *Aging Ment Health* 2009; 13:202-212.
14. Shatil E. Does combined cognitive training and physical activity training enhance cognitive abilities more than either alone? A four-condition randomized controlled trial among healthy older adults. *Front Aging Neurosci* 2013;5:8.
15. Demir Akça AS, Saraçlı Ö, Emre U, Atasoy N, Gündül S, Barut BÖ, Atasoy HT. Hastanede Yatan Yaşlılarda Bilişsel İşlevlerin Günlük Yaşam Aktiviteleri, Depresyon, Anksiyete ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi. *Noro Psikiyatırs Ars* 2014;51:267-274.
16. Huri M, Kayıhan H. Geriatrik Bireylerde Günlük Yaşam Aktivitelerindeki Bağımsızlık Seviyesi İle Kognitif Fonksiyon Değişkenleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi* 2014;2:1-10.
17. Akandere M. Huzurevinde kalan yaşlılarda fiziksel aktivitelerin yaşam doyum düzeylerine etkisi. *Selcuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 2007;18:1-9.
18. Silva RD, Disanayaka S, Zoysa ND, Sanjeevanie N, Somaratne S, Foster J, Srikanth S, Kathriarachchi ST, Martins RM. Norms for the mini-mental state examination from a sample of Sri Lankan older people. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24: 666-670.
19. McKenna K, Broome K and Liddle J. What older people do: Time use and exploring the link between role participation and life satisfaction in people aged 65 years and over. *Aust Occup Ther J* 2007; 54:273-284.
20. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
21. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Geçerlik ve Güvenirliği. *Türk Psikiyatrisi Derg* 2002; 13:273-251.
22. Weele GMV, Gussekloo J, De Waal MWM, De Craen AJM, Van der Mast RC. Co-occurrence of depression and anxiety in elderly subjects aged 90 years and its relationship with functional status, quality of life and mortality. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24:595-601.
23. Tuncay FÖ, Mollaoglu M. Effect of the cooling suit method applied to individuals with multiple sclerosis on fatigue and activities of daily living. *J Clin Nurs*. 2017; 4527-4536

24. Tuncay FÖ, Mollaoglu M. The effects of a self-care education program on cerebrovascular disease patients' activities of daily living. *Neurology, Psychiatry and Brain Research* 2006;13:83-88.
25. Diener E, Emmons RA, Larsen RJ, Griffin S. The satisfaction with life scale. *J Pers Assess*, 1985;49:71-5.
26. Karataş S. Yaşlılarda yaşam doyumu etkileyen etmenler. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi 1990,Ankara.
27. Sabanciogullari S, Tuncay FO, Avcı D. The Relationship Between Life Satisfaction and Perceived Health and Sexuality in Individuals Diagnosed with a Physical Illness. *Sex Disabil* 2016;34:389-402.
28. Yaman M, Demirbas H, Arslan D, Coskuner T, Oruc S. Yatarak Tedavi Gören Hastalarda Bilişsel Profil. *Balkan Med J* 2012;29:73-76.
29. Çuhadar D, Sertbaş G, Tutkun H. Huzurevinde yaşayan yaşlıların bilişsel işlev ve günlük yaşam etkinliği düzeyleri arasındaki ilişki. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2006;7:232-239.
30. Tajvar M, Arab M, Montazeri A. Determinants of health-related quality of life in elderly in Tehran, Iran. *BMC Public Health* 2008;8:323.
31. Gill DL, Hammond CC, Reifsteck EJ, Jehu CM, Williams RA, Adams MM., Lange EH, Becofsky K, Rodriguez E & Shang YT. Physical activity and quality of life. *J Prev Med Public Health* 2013;46(Suppl 1):28-34.
32. Reppermund S, Brodaty H, Crawford JD, Kochan NA, Draper B, Slavin MJ, Trollor JN, Sachdev PS. Impairment in instrumental activities of daily living with high cognitive demand is an early marker of mild cognitive impairment: the Sydney Memory and Ageing Study. *Psychol Med* 2013;43:2437- 2445.
33. Levasseur M, Desrosiers J, Tribble D. Do quality of life, participation and environment of older adults differ according to level of activity? *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:30.
34. Gönen S, Küçükgüçlü Ö, Yener G. Hastanede Yatan Yaşlı Bireylerde Demansla İlişkili Olabilecek İşlevsel-Bilişsel Bozukluk Sıklığının İncelenmesi. *J Neurol Sci Turk* 2010;27:446-456.
35. Arslantaş D, Özbabalık D, Metintaş S, Özkan S, Kalyoncu C, Özdemir G. Prevalence of dementia and associated risk factors in Middle Anatolia, Turkey. *J Clin Neurosci* 2009;16:1455-9.



# Toplumda gelişen pnömoninin öngörülmesinde trombosit-lenfosit oranı ve pnömoni ağırlık skorunun karşılaştırılması

THE PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO COMPARED WITH PNEUMONIA SEVERITY INDEX IN THE PREDICTION OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

**Mustafa BOLATKALE**

Torbali Devlet Hastanesi, Acil Servis

### ÖZ

**Amaç:** Toplumda gelişen pnömoni (TGP), hastaneye yatışın sık nedenidir ve dünya çapında önde gelen ölüm nedenidir. Pnömoni ağırlık skoru (PAS), TGP hastalarında kısa süreli mortaliteyi ve morbiditeyi belirlemek için kullanılan bir klinik tahmin skorudur. Pnömoni ağırlığını belirlemek için hızlı biyokimyasal tetkiklere yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Trombosit-lenfosit oranı (TLO) sistemik inflamasyon ve enfeksiyonun göstergesi olarak önerilmiştir. Bu çalışmanın amacı acil serviste TGP'li hastalarda TLO düzeylerinin prediktif değerini ve PAS ile ilişkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu prospektif vaka kontrol çalışmasında 78 TGP ile başvuran hasta ve 78 kontrol olgusu yer almıştır. Ortalama TLO düzeyleri çalışma ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. PAS'ları hesaplandı ve C-reaktif protein düzeyleri (CRP) ölçüldü. TLO düzeylerinin CRP, PAS ve hastaneye yatış ile ilişkisini araştırmak için korelasyon analizleri yapıldı.

**Bulgular:** Çalışma grubunda TLO düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ( $p < 0,001$ ). TLO düzeyi 140,5 için %70.5 duyarlılık ve %82.1 özgüllük saptandı. PAS, CRP ve hastaneye yatış ile pozitif korelasyon gösterdi ( $r = 0,333$ ;  $p = 0,003$ ,  $r = 0,478$ ;  $p < 0,001$ ,  $r = 0,386$ ;  $p < 0,001$ ). TLO düzeyleri yatış verilen hasta alt grubunda ayakta tedavi edilen alt grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksekti ( $p = 0,001$ ).

**Sonuç:** TGP ile başvuran erişkin hastalarda kan TLO düzeyleri anlamlı olarak artmış ve PAS, CRP ve hastaneye yatış ile pozitif korelasyon göstermiştir. TLO, TGP hastalığı için prediktif bir biyobelirteç olarak düşünülebilir.


**Anahtar Sözcükler:** Pnömoni ağırlık skoru, trombosit-lenfosit oranı, C-reaktif protein, toplumda gelişen pnömoni

### ABSTRACT

**Objective:** Community-acquired pneumonia (CAP) is a frequent cause of hospitalization and a leading cause of mortality worldwide. The pneumonia severity index (PSI) is a clinical prediction score for determining short-term mortality and morbidity in patients with community-acquired pneumonia. The usefulness of rapid biochemical tests in predicting the severity of pneumonia have been investigated. Platelet-lymphocyte ratio (PLR) have been proposed as indicators of systemic inflammation and infection. The aim of this study was to investigate the predictive value of PLR levels and its association with PSI in

**Mustafa BOLATKALE**

Torbali Devlet Hastanesi,  
Acil Servis, İzmir, Türkiye

 <https://orcid.org/0000-0002-7566-3779>

patients with CAP in the emergency department.

**Material and Method:** This prospective case-control study included 78 patients admitted with CAP and 78 control patients. The PLR mean levels were compared between the study and control group. PSI were calculated and C-reactive protein (CRP) were measured. Correlation analyses were performed to investigate the association of PLR levels with CRP, PSI and hospitalization.

**Results:** PLR levels were significantly higher in the study group compared to the control group ( $p < 0.001$ ). The PLR level of 140,5 had sensitivity of 70.5% and specificity of 82.1% and was positively correlated with PSI, CRP and hospitalization ( $r = 0.333$ ;  $p = 0.003$ ,  $r = 0.478$ ;  $p < 0.001$ ,  $r = 0.386$ ;  $p < 0.001$ ). PLR levels were significantly higher in the inpatients subgroup compared to the outpatients subgroup ( $p = 0,001$ ).

**Conclusion:** PLR levels significantly increased and positively correlated with PSI, CRP and hospitalization in adult patients presenting with CAP. PLR may be considered as a predictive biomarker of CAP.

**Keywords:** Pneumonia severity index, platelet-lymphocyte ratio, C-reactive protein, community acquired pneumonia

Toplumda gelişen pnömoni (TGP); hastane kaynaklı, uzun süreli bakım veya sağlık bakımından kaynaklanmayan akciğer parankiminin enfeksiyonu olarak tanımlanır. TGP, yetişkinlerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1). Bazı çalışmalarda, TGP'nin insidansı, prevalansı ve mortalite oranının yaşlanma ile arttığını gösteren epidemiyolojik ve klinik veriler de bildirilmiştir (2). Klinik bakımda ölüm oranı % 5-15 oranında kalmaktadır (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), TGP'nin tedavisi için maliyetlerin yıllık 12 milyar doları geçtiği bildirilmektedir. (4).

Fine ve ark. tarafından 1997'de tanımlanan pnömoni ağırlık skoru (PAS) TGP hastalarında kısa süreli mortaliteyi belirlemek için ABD'de yaygın olarak kullanılan bir klinik tahmin skorudur (5). Demografik faktörlere, var olan ek hastalıklara, fizik muayene bulgularına, vital değerlere, laboratuvar değerleri ve radyografik bulgulara göre puanlama ve buna göre sınıflama yapılmaktadır (5). Skorumla, her bir faktörün puanlarının toplanmasıyla hesaplanır. Puanlarına göre hastalar 1 ile 5 arası sınıflara ayrılır. Sınıf 1-3 deki hastalara taburculuk önerilirken, sınıf 4 deki hastalara göğüs hastalıkları servisi yatışı, sınıf 5 deki hastalara da yoğun bakım yatışı önerilmektedir. Sınıf 1 de mortalite oranları %0.1-0.4 iken, sınıf 2 de bu oran %0,6-0,9, sınıf 3 de %0,9-2,8, sınıf 4 de %8,5-9,3 ve sınıf 5 de % 27-31,1 değerlerine kadar yükselmektedir (5). Akut konfüzyon, kan üre azotu, solunum hızı, tansiyon ve yaş değişkenlerini kapsayan bir skor olan CURB-65 prognozu öngörmek için de Avrupa'da

kullanılmaktadır (6). İnflamasyonun biyokimyasal belirteçleri de potansiyel olarak önemli prognostik değişkenler olarak tartışılmıştır. Bunlar arasında kolayca temin edilebilen C-reaktif protein (CRP) ve lökosit sayısı bulunur. Bununla birlikte, bu belirteçlerin değeri belirsizliğini korumaktadır (6).

CRP, birçok klinik durumda iyi bilinen bir biyobelirteçtir, ancak geleneksel olarak pnömoninin tanısı sürecinde yararlı bir gösterge olmaya yeterli olmadığı düşünülmektedir (7). Aslında, neredeyse tüm infektif, otoimmün, iskemik ve neoplastik hastalıklar serum CRP değerlerindeki artışa katkıda bulunabilir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar pnömoni tanısını ve şiddetini tanımlamada iyi bir performans gösterebileceğini doğrulamıştır (8). TGP'yi teşhis etmek için yeni, basit, hassas ve spesifik testler, ihtiyaç duyulan ileri görüntüleme tekniklerinin sayısını azaltmak için ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla klinik bulgulara dayanan çeşitli biyokimyasal belirteçler ve olasılık hesaplama algoritmaları kullanılmasına rağmen, TGP tanısında ve şiddetinin öngörülmesinde daha spesifik ve pratik belirteçlere ihtiyaç vardır (9).

Lökosit sayımı, iyi tanımlanmış bir enflamatuvar indikatör ve/veya stres göstergesi olarak kabul edilirken, mutlak trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanan trombosit lenfosit oranı (TLO); inflamatuvar cevabın yeni bir göstergesi olarak öne sürülmektedir. TLO'nin, bazı onkolojik ve kardiyak hastalıklarda trombotik aktivitenin ve inflamasyonun belirlenmesinde yardımcı bir belirteç olarak potansiyeli

olduğu öne sürülmüştür (10, 11). Son çalışmalara göre, nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve TLO gibi yeni inflamatuvar biyobelirteçler, sistemik inflamasyon ve enfeksiyonun göstergesi olarak önerilmiştir (12, 13). Bazı çalışmalarda; bazı onkolojik, kardiyak ve pulmoner hastalığı olan hastalarda TLO düzeylerinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (11 – 13).

Bununla birlikte, TGP'li erişkin hastalarında TLO düzeyleri ile PAS'ın karşılaştırıldığı literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı Acil Serviste (AS), TGP tanılı hastalarda TLO düzeylerinin PAS, CRP ve hastaneye yatış arasındaki ilişkisini araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif vaka kontrol çalışması için onay Medipol Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Komitesi tarafından verildi. Çalışma, onaylandıktan sonraki 9 ay içinde Medipol Üniversitesi Hastanesi erişkin AS'de gerçekleştirilmiştir. (2015/11/12 / E4570-630). Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirildi.

### Çalışma ve kontrol grupları

Çalışma grubu, AS'de TGP tanısı alan erişkin hastalardan oluşturuldu. Kontrol grubu, kronik hastalığı olmayan sağlıklı yetişkinlerden oluşturuldu. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar (bilinçli ve kendileriyle ilgili akrabaları varsa) kendileri tarafından yazılı bilgilendirilmiş onam formu ile onamları alındı. Her iki gruptaki tüm hastalar 18 yaşından büyüktü. Her iki grup için cinsiyet, yaş, vital bulgular (ateş, solunum sayısı, nabız, arteriyel tansiyon, oksijen saturasyonu), hastanın Glasgow koma skoru, CRP düzeyleri ve hemogramlar değerleri kaydedildi. Çalışma grubunda ek olarak arter kan gazı, kanda; glukoz, kan üre azotu, kreatinin, sodyum (Na), potasyum (K) değerleri kaydedildi. Çalışma grubundaki hastaların PAS skorları hesaplandı. Çalışma grubundaki hastalar PAS skorlarına göre; taburcu edilen (PAS:1-2-3) ve hastaneye yatan (PAS:4-5) olmak üzere 2 alt gruba ayrıldı. Çalışma formuna morbidite ve mortalite de kaydedildi.

### Dahil edilme kriterleri

Çalışma grubu: Yeni bir aktif akciğer infiltrasyonunun radyolojik doğrulaması yapılan hastalar ve klinik olarak tipik pnömoni tablosu ile başvuran, en az iki solunum yolu enfeksiyonu semptomu (örneğin; nefes darlığı, öksürük, yeni veya pürülan balgam, ateş > 38.0 ° C, plöritik göğüs ağrısı) olan hastalar çalışmaya alındı. Klinik durumunu yeterince açıklayamayan başka bir neden tespit edilemeyen atipik olgu başvuruları örneğin; mobilite bozukluğu, düşme, konfüzyon, idrar kaçırma veya diğer klinik bozulma belirtileri gösteren atipik vakalar yeni bir aktif infiltrasyon doğrulandığında çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu: Kronik hastalığı olmayan sağlıklı yetişkinlerden oluşturuldu.

### Dışlama kriterleri

Stenoza veya aspirasyon bağlı pnömonisi olan, aktif malignitesi olan ve kemoterapi veya radyoterapi alan olgular çalışma dışı bırakıldı. Son 4 hafta içinde hastaneye yatış öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Başvurudan sonraki ilk 24 saat içinde bir infiltratın radyolojik olarak doğrulanmadığı hastalar da dışlandı. Nötropeni (<1.0 X10<sup>9</sup>-L<sup>-1</sup>), insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, tüberküloz, fungal enfeksiyon, 2 hafta ve üzerinde günlük 20 mg dozundan fazla prednizona eşdeğer dozda steroid tedavisi gören hastalar çalışma dışı tutuldu (14, 15). Travma, akut iskemik kalp hastalığı/miyokard enfarktüsü, hematolojik hastalıklar gibi TLO seviyelerini etkileyebilen akut veya kronik durumdaki hastalar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar dışlandı.

### Biyokimyasal analiz ve trombosit lenfosit oranı

Çalışma ve kontrol gruplarındaki hastalardan CRP düzeylerini immünoturbidimetrik yöntemle ölçümü için ve sadece çalışma grubundaki hastalardan glukoz, kan üre azotu, kreatinin, Na ve K düzeylerini ölçmek için brakial toplardamarlarından boş vakumlu biyokimya tüplerine kan örnekleri alınmıştır ve ölçülmüştür (Cobas6000 otomatik analiz cihazı, Roche, Tokyo, Japonya). Kan gazları çalışma grubundan radyal arterden alınmıştır ve ölçülmüştür (ABL800 FLEX, Radiometer, Bronshoj, Danimarka). Çalışma ve kontrol gruplarındaki hastaların brakial toplardamarlarından hemogram için kan örnekleri

2 ml EDTA tüplerinde toplanmış ve otomatik hematoloji analizörü ile analiz edilmiştir (XT-2000İ; Symex, Osaka, Japonya). TLO; trombosit sayısının lenfosit sayısına oranı olarak hesaplandı.

### Pnömoni ağırlık skoru

PAS çalışmaya dahil edilen tüm hastalar için başvuru günü hesaplandı. PAS, TGP'li hastalarda kısa süreli mortaliteyi belirlemek için kullanılan bir klinik tahmin skorudur. Skorlama demografik faktörlere (yaş, cinsiyet ve huzurevinde ikamet), birlikte var olan hastalıklara (neoplastik hastalık, karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık ve böbrek hastalığı), fizik muayene bulgularına (metal durumu, solunum hızı, sistolik kan basıncı, sıcaklık ve nabız) dayanmaktadır. Laboratuvar değerleri (arteriyel pH, kan üre azotu, sodyum, glukoz, hematokrit ve arteriyel oksijen kısmi basıncı) ve radyografik bulgulara (plevral efüzyon) göre puanlama ve buna göre sınıflama yapılmaktadır (5). Skorlama, her bir faktörün puanlarının toplanmasıyla hesaplanır. PAS, daha sonra 5 risk sınıfına göre hastaları sınıflandırmak için kullanılır (5). PAS puanlarına göre olgular 5 sınıfa ayrılmıştır; sınıf 1: PAS <51, sınıf 2: PAS 51-70, sınıf 3: PAS 71-90, sınıf 4: PAS 91-130, sınıf 5 PAS > 130. Risk sınıfına göre; sınıf 1-3: ayaktan tedavi, sınıf 4: servis yatış, sınıf 5: yoğun bakım yatışı tavsiye edilmektedir (5).

### İstatistiksel Analiz

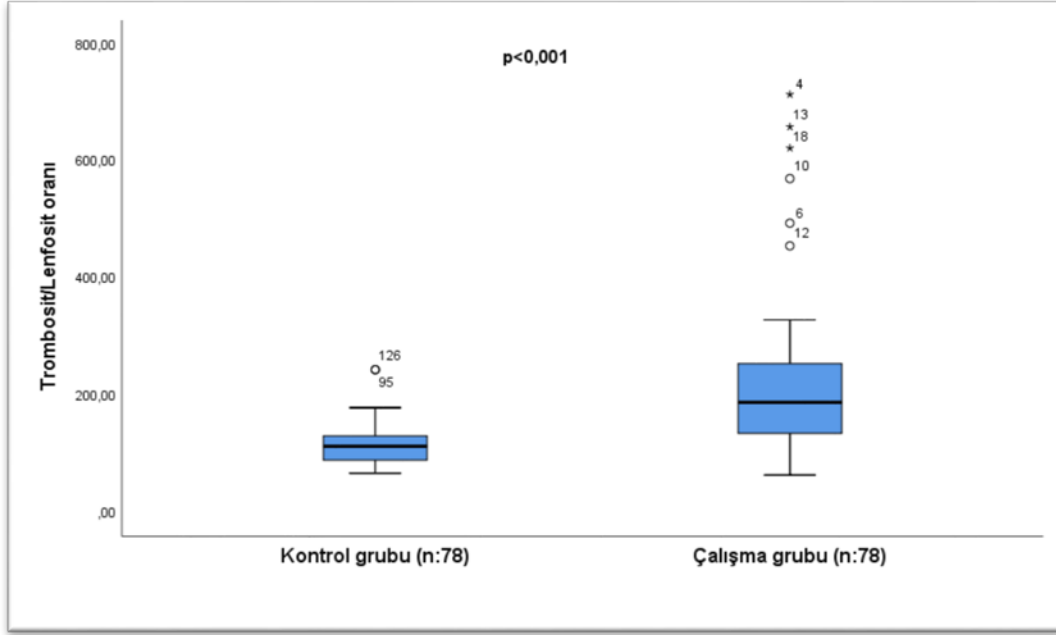
Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 25.0 yazılımı (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Değişkenler, standart sapma ile ortalamalar veya çeyrekler arası aralıklarla medyan olarak

ifade edildi. Ortalama değerleri karşılaştırmak için Student t testi kullanıldı ve medyan değerleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Frekanslar Ki-kare ve Fisher'in kesin testleri ile karşılaştırıldı. Serum TLO düzeylerinin CRP, PAS ve hastaneye yatış ile ilişkisini araştırmak için Spearman korelasyon analizleri yapıldı. Pnömoni için TLO seviyesinin kesme değerini belirlemek için, duyarlılık ve özgüllük hesaplarında alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizi yapıldı. İstatistiksel olarak, p < 0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

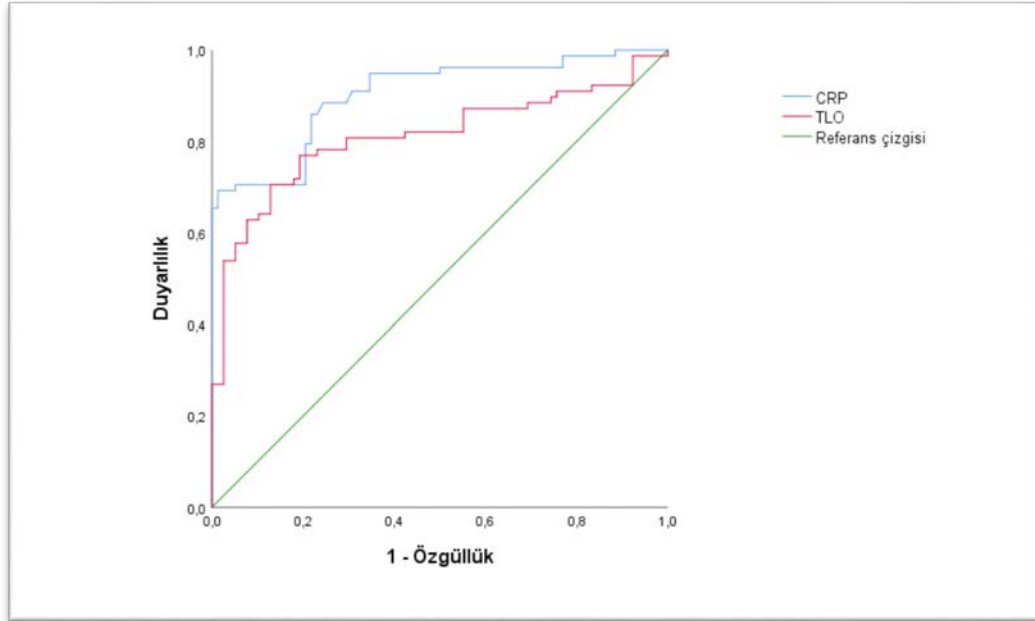
### BULGULAR

Çalışmaya 78 TGP ile başvuran hasta ve 78 kontrol olgusu dahil edildi. Çalışma grubunun yaş ortalaması 53,53 ± 17,53, kontrol grubunda 52,99 ± 7,57 yıl idi (p=0,804). Çalışma grubu 38 (%49) kadın ve 40 (%51) erkek ve kontrol grubu, 41 (%52) kadın ve 37 (%48) erkekti (p=0,634).

Çalışma grubunda ortalama trombosit sayısı 154,75 ± 149,26 10<sup>3</sup>/μL, lenfosit sayısı 1,48 ± 0,68 10<sup>3</sup>/μL idi. Kontrol grubunda ortalama trombosit sayısı 228,23 ± 45,06 10<sup>3</sup>/μL, lenfosit sayısı ise 2,11 ± 0,52 10<sup>3</sup>/μL idi. Çalışma grubunun ortalama TLO düzeyleri 212,31 ± 128,79 olup, kontrol grubundan 113,95 ± 33,89 daha yüksekti (p< 0,001, Şekil 1). TLO seviyesi için ROC eğrisinin altındaki alan 0,810'dur (% 95 güven aralığında, 0,739-0,882). TLO düzeyi 140,50 için %70,5 duyarlılık ve %82,1 özgüllük saptandı (Şekil 2). CRP için ROC eğrisinin altındaki alan 0,902 idi (% 95 güven aralığında, 0,854-0,950). CRP düzeyi 6,09 IU/ mL için %70,5 duyarlılık ve %85,9 özgüllük saptandı (Şekil 2). TLO düzeyleri, CRP düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdi (r=0,478; p<0,001, şekil 3). TLO düzeyleri PAS ile pozitif korelasyon gösterdi (r=0,333; p=0,003, şekil 4).

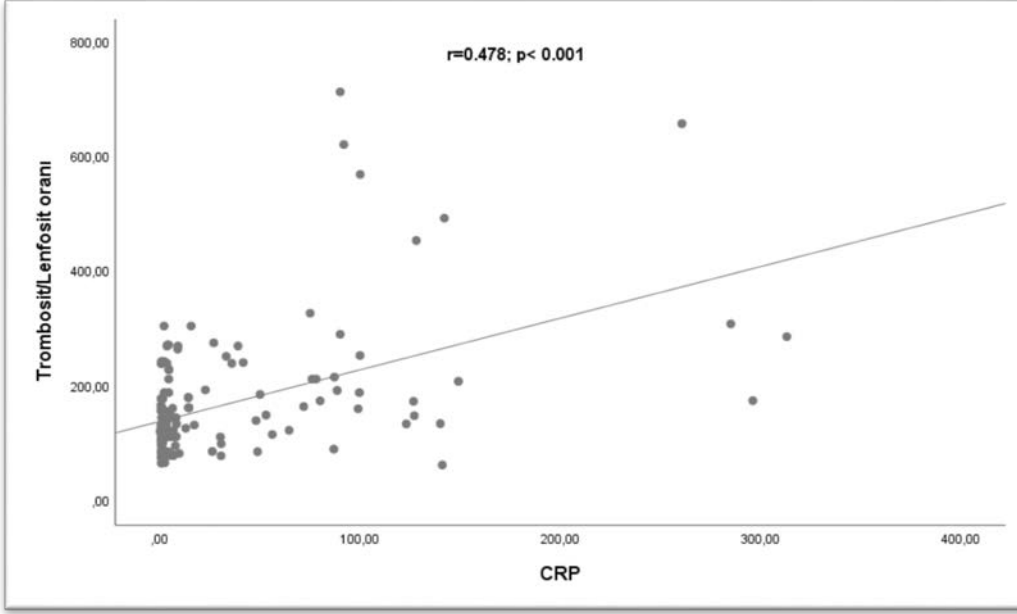


Şekil 1: Kontrol ve çalışma grubunda TLO düzeylerinin dağılımı.

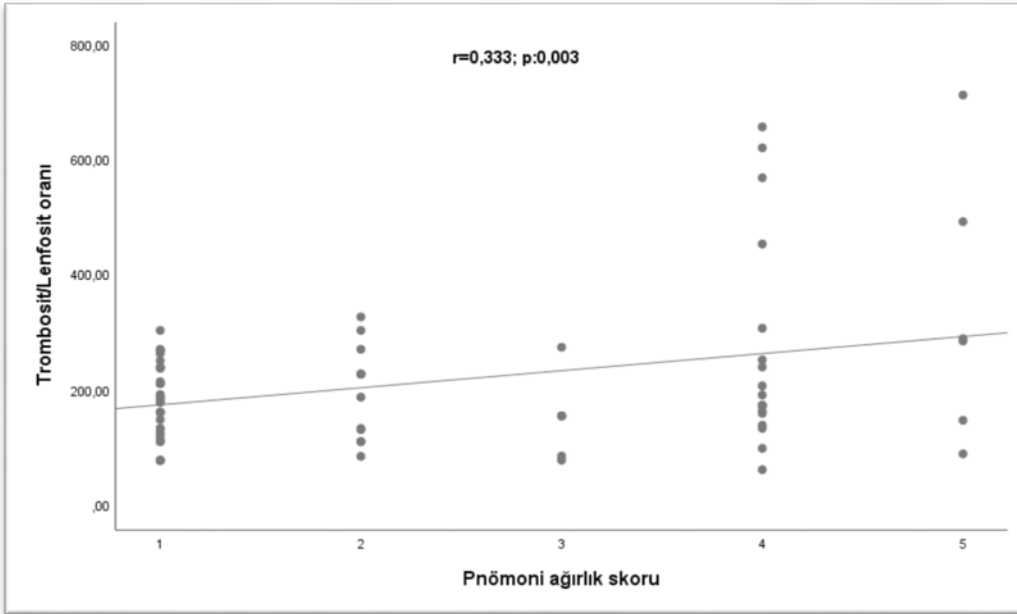


Şekil 2: TLO ve CRP için ROC eğrisi

( TLO: Trombosit Lenfosit oranı, CRP: C- Reaktif Protein, ROC: Receiver Operating Characteristic)



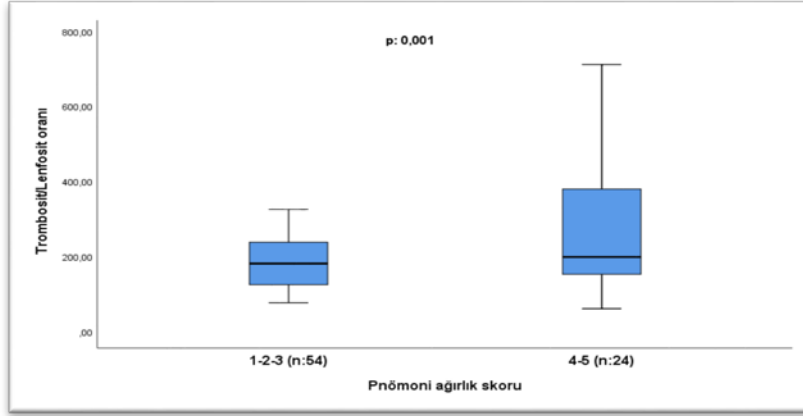
Şekil 3: Trombosit/Lenfosit oranı ve CRP arasındaki korelasyon.



Şekil 4:Trombosit/Lenfosit oranı ve pnömoni ağırlık skoru arasındaki korelasyon.

Çalışma grubundaki 78 hastanın PAS'ı incelendiğinde, PAS 1-3 (ayaktan tedavi olan) olan 54 hasta ve PAS 4-5 (yatış verilen) olan 24 hasta vardı. PAS 1-3'teki TLO düzeyleri  $181,36 \pm 68,90$  iken, PAS 4-5'teki TLO düzeyleri  $281,88 \pm 193,11$  idi ( $p < 0,001$ , şekil 5). PAS 1-3 olan

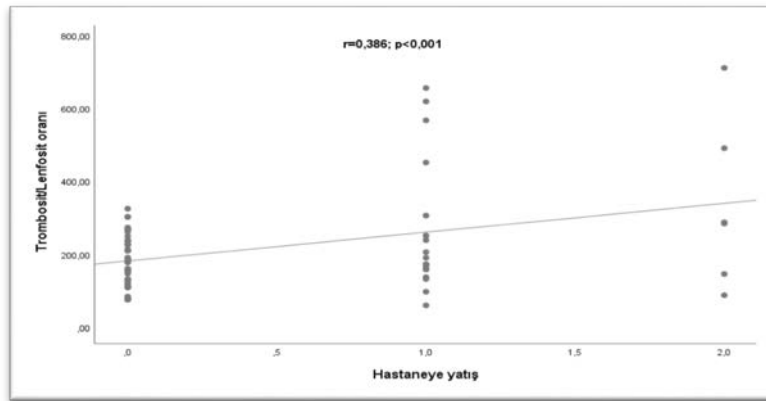
54 hastada; TLO düzeyleri 52 hastada yüksek ( $> 140,50$ ) ve CRP düzeyleri 30 hastada ( $> 5$  IU /mL) yüksek bulundu. PAS 4-5 olan 24 hastada; TLO düzeyleri 19 hastada yüksekti ve CRP düzeyleri 24 hastada yüksek saptandı.



Şekil 5: Pnömoni ağırlık skoruna göre yatan (PAS: 4-5) ve taburcu edilen (PAS:1-2-3) her iki alt grup için Trombosit/Lenfosit oranı düzeylerinin dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 78 hastada, PAS 1 olan 36 hasta, PAS 2 olan 12 hasta, PAS 3 olan 6 hasta, PAS 4 olan 18 hasta, PAS 5 olan 6 hasta vardı. PAS 1-2-3 olan 54 hasta ayaktan taburcu edildi. Çalışma grubundaki 78 hastanın 18 tanesinin göğüs hastalıkları servisine yatışı yapıldı ve 6

hasta yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Yoğun bakım ünitesindeki bir hasta öldü ve hastaneye yatış verilen 23 hasta tedavileri bittikten sonra poliklinik kontrolü ile taburcu edildi. TLO düzeyleri ve hastaneye yatış arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,386$ ;  $p < 0,001$ , Şekil 6).



Şekil 6: Trombosit/Lenfosit oranı ve hastaneye yatış arasındaki korelasyon.

## TARTIŞMA

Bu prospektif vaka-kontrol çalışmasının sonuçları, çalışma grubunda TGP'li hastalarda serum TLO düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak arttığını göstermiştir. Bildiğimiz kadarıyla, TGP ile AS'e başvuran erişkin hastalarda serum TLO düzeylerinin PAS ile karşılaştırıldığı ilk araştırmadır. TLO düzeylerinin PAS ile karşılaştırıldığı bu çalışmanın sonuçları, AS'e başvuran hastalarda TLO düzeylerinin TGP'nin prognozu ve şiddetinin tahmini için duyarlı ve spesifik yeni bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir.

Vücutta iltihaplanma cevabının durumunu ve ne ölçüde uyarıldığını araştırmak için, lökositler, akut faz reaktanları ve adezyon molekülleri ve sitokinler gibi biyobelirteçler kullanıldı. Rutin uygulamada, lökosit sayısı hastalıkların tanı ve takiplerinde kullanılır ve pek çok skorlama sisteminde göze çarpmaktadır (16). Artmış trombosit aktivitesi, ateroskleroz ve tromboembolik durumlar ile yakından ilişkilidir. TLO'nin sistemik inflamasyon ve enfeksiyonu gösteren yeni bir gösterge olduğu ileri sürülmüştür (12). Son zamanlardaki bazı çalışmalarda, TLO'nin inflamasyon ve enfeksiyon ile ilişkili olduğu ve bazı onkolojik ve kardiyak hastalıklarda bağımsız bir mortalite göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (17, 18).

Kartal ve arkadaşının yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada, TGP hastalarında kan TLO oranlarının kontrol grubuna göre yüksek olduğunu ve CRP ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır fakat yatan ve poliklinik hastaları arasında TLO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır (12). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak kan TLO düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek çıkmış ve CRP ile pozitif korelasyon göstermiştir. Ayrıca bizim prospektif çalışmamızda Kartal ve arkadaşının yapmış olduğu retrospektif çalışmadan farklı olarak; kan TLO düzeylerini PAS ile karşılaştırıldı ve kan TLO düzeylerinin PAS ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptandı. Ayrıca hastaneye yatan hastalarda yatmayan hastalara göre kan TLO düzeylerini istatistiksel olarak yüksek bulundu.

De Jager ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada acil serviste 395 tane TGP hastasında NLO'nun

CURB-65 skoru ile karşılaştırdığı çalışmada başvuru anındaki NLO'nun geleneksel enfeksiyon belirteçleri olan CRP ve lökosit sayısı ile karşılaştırıldığında hastalığın şiddetini ve sonuçlarını daha yüksek prognostik doğrulukta gösterdiğini bulmuşlardır. Ayrıca artmış NLO değerlerinin yüksek CURB-65 skoru, pozitif kan kültürü ve olumsuz klinik sonuçları olan hastalarda görüldüğünü gözlemlemişlerdir (19). Biz ise çalışmamızda TLO'nun PAS, CRP ve hastaneye yatış ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve ayrıca hastaneye yatış verilen hastalarda yatış verilmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı arttığını saptadık.

Krüger ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, CRP ile mortalite arasında, CRP'yi komplikasyonlar ve 30 günlük mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlayan önemli bir ilişki bildirilmiştir (20). CRP ve lökosit düzeyleri arasında prognoz ile anlamlı bir ilişki olduğu doğrulanmıştır. (20). Bununla birlikte, CRP ve lökosit düzeylerinin mortaliteyi öngörme gücü CURB-65 ve prokalsitoninden anlamlı derecede düşüktü (20). Chalmers ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, bir ROCanalizinde, CRP mortalite açısından orta derecede bir performans gösterirken, komplike pnömoni açısından CURB-65 ve PAS'dan daha iyi performans göstermiştir (21). Enflamasyon belirteçleri ile ilgili olarak, son zamanlarda yapılan incelemeler, CRP'nin pnömoni olasılığının %10'dan düşük olduğu durumlarda birinci basamakta pnömoni için sınırlı tanı değerine sahip olduğunu bulunmuştur (22, 23).

Erken tanı ve 4 saat içinde uygun antibiyotik tedavisinin başlaması, pnömoni ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi düşürmek için çok önemlidir (24). Çalışmamızda inflamasyonun bir biyobelirteç olan TLO tarafından yapılan bu şiddetinin ve prognozunun erken tahmini, TGP'li hastaların risk sınıflamasında ve tedaviye yönelik kararları yönlendirebilme yeteneğimizi geliştirebildiğinden önemlidir.

Bu çalışmanın bulguları, sağlıklı kontrol deneklerine göre TGP'li hastalarda serum TLO düzeylerinde anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir. TGP biyobelirteçleri olarak en yaygın olarak kullanılan serum CRP'si, TGP'li hastalarda serum TLO düzeyleri ile pozitif



korelasyon göstermiştir. Ayrıca TLO düzeyleri PAS ile pozitif korelasyon göstermiştir. TLO'nun, TGP hastalarında hastalığın şiddetini, mortalite ve morbidite açısından bize bilgi veren PAS ile göstermiş olduğu pozitif korelasyon, TGP hastaları için acil serviste bir biyobelirteç olarak yararlı olabileceğini göstermiştir. Bu sonuçlar ileri çalışmalar ile doğrulanırsa, TLO kullanımı TGP hastaları için AS'de hastalığın şiddeti ve prognozu açısından katkı sağlayabilir.

TGP, hastaneye yatışın sık nedenidir ve dünya çapında önde gelen ölüm nedenidir. Mortalitesi yaş ile birlikte artan bu klinik durumun erken derecelendirilmesi oldukça önemlidir. Erken tanı ve 4 saat içinde uygun antibiyotik tedavisinin başlaması, pnömoni ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi düşürmek için çok önemlidir. Yetişkin TGP'li hastalarda kan TLO seviyeleri anlamlı olarak artmıştır ve PAS, CRP ve hastaneye yatış ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçları AS'de TGP'li hastalarda TLO düzeylerin kullanılmasını desteklemektedir.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır, TLO çeşitli patolojik değişkenlerden etkilenebilir. Ancak, bu çalışmada TLO seviyelerini etkileyebilecek tüm değişkenleri kontrol etmek mümkün olmamıştır. TGP tanısında TLO; CRP ve PAS dışında diğer biyokimyasal belirteçler ve skorlama sistemleri ile karşılaştırılmamıştır. Bu çalışmada hastaneye başvuru zamanı ilk saat olarak kabul edildi. İlk kan örneklerinin toplanmasından sonra başlayan süre her hastada standardize edilemedi ve çalışmaya dahil edilen deneklerin sayısı sınırlıydı.

#### KAYNAKLAR

1. Watkins RR, Lemonovich TL. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in adults. *Am Fam Physician* 2011;83:1299-1306.
2. Pinner RW, Teutsch SM, Simonsen L, Klug LA, Graber JM, Clarke MJ, et al. Trends in infectious diseases mortality in the United States. *JAMA*. 1996;275:189-93.
3. Chalmers JD, Mandal P, Singanayagam A, Akram AR, Choudhury G, Short PM, et al. Severity assessment tools to guide ICU admission in community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2011; 379:1409-1420.
4. Colice GL, Morley MA, Asche C, Birnbaum HG. Treatment costs of community-acquired pneumonia in an employed population. *Chest* 2004;125:2140-2145.
5. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
6. Ewig S, Torres A, Woodhead M. Assessment of pneumonia severity: a European perspective. *Eur Respir J* 2006;27:6-8.
7. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-82.
8. Garcia Vazquez E, Martinez JA, Mensa J, Sanchez F, Marcos MA, de Roux A et al. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003;21:702-705.
9. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138-1180.
10. Toprak C, Tabakci MM, Simsek Z, Arslantas U, Durmus HI, Ocal L et al. Platelet/lymphocyte ratio was associated with impaired myocardial perfusion and both in-hospital and long-term adverse outcome in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Postepy Kardiol Interwencyjne* 2015;11:288-297.
11. Koh CH, Bhoo-Pathy N, Ng KL, Jabir RS, Tan GH, See MH, et al. Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as

- prognostic factors in breast cancer. *Br J Cancer* 2015;113:150-158.
12. Kartal O, Kartal AT. Value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in pneumonia. *Bratisl Med J* 2017;118:513-516.
  13. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2012;23:265-273.
  14. Thiem U, Niklaus D, Sehlhoff B, Stückle C, Heppner HJ, Endres HG, Pientka L. C-reactive protein, severity of pneumonia and mortality in elderly, hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Age Ageing* 2009;38:693-697.
  15. Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E, and Hoepelman AI. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008;32:726-732.
  16. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-1812.
  17. Epstein F. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-454.
  18. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003;123:2043-2049.
  19. De Jager CP, Wever PC, Gemen EF, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber AB, van der Poll T, Laheij RJ, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community acquired pneumonia. *PLoS One* 2012;7: e45561.
  20. Krüger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, von Baum H, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J* 2008;31:349-355.
  21. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008;121:219-225.
  22. Falk G, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. *Fam Pract* 2009;26:10-21.
  23. Engel MF, Paling FP, Hoepelman AI, van der Meer V, Oosterheert JJ. Evaluating the evidence for the implementation of C-reactive protein measurement in adult patients with suspected lower respiratory tract infection in primary care: a systematic review. *Fam Pract* 2012;29:383-93.
  24. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994;18:501-513.

# EMG, MAPK ve inflamasyona yakından bakış: Fare embriyonik kök hücre, somatik ve kanser hücrelerinde ne farklıdır?

CLOSE LOOK IN EMT, MAPK AND INFLAMMATION: WHAT DIFFERS BETWEEN MOUSE EMBRYONIC STEM, SOMATIC AND CANCER CELLS?

Fatih OLTULU<sup>1</sup>, Berrin ÖZDİL<sup>2</sup>, Çevik GÜREL<sup>3</sup>, Eda AÇIKGÖZ<sup>4</sup>, Duygu ÇALIK KOCATÜRK<sup>1</sup>, Yasemin ADALI<sup>1</sup>, Ayşegül UYSAL<sup>1</sup>, Altuğ YAVAŞOĞLU<sup>1</sup>, Gülperi ÖKTEM<sup>1</sup>, Hüseyin AKTUĞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir

<sup>2</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Isparta

<sup>3</sup> Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

<sup>4</sup> Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Van

### ÖZ

**Amaç:** Yaşam; başlangıç, hayatta kalma ve ölümü içeren hücrelerin devamlı olan döngüsünden oluşmaktadır. Hücreler devamlı olarak bölünür, farklılaşır ve somatik hücreleri oluştururlar. Somatik hücreler de belli bir noktada kanser hücrelerini oluşturup kök hücreler ile benzer karakteristikleri paylaşabilmektedirler. Bu dönemlerdeki süreçler, somatik hücrelerde anormalliğe eğilimi ve kanser hücrelerine dönüşümü tanımlamak için önemlidir. Kanser ortaya çıkışını ve ilerleyişini kontrol etmek için, hayatta kalma mekanizmaları özellikle de epitelyal-mezenkimal geçiş (EMG) ve iltihaplanma önemlidir. EMG, hem embriyonik gelişim aşamalarında, hem de kanser ilerlemesinde ortaya çıkar ve bu süreç özellikle moleküler temelli tedavi için terapötik hedef olabilir.

**Gereç ve Yöntem:** EMG, MAP-Kinaz ve inflamasyon yollarının gen ekspresyon seviyesinde karşılaştırılmasında kanser hücreleri temsili için fare skuamöz akciğer kanseri hücreleri (SqLCCs), somatik kökenli hücre örneği olarak fare derisi fibroblastları (MSF'ler) ve embriyonik kök hücre olarak da fare embriyonik kök hücreleri (mEKH'ler) kullanılmıştır. ERK 1/2, Vimentin ve Twist'in immüno Floresan boyama protein düzeyleri aynı hücrelerde karşılaştırılarak incelenmiştir.

**Bulgular:** MSF'lerde ve SqLCC'lerde ERK1/2 protein ekspresyonu benzer iken mEKH'lerde ekspresyonu en düşük bulunmuştur. Ayrıca, Twist ve Vimentin ifadesi istatistiksel olarak üç hücre hattında farklı çıkmıştır. EMG'nin gen ekspresyon profiline ve MAPK sinyal yolağının desteklediği inflamasyona göre, özellikle Sparc, Vimentin, Mapksp1 ve Il24 gibi belirgin genlerde ekspresyon profilleri birbirinden çok farklı bulunmuştur.

**Sonuç:** Üç farklı hücre hattı hem gen hem de protein ekspresyonunda farklı özellikler göstermiştir. Bu nedenle, bu moleküller terapötik hedef belirlenmesinde potansiyel itici güç olabilir.


**Anahtar Sözcükler:** Kanser, Epitelyal mezenkimal geçiş, inflamasyon, MAPK, Embriyonik kök hücre

### Fatih OLTULU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Bornova-İZMİR

 <https://orcid.org/0000-0001-6475-642X>

**ABSTRACT**

**Objective:** Life is a continuous cycle of the cells, composed of beginning, surviving and death. Cells keep dividing, differentiate and turn into somatic cells. The somatic cells at some point can give way to cancer cells and share characteristics of stem cells. The processes during these periods are important for identifying the tendency to abnormality and transformation to the cancer cells in somatic cells. To control emergence and progress of the cancer, mechanisms which take part in the survival become significant, especially EMT and inflammation. EMT occurs in both embryonic developmental stages and cancer progression and molecular basis of this process can be the therapeutic target for cure.

**Material and Method:** For cancer representation mouse squamous lung cancer cells (SqLCCs), for somatic origin mouse skin fibroblasts (MSFs) and for embryonic stem cell mouse embryonic stem cells (mESCs) were used for comparison of three signaling pathways (EMT, MAPK and inflammation) at the gene expression level. Immunofluorescence staining protein levels of ERK 1/2, Vimentin and Twist were compared.

**Results:** ERK1/2 protein expression similar in MSFs and SqLCCs while mESCs expression was the lowest. Besides, Twist and Vimentin expression statistically different in three. According to gene expression profiling of the EMT and inflammation supported by the MAPK signaling pathway are a far cry from each other at prominent genes especially Sparc, Vimentin, Mapksp1 and Il24.

**Conclusion:** Three different cell lineages showed different pattern both in gene and protein expression. Therefore, these molecules can be the potential driving force for therapeutic target.

**Keywords:** Cancer, epithelial- mesenchymal transition, inflammation, MAPK, embryonic stem cell

Embriyonik kök hücreler (EKH), embriyonik gelişim sırasında memeli blastosistinin iç hücre kitlesinden (İHK) elde edilmektedirler. Somatik hücrelerden farklı hücre döngüsü mekanizmaları içeren bir kompleks gen ifadelerinin programı tarafından yönetilen bu hücreler, kendi kendini yenileme kapasiteleri ve pluripotensi özellikleri ile karakterize edilir (1). Bu karakteristik özelliklerin yanı sıra, üç germ yaprağındaki (endoderm, mezoderm ve ektoderm) hücrelere dönüşebilen ve çoklu bölünebilen EKH'ler, birçok bilimsel araştırma için önemli kaynağı oluşturmaktadırlar (2). Hızlı proliferasyon oranı gibi kanser hücreleri ve EKH'lerin benzer özellikleri nedeniyle kök hücre çalışmaları, kanser biyolojisinin analizi için vazgeçilmez bir yer tutmaktadırlar (3). İnsan hayatı için büyük bir tehdit oluşturduğundan ve bu yüzyılda insan ölümlerinin başta gelen sebeplerinden biri olduğundan dolayı kanser, toplum sağlığı açısından dünya çapında sağlık problemlerinden birini oluşturmaktadır (4). Somatik hücreler, EKH'ler ve kanser hücreleri farklı amaçlar için aynı biyolojik süreçleri kullanabilirler. Bunun bir örneği, somatik hücreler için yara iyileşmesinde, farklı hücre tiplerini oluşturma ve organogenezis için EKH'lerde

ve kanser hücreleri tarafından metastaz yapabilmek için kanser hücrelerinde kullanılan epitelyal mezenkimal geçiştir (EMG) (5). EMG, normal olarak bazal membran ile bazal yüzeyine bağlanan polarize epitel hücrelerinin, birçok biyokimyasal ve moleküler değişime uğraması sonucunda hücre polaritesi ve hücreler arası bağlantılarda meydana gelen değişimler ile bir mezenkimal hücre fenotipini edindiği biyolojik bir süreçtir (6,7). EMG geleneksel olarak göç kapasitesi, invazivite, artmış apoptotik direnç ve ekstrasellüler madde (ESM) bileşenlerinin artan üretimi gibi özelliklere sahiptir (8). Kadherinlerin epitelyal-kaderin (E-kaderin) ve nöral-kaderin (N-kaderin) olarak değişimi, EMG sürecinin tipik bir göstergesidir (9). Ancak, embriyonik ve tümörijenik EMG'ler arasındaki ana fark, tümörijenik EMG kullanan anormal hücrelerin bu süreçte normal büyüme düzenleyici sinyallere karşı duyarlılığını yitirmesidir (10). Örnek olarak, transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), kanser metastazında gözlenen güçlü bir EMG uyarıcısıdır (11). EMG'deki TGF- $\beta$  sinyal yolu, hem Smad-bağımlı hem de Smad-bağımsız yollarla düzenlenir (12). Smad yolu TGF- $\beta$  sinyaline özgü olsa da, Smad bağımsız yolu, EMG'yi uyarmak için TGF ile işbirliği yapan

Ras ve Wnt dahil olmak üzere başka yollarla da aktive edilebilir (13). TGF- $\beta$  sinyalinin EMG cevabı, E-kaderin gibi epitelyal proteinleri kodlayan genlerin (Snail 1 (Snai1), Slug (Snai2), Zeb1 ve Zeb2 gibi bağlayıcı proteinler) inaktivasyonu ve diğer bağ proteinleri ve N-kaderin ve vimentin dahil olmak üzere mezenkimal proteinleri kodlayan genlerin aktivasyonunu başlatan transkripsiyonel yeniden programlama ile oluşmaktadır (14). Metastatik dokular bir epitel fenotipi sergilediklerinden, EMG hücrelerinin apikobazal polarizasyon ve birleşme komplekslerinin yeniden ifadeleri ile mezenkimal epitelyal geçişi (MEG) göstermesi gerekir. MEG, metastatik hücrelerde tekrarlayan E-kaderin sekresyon ve epitelyal fenotip edinimi ile karakterize, EMG karşıtı olarak düşünülebilmektedir. MEG süreci, primer tümör dokusundan sekonder tümör dokusuna göç eden bu hücrelerin kolonizasyonu ve sağkalımı ile ilgili bir olgudur (15). Bu açıdan bakıldığında, EMG ve MEG, birbirlerinin tersi olarak çalışıyor gibi görünseler de, tümör oluşumunda, metastaz ve invazyon süreçlerinde birlikte çalıştıkları kabul edilmektedir.

Son yirmi yıldaki çalışmalar, inflamasyon aracılı organ fibrozis ve kanser arasındaki ilişkiyi düzenleyen moleküler yolları anlamamıza önemli bir katkı sağlamıştır ve bu dejeneratif hastalıkların ortak bağlantısı olan EMG bu çalışmaların temel unsurlarından birini oluşturmaktadır (16). İnflamasyon aracılı organ fibrozisi ve kanser üzerine yapılan bu çalışmalar, patolojik EMG'lere giden yolların ve bu yoldaki oyuncuların aynı olduğunu göstermiştir. Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) ve hipoksi birlikte, Snail aktivitesinin farklı mekanizmaların indüksiyonu ile nükleer faktör kappa beta (NF- $\kappa\beta$ ) aktivasyonunun oluşumunun merkezinde rol oynamasına benzer şekilde hem kanser hem de fibroziste EMG'yi tetiklemektedirler (17). Buna ek olarak, makrofajlar ve düzenleyici T hücreleri gibi immün hücrelerin tümör mikroçevresindeki TGF- $\beta$ 1'in hücre kaynaklarını temsil ettiği düşünülürse, TGF- $\beta$ 'nin ile indüklenen EMG'nin kanser ve iltihaplanma arasında bir bağlantı olduğu sonucuna varılabilmektedir (18). Ayrıca, tümör mikroçevresindeki diğer inflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri EMG oluşumunu desteklemektedir (19). Ayrıca, Snail, Slug ve Twist gibi EMG mediatörleri aynı zamanda

kanser kök hücrelerinin köklülük özelliğinde de etkili olmaktadır (20). Bu nedenlerle EMG, tümör ilerlemesine neden olan mikroçevresel değişikliklerle inflamasyon ve kanserden sorumludur (21). Moleküler kanıtlara ek olarak, epidemiyolojik ve klinik araştırmalar, inflamatuvar yanıtın, tümör başlangıcı ve metastaz gibi, tümör gelişiminin farklı aşamalarıyla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Primer tümör alanındaki lokal inflamatuvar faktörler ve makrofajlar, EMG'den bağımsız olarak dolaşıma katılan tümör hücrelerinin kapasitesini artırdığı görülmektedir (22). Böylelikle inflamasyon kanser göstergesi olarak listelenmeye başlamıştır (23).

Kanser, EMG ve inflamasyon ile ilgili başka bir yolak da, mitojenle aktive olan protein kinazların (MAPK) sinyal yolağıdır. Doğal ve adaptif immünolojik yanıtlar gibi birçok fizyolojik süre ile ilişkili olan MAPK sinyal yolağı, proliferasyon, farklılaşma, metabolizma, hayatta kalma, apoptoz gibi hücrel süreçlerin geniş bir yelpazesini koordine etmektedir (24). Bu hücrel süreçlere ek olarak, normal MAPK / ERK fonksiyonu, ubikuitinasyon aracılı hücre döngüsü aktivitesi için gerekli olan proteinlerin degradasyonu ile tümör baskılanmasında önemlidir (25). Buna rağmen, MAPK'ların anormal aktivasyonu, prostat benign tümörleri modelindeki normal fibroblastlarda gösterildiği gibi, hücre döngüsü sırasında progresyon için gerekli olan proteinlerin parçalanmasıyla sonuçlanır. MAPK'lerin bu ikili etkilerinden hangisinin, sinyalin yoğunluğuna ve sinyalin anormal olarak aktive edildiği bağlam veya dokuya bağlı olduğu bilinmemektedir (26). MAPK / ERK'in kanserin başlangıcında ve ilerlemesinde ilişkili olduğu birçok farklı yolak vardır. Bunların en bilinenleri Raf / Ras / MAPK yolağıdır. Ras'ın insan kanserinde en yaygın mutasyon olması nedeniyle bu yolun disregülasyonu kanserde en sık rastlanan olaylardan biridir (27). MAPK'ların ilişkili olduğu başka bir süreç de EMG'dir (28). MAPK sinyal yolağı üyeleri (özellikle p38), Smad'dan bağımsız olarak TGF  $\beta$  ile indüklenen EMG için temel düzenleyicilerdendirler. MAPK / ERK sinyal yolağı, E-kaderin ve vimentin gibi proteinler üzerinden hareket ederek, hücre-hücre bağlantılarının yok edilmesinde ve hücre hareketliliğinin arttırılmasında önemli rol oynamaktadır (11, 28).

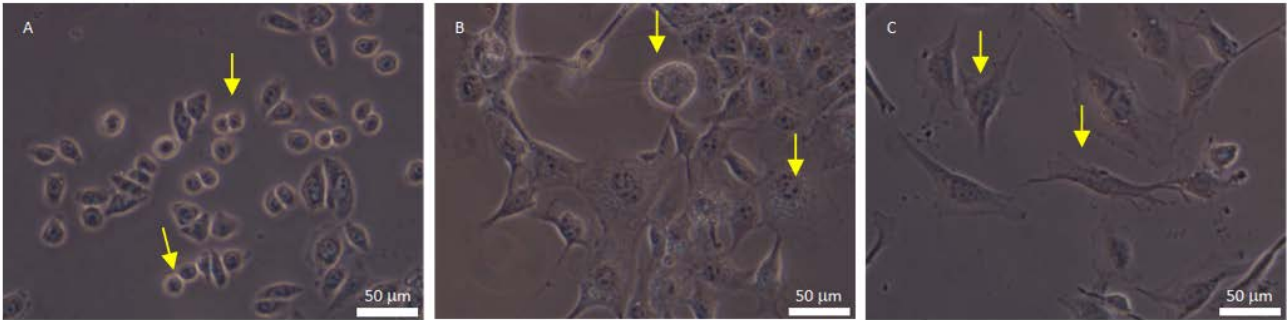
Olgun vücut hücreleri, embriyonik kök hücrelerin sahip olduğu özelliklerin çoğunu kaybeder, mikroçevreleriyle uyum içinde yaşar ve zaman geldiğinde ölürler. Ancak kanser hücreleri ve kanser kök hücreleri, Peter Pan ile yaramaz ve büyümeyi reddeden kayıp çocuklara benzetilebilir. Kanser hücrelerinde up-regüle edilmiş moleküllerden, özellikle vücut hücrelerinde down-regüle edilenlerin hedeflenmesi, planlanan tedavi protokolünden maksimum yanıt alınırken, yan etkilerin en aza indirgenmesi anlamına gelir. Sinyal yolları arasından, EMG, MAPK ve inflamatuvar yollar embriyogenez ve tümör oluşumunda ortak olarak kritik rol oynamaktadırlar. EMG, MAPK ve inflamatuvar yolları iyi tanımlanmış olmalarına rağmen, normal hücreler, embriyonik kök hücreler ve kanser hücrelerinde bu yolları ifade eden genlerin nasıl değiştiği konusundaki bilimiz büyük ölçüde sınırlıdır. Normal hücrelerde, embriyonik kök hücrelerde ve kanser hücrelerinde genlerin ifadelerindeki değişimler hakkında daha iyi bilgi, embriyonik gelişimi ve kanser oluşum süreçlerini anlamak için çok önemlidir. Bu çalışmada, normal hücrelerde,

embriyonik kök hücrelerde ve kanser hücrelerinde farklı olarak ifade edilen genleri tanımlamak için RT-PCR ve immüno Floresan boyama uygulanmıştır. Bu çalışmada embriyogenez süreci ve tümör arasındaki ortak sinyal yolları ve ilişkili gen gruplarının belirlenerek, embriyogenez ve tümör oluşumları arasındaki ortak sinyal yollarını hedef alan yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesine katkıda bulunması beklenmektedir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Hücre Kültürü

Çalışmamızda EMG, MAPK ve inflamasyon mekanizmalarını embriyonik kök hücre, kanser hücresi ve somatik hücre açısından incelemek için hücre kültürü yapılmıştır. Kontrol grubu olarak MSF'leri (ATCC: CRL-2017), deney grupları olarak SqLCC'leri (ATCC: CRL-1453 KLN-205) ve mEKH'leri (Celrogen Torrance, CA, ABD) kullanılmıştır (Şekil 1).



Şekil 1: A) mEKH B) SqLCC ve C) MSF 'lerin faz kontrast mikroskop görüntüleri. EKH'ler nükleolusu belirgin büyük nükleusa sahip hücrelerdir. SqLCC'ler şekilleri oldukça düzensiz, büyük nükleuslu hücrelerdir. MSF'ler merkezi yerleşimli oval veya yuvarlak nükleusa sahip iğ şeklinde hücrelerdir. MSF'ler ile karşılaştırıldığında mEKH ve SqLCC'lerde nükleus stoplazma oranı artmıştır.

MSF hücreleri %10 fetal sığır serumu (FBS) içeren McCoy's 5A besi yeri içerisinde büyütülürken, SqLCC' ler %10 FBS, %5 L-glutamin ve %5 Penisilin streptomisin içeren DMEM besi yerinde büyütülmüştür. mEKH kültürü için, serum ve antibiyotik içeren fare embriyonik kök hücre büyüme besi yeri kullanılmıştır. Deneylerdeki tüm gruplar için, pasaj 3-6 arasındaki hücreler kullanılmış olup, 6.

pasajdan sonra, mEKH'nin farklılaştığı varsayılabildiği deneylerde kullanılmamıştır.

### RT-PCR

Gen profillemeye için üç hücre hattından RT-PCR için RNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Bunun için, büyüme ortamına ekilen hücreler bir gün sonra yüzeyden kaldırıldı ve 1X Fosfat Tampon Çözeltisi (PBS) ile yıkandı. Gruplar

arasında gen ifadesindeki farklılıklar "Çoklu Plaka Analizi" programı kullanılarak belirlenmiştir. Bu programda, gen kopya sayısını belirlemek için "mutlak nicelik", daha sonra üç farklı kontrol geni ( $\beta$ -aktin, GAPDH, G6PDX) ifadelerine göre normalize edilmiş ve "göreceli nicelik" ifadeleri üzerinden gruplar arası istatistiksel analiz için t-test yapılmıştır.

### İmmünofloresan Boyama

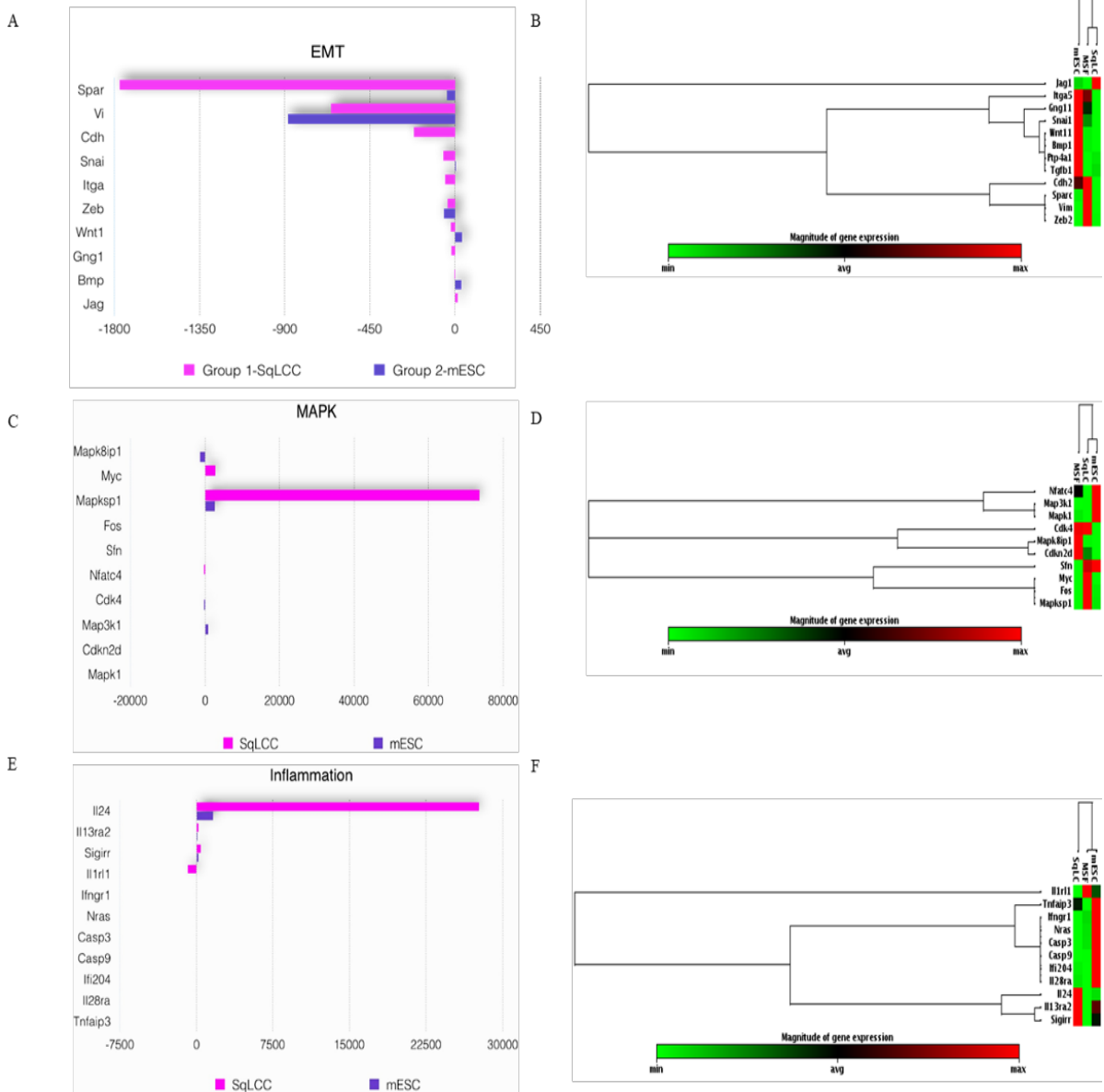
ERK 1/2, Vimentin ve Twist proteinlerinin karşılaştırılması için immünofloresan boyama yapılmıştır. 16 saatlik inkübasyondan sonra, 15 mm çaplı yuvarlak lameller üzerinde büyütülen hücreler %4 paraformaldehid ile sabitlenmiştir. Hücreler boyamadan önce 15 dakika %0.1 Triton-X100 çözeltisi ile geçirgen hale getirilmiş ve üç kez 1X PBS ile durulanmıştır. Daha sonra, hücreler bir saat süreyle spesifik olmayan bağlantıları önlemek için %1 Sığır Serum Albumin (bovin serum albümin-BSA) solüsyonu ile oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Hücreler, PBS içinde %1 BSA ile 1/100 seyreltilen birincil antikor ile +4°C' de gece boyunca inkübe edilmiştir. Bunu takiben hücreler, oda sıcaklığında bir saat boyunca %1 BSA içerisinde 1/200 oranında seyreltilmiş FITC sekonder antikor (anti-tavşan Bios) ile inkübe edilmiştir. Kapama işlemi için DAPI içeren kapama ortamı (Santa Cruz) kullanılmıştır.

### BULGULAR

Genlerin ve proteinlerin farklı ifadesi, hücre kaderini belirler ve çeşitli hücreler karakterlerini korur. Bu şemada, MSF'ler, SqLCC'ler ve mEKH'lerde EMG, MAPK ve inflamasyonla ilişkili genler arasındaki ekspresyonel benzerlikleri ve farklılıkları karşılaştırılmıştır. Sparc ve kaderin genleri SqLCC'lerde belirgin olarak farklı ve düşük bulunmuştur. (Şekil 2-A, B ve Şekil 3). Vimentin geni her iki grupta da anlamlı olarak düşüktür. Snail, Itga, Wnt1 ve Gng1 genleri SqLCC'lerde düşüktür. Zeb geni her iki hücre hattında da düşük olsa da bu durum mEKH'lerde daha

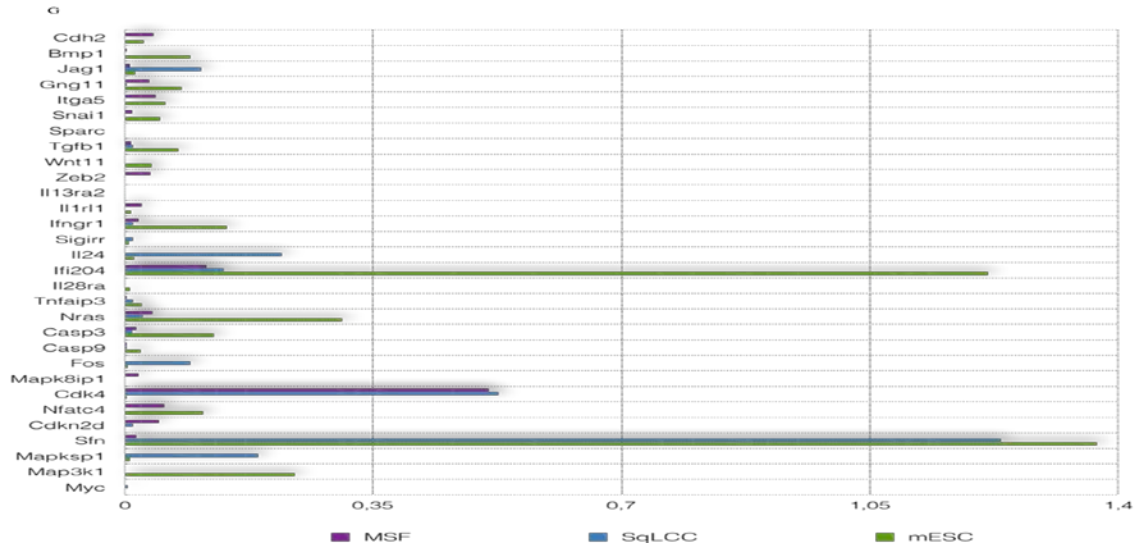
belirgin görülmektedir (Şekil 2-A, B ve Şekil 3 ). SqLCC'lerin tam tersi olarak Snai1, Itga5, Wnt11, Gng11 genlerinin mEKH'lerde artmış olduğu görülmüştür. Bmp1, Jag1, Tgfb1 genleri her iki hücre hattında da artmış olmakla beraber Bmp1 geni artışı mEKH'ler için özellikle belirgindir (Şekil 2-A, B ve Şekil 3). Myc ve Mapksp1 genlerinin SqLCC'lerde daha baskın ve belirgin olarak artmış olduğu açıktır (Şekil 2-C, D ve Şekil 3). Maapk8ip1, Cdk4, Cdkn2d genleri mEKH'lerde belirgin düşük bulunmuştur (Şekil 2-C, D ve Şekil 3). Fos ve Sfn genleri SqLCC'lerde pozitif olmakla beraber, Sfn geninin SqLCC'ler ve mEKH'lerde benzer değerlerde olduğu görülmüştür. Nfatc4 geni SqLCC'lerde azalmıştır (Şekil 2-C, D ve Şekil 3). Il24, Il13ra2, Sigirr genleri her iki hücre hattında da belirgin olarak artmıştır, fakat Il24 geninin artışı SqLCC'ler için daha belirgindir (Şekil 2-E, F ve Şekil 3). Ifngr1, Nras, Casp3, Casp9, Ifi204, Il28ra ve Tnfaip3 genleri mEKH'lerde artmıştır. Ifi204, Il28ra ve Tnfaip3 genleri SqLCC'lerde de artmış olmasına rağmen, bu hücrelerdeki artış mEKH'lerdekinden daha düşük düzeydedir. Ifngr1, Nras, Casp3 ve Casp9 genleri SqLCC'lerde belirgin olarak daha düşük düzeydedir (Şekil 2-E, F ve Şekil 3).

ERK 1/2 protein ifadesi diğer hücre hatları ile karşılaştırıldığında mEKH'lerde belirgin olarak daha düşük bulunmuştur (Şekil 4-A, D). MSF'lerde SqLCC'ler benzer düzeylerde ERK 1/2 ifadesi göstermişlerdir (Şekil 4-A, D). Twist protein yoğunluğu SqLCC'lerde en yüksek, MSF'lerde orta ve mEKH'lerde en düşük düzeyde bulunmuştur (Şekil 4-B, D). Vimentin yoğunluğu MSF'lerde en yoğun gözlenirken bu hücreleri sırasıyla mEKH'ler ve en düşük düzeyde olarak SqLCC'ler takip etmektedir (Şekil 4-C, D). Şekil S1 ve S2'de belirtilen modifiye-derecelendirme sonuçları.

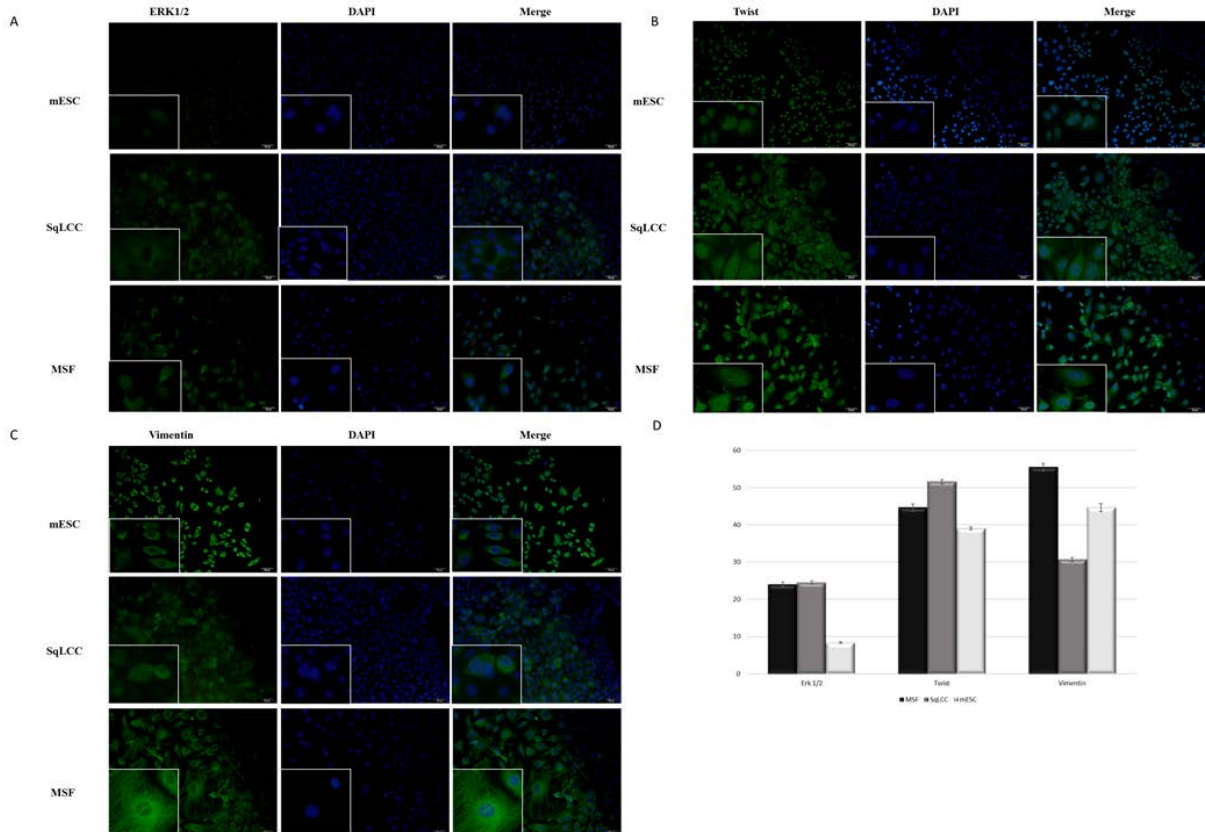


Şekil 2: MSF'lere oranlanarak mEKH'ler ve SqLCC'lerde EMG ile ilişkili genlerin fold change değerleri, ortalama delta Ct değerleri grafikleri ve *cluster gram*'ları. A-B) EMG ile ilgili gen profilleri. C-D) MAPK ile ilgili gen profilleri. E-F) İnflamasyona ilgili gen profilleri.





Şekil 3: EMG, MAPK ve inflamasyonla ilişkili genlerin ortalama delta Ct değerleri



Şekil 4: mEKH, SqLCC ve MSF'lerde ERK 1/2 protein ekspresyonunun immüno Floresan boyama görüntüleri. A) ERK 1/2 protein ifadesi, B) Twist protein ifadesi, C) Vimentin protein ifadesi, D) Protein ifadesinin ortalama yoğunluğunun grafiği.

## TARTIŞMA

Gelişimsel ve patolojik süreçler arasındaki mekânsal-zamansal düzenlemenin başlıca farkı, patolojik bozuklukların tersine gelişim sırasında hücre ve moleküler seviyenin sıkı kontroldür. Bunu en iyi temsil eden örneklerden biri, fare embriyo araştırmalarının ve kanser oluşumu çalışmalarının karşılaştırılması, EMG'nin moleküler mekanizmalarının aydınlatılmasıdır (29). Akciğer kanseri ele alındığında, araştırma çalışmaları yüksek EMG mekanizmasının Oct4 ve Nanog gibi embriyonik kök hücre belirteçleri ile tümör metastazını desteklediğini göstermiştir (30). Ek olarak, TGF- $\beta$  ve bu gibi inflamatuvar sitokinler etkileşimli yollarla, EMG ve inflamasyon ve inflamasyonla indüklenen fibrozis mekanizmasının da birbiriyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (31). Bu çalışmada, yeni hücre ve moleküler tedavi ajanlarını belirlemek için bir rehber olmak amacıyla, EMG, MAPK ve inflamasyonla ilişkili genlerin kanser, somatik ve fare embriyonik kök hücre hatlarında RNA ve protein ifadeleri karşılaştırılmıştır.

İlk olarak, mEKH'ler, MSF'ler ve SqLCC'lerde EMG ile ilişkili genlerin RNA ifadelerinin yanı sıra Twist ve Vimentin proteinlerinin ifade seviyelerini göstermiştir. Gelişimsel bir transkripsiyon faktörü olarak Twist' in, EMG ile kanser oluşumunu teşvik ettiği bulunmuştur. On yıldan fazla bir süredir, embriyonik transkripsiyon faktörlerini yeniden aktive ederek yapılan çalışmalarda, Twist'in, kanserde hastalığın ilerlemesine ve kötü prognoza yol açtığı gösterilmiştir (32). Twist protein ifadesi SqLCC'lerde diğerlerine göre daha yüksekti.

Tip III ara filaman olarak Vimentin, mezenşimal hücre kaynaklı hücreler tarafından ifade edilir. Ek olarak, Vimentin fizyolojik veya patolojik süreçlerde epitel hücre göçünde rol oynar (33). Çalışmamızda kullanılan üç hücre hattı arasında MSF'lerde Vimentin protein ekspresyonu diğer hücrelere oranla en yüksek seviyede görülmüştür ve bunun Vimentin'in normal olgun hücrelerde fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde önemli bir aracı olduğunu gösterdiği söylenebilir.

EMG ile ilişkili genlerden biri olan Jagged1 (Jag1), özellikle vaskülarizasyonda ve gelişen embriyoda önemli

bir yere sahip iken, kan damarları çevresinde yoğun olarak bulunur (34). Bizim çalışmamızda SqLCC'lerde Jag1 gen ifadesi, mEKH'lerdekenden ve MSF'lerdekenden nispeten yüksek bulunmuştur.

Embriyonik ve post-natal dönemde doku-organ gelişimi sırasında, kemik morfojenetik proteinleri (BMP'ler) hücre farklılaşmasını, proliferasyonu ve sağkalımı düzenler. Tümör oluşumu ve kanser ilerlemesi ile ilgili olması nedeniyle, BMP'ler kanser biyolojisinde önemli bir protein ailesidir (35). Bu protein ailesinin üyeleri ile tümöral EMG düzenlemesinde paradoksal bir ilişki vardır. Örneğin, E-kaderini inhibe ederek ve N-kaderini artırarak, BMP-4 EMG aktivatörlerini tetikler. Snail ve Slug meme ve yumurtalık kanseri hücrelerinde tümöral EMG aktivasyonuna katılır (36). Bunun aksine, BMP-7'nin TGF- $\beta$  aracılı Twist ifadesi üzerindeki baskılayıcı etki gösterir. BMP-7, kolanjiokarsinoma hücrelerinin göçünü inhibe eder (37). Araştırmalar, BMP'lerin EMG inhibe edici etkilerini EMG aktivatörü Zeb1 genini baskılayarak gerçekleştirdiğini göstermiştir (38). Bizim çalışmamızda bu paradoksal durumun bir kısmını ele aldığımızda, SqLCC'lerinde BMP1 aktivasyonunun düşüklüğü BMP1 in EMG' yi inhibe eden bir BMP olduğunu düşündürmüştür.

İnterlökin 24 (IL-24), çeşitli dokulardan salgılanan IL-10 ailesinin inflamasyonla ilgili gen üyesidir (39). Melanom, prostat ve miyeloid lösemi gibi insan kanserlerinin hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada, IL-24'e maruz kaldığında apoptosise giren hücreler gözlemlenmiştir (40). Son çalışmalar, TGF- $\beta$  gibi büyüme faktörlerinin, IL-24, E-kaderin ve  $\beta$ -katenin ifadesini aktive ederek ekspresyonu inhibe ettiğini göstermiştir (41). Bunlar, IL-24'ün EMG'yi inhibe ettiği göstergelerdir (42). Ayrıca, Goerlich ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları çalışmada IL-24, akciğer kanseri hücre dizilerinde Snail, Slug ve Twist gibi EMG ile ilişkili transkripsiyon faktörlerinin mRNA seviyelerini azalttığını bildirmiştir ve böylece IL24, EMG'yi bloke ederek kanser metastazını ve invazyonu engellemiştir (41). Elde ettiğimiz sonuçlar, IL-24 RNA düzeylerinin SqLCC'lerinde ve mEKH'lerinde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir. SqLCC'lerinde RNA ifadesi seviyesi, mEKH'lerinin yaklaşık iki katı çıkmıştır.

Nras hücre bölünmesinin düzenlenmesinde bir GTPaz olarak çalışmaktadır (43). Agresif cilt kanserinde melanom ve kolorektal kanserde Nras mutasyonları tespit edilmiştir (44). Melanogenezde Nras mutasyonu bulunması halinde Nras sinyalinin aktivasyonu embriyonik transkripsiyon faktörlerinin yeniden dağılımına yol açar ve Snai2 ve Zeb2'yi Zeb1 ve Twist1 genlerini aktif hale geçirir (45), böylece hücre davranışı tersine değişir (46). Bu çalışmamızda, Nras gen ifadesi, MSF'lere oranla mEKH'lerde daha yüksek, SqLCC'lerinde daha olarak belirlenmiştir. Ayrıca, mEKH'lerde Zeb2 ifadesi üç hücre hattı içerisinde en düşük çıkmıştır. Snai2 ve Zeb2'nin Twist ve Zeb1'e tüm bu değişiminin Nras aktivitesine dayalı transkripsiyon faktörlerinin yeniden dağılımı olabileceği düşünülmüştür.

Sigirr (Tek Ig ve Tlr Domain İçeren), Toll benzeri reseptör interlökin 1 reseptörlerinden biridir (47). İnflamasyonda negatif bir regülatördür ve daha iyi bağışıklık yanıtı için ifadesinin düşürülmesi gerekir (48). Sigirr de dahil olmak üzere çeşitli sitokin düzenleyiciler EMG sürecinde dalgalı bir ifadelene gösterirler (49). Bulgularımız, Sigirr ifadesinin SqLCC'lerinde ve mEKH'lerinde MSF'lere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir.

MAPK aktivasyonları proliferasyon, sağkalım ve ölüm gibi birçok hücrel olayları etkileyen serin-treonin kinazlardır (50) ve Erk 1/2, MAPK ailesinin alt grubundan biridir (51). Erk 1/2 ifadesi normalde hücre takibini artırır, bu nedenle karsinogenez, metastaz ve fibrozisin indüksiyonuna neden olabilir (51). EMG sürecinde Erk, MMP üretimini indükler ve mezenkimal karaktere benzeyen E-kaderin ifadesini bastırır (52). TGF- $\beta$  bağımlı EMG için ortak Erk 1/2 sinyal yolunun gerekli olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (53). Burada, MSF'lerin Erk 1/2 protein yoğunluğu SqLCC'lerine benzer iken, mEKH'lerinde bu üç gruptaki hücreler arasında en düşük olduğu gösterilmiştir.

MAPK1 sinyal yolu aktivitesinin, servikal kanser hücresi metastazının indüksiyonunda rol oynayan önemli bir molekül olduğu gösterilmiştir (54) ve MAPK1' in engellenmesi Snai1 ifadesini azaltır (55). Bir çalışmada, MAPK sinyal yolunun bir alt popülasyonu olan MAPK1

aktivasyonunun, servikal kanser hücrelerinde EMG'yi önemli ölçüde uyarabildiği belirtilmiştir. Bu araştırmanın sonucu, MAPK1 ifadesinin MSF'lere göre mEKH'lerinde yüksek SqLCC'lerinde düşük olduğu gösterilmiştir.

Onkogen Myc proteini, gelişim süreçlerinde B ve T lenfositlerinin oluşumundan sorumludur, diğer yandan normal hücrelerde, hücre bölünmesinde ve farklılaşmasında önemli rol oynar. Ayrıca Myc miktarı malignitelere translokasyon ve amplifikasyon mekanizmalarıyla sayıca artar. Genel olarak, EMG ile ilişkili gen ifadeleri, MSF'lere kıyasla SqLCC'lerinde ve mEKH'lerinde daha yüksek bulunmuştur.

Verilerimiz, EMG, MAPK ve inflamasyonla ilişkili gen ifadelerinin büyük bir oranının embriyonik kök hücre ve kanser hücrelerinde benzer olduğunu göstermiştir. Hücre sinyal yollarının birbiriyle ilişkili olarak incelenmesi, terapötik hedeflerin oluşturulmasında kritik ve aydınlatıcı bir çekiciliğe sahiptir. Tümör hücresi davranışı ve metastatik potansiyel durum incelemesinde, MAPK ve EMG'yi yönlendiren genlerin davranışları terapötik hedef olarak potansiyeldir ve son derece önemlidir. Bizim çalışmamızda, bu konuyla ilgili göze çarpan çeşitli veriler bulunmaktadır. Embriyonik kök hücre, somatik hücre ve tümör hücre davranış modelleri ile bu hücre gruplarının karşılaştırmalı analizi, bu zor bulmacanın deşifre edilmesi için geliştirilmelidir.

## TEŞEKKÜR

Projemizi 16-TIP-045 sayı ile destekleyen Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi BAP komisyonu'na teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Chen CY, Cheng YY, Yen CYT, Hsieh PCH. Mechanisms of pluripotency maintenance in mouse embryonic stem cells. *Cell Mol Life Sci.* 2017; 74: 1805–17.
2. Tucak A, Vrabac D, Smajić A, Sažić A. Future trends and possibilities of using induced pluripotent stem cells (iPSC) in regenerative medicine. In Springer, Singapore; 2017; 459–64.

3. He N, Feng G, Li Y, Xu Y, Xie X, Wang H, et al. Embryonic stem cell preconditioned microenvironment suppresses tumorigenic properties in breast cancer. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7:95.
4. Kan X-X, Li Q, Chen X, Wang Y-J, LiY-J, Yang Q, et al. A novel cell cycle blocker extracted from *Stellera chamaejasme* L. inhibits the proliferation of hepatocarcinoma cells. *Oncol Rep.* 2016; 35: 3480–8.
5. Kim Y-S, Yi B-R, Kim N-H, Choi K-C. Role of the epithelial–mesenchymal transition and its effects on embryonic stem cells. *Exp Mol Med.* 2014;46: e108.
6. Chen C-L, Chen Y-H, Tai M-C, Liang C-M, Lu D-W, Chen J-T. Resveratrol inhibits transforming growth factor- $\beta$ 2-induced epithelial-to-mesenchymal transition in human retinal pigment epithelial cells by suppressing the Smad pathway. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:163–73.
7. Iskender B, Izgi K, Hizar E, Jauch J, Arslanhan A, Yuksek EH, et al. Inhibition of epithelial-mesenchymal transition in bladder cancer cells via modulation of mTOR signalling. *Tumor Biol.* 2016;37: 8281–91.
8. Shagieva G, Domnina L, Makarevich O, Chernyak B, Skulachev V, Dugina V. Depletion of mitochondrial reactive oxygen species downregulates epithelial-to-mesenchymal transition in cervical cancer cells. *Oncotarget.* 2017; 8: 4901-4913
9. Bryan RT. Cell adhesion and urothelial bladder cancer: the role of cadherin switching and related phenomena. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015; 370: 20140042.
10. Zhou P, Li B, Liu F, Zhang M, Wang Q, Liu Y, et al. The epithelial to mesenchymal transition (EMT) and cancer stem cells: implication for treatment resistance in pancreatic cancer. *Mol Cancer.* 2017;16: 52.
11. Pang M-F, Georgoudaki A-M, Lambut L, Johansson J, Tabor V, Hagikura K, et al. TGF- $\beta$ 1-induced EMT promotes targeted migration of breast cancer cells through the lymphatic system by the activation of CCR7/CCL21-mediated chemotaxis. *Oncogene.* 2016; 35: 748–60.
12. Fuxe J, Vincent T, De Herreros AG. Transcriptional crosstalk between TGF $\beta$  and stem cell pathways in tumor cell invasion: Role of EMT promoting Smad complexes. *Cell Cycle.* 2010; 9: 2363–74.
13. Rahman MS, Akhtar N, Jamil HM, Banik RS, Asaduzzaman SM. TGF- $\beta$ /BMP signaling and other molecular events: regulation of osteoblastogenesis and bone formation. *Bone Res.* 2015; 3: 15005.
14. Morry J, Ngamcherdtrakul W, Yantasee W. Oxidative stress in cancer and fibrosis: Opportunity for therapeutic intervention with antioxidant compounds, enzymes, and nanoparticles. *Redox Biology.* 2017; 11: 240–53.
15. Tseng JH, Bisogna M, Hoang LN, Olvera N, Rodriguez-Aguayo C, Lopez-Berestein G, et al. miR-200c-driven Mesenchymal-To-Epithelial Transition is a Therapeutic Target in Uterine Carcinosarcomas. *Sci Rep.* 2017; 7: 3614.
16. Suarez-Carmona M, Lesage J, Cataldo D, Gilles C. EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression. *Mol Oncol.* 2017; 11: 805–23.
17. López-Novoa JM, Nieto MA. Inflammation and EMT: an alliance towards organ fibrosis and cancer progression. *EMBO Mol Med.* 2009; 1:303–14.
18. Khalafalla FG, Khan MW. Inflammation and Epithelial-Mesenchymal Transition in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Fighting Against Multiple Opponents. *Cancer Growth Metastasis.* 2017;10: 1179064417709287.
19. Ye X, Tam WL, Shibue T, Kaygusuz Y, Reinhardt F, Ng Eaton E, et al. Distinct EMT programs control normal mammary stem cells and tumour-initiating cells. *Nature.* 2015;525: 256–60.
20. Arvelo F, Sojo F, Cotte C. Tumour progression and metastasis. *Ecancermedicalscience.* 2016; 10: 617.
21. Franco AT, Corken A, Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood.* 2015; 126: 582–8.

22. Klameth L, Rath B, Hochmaier M, Moser D, Redl M, Mungenast F, et al. Small cell lung cancer: model of circulating tumor cell tumorospheres in chemoresistance. *Sci Rep.* 2017;7:5337.
23. Crusz SM, Balkwill FR. Inflammation and cancer: advances and new agents. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12:584–96.
24. Low HB, Zhang Y. Regulatory Roles of MAPK Phosphatases in Cancer. *Immune Netw.* 2016;16:85–98.
25. Burotto M, Chiou VL, Lee JM, Kohn EC. The MAPK pathway across different malignancies: A new perspective. *Cancer.* 2014;120:3446–56.
26. Derynck R, Muthusamy BP, Saeteurn KY. Signaling pathway cooperation in TGF- $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition. *Curr Opin Cell Biol.* 2014;31:56–66.
27. Molina JR, Adjei AA. The Ras/Raf/MAPK Pathway. *J Thorac Oncol.* 2006;1:7–9.
28. Moyano J V, Greciano PG, Buschmann MM, Koch M, Matlin KS. Autocrine transforming growth factor- $\beta$ 1 activation mediated by integrin  $\alpha$ V $\beta$ 3 regulates transcriptional expression of laminin-332 in madin-darby canine kidney epithelial cells. *Mol Biol Cell.* 2010;21:3654–68.
29. Micalizzi DS, Farabaugh SM, Ford HL. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: Parallels between normal development and tumor progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 15: 2010; 117–34.
30. Chu P-Y, Hu F-W, Yu C-C, Tsai L-L, Yu C-H, Wu B-C, et al. Epithelial–mesenchymal transition transcription factor ZEB1/ZEB2 co-expression predicts poor prognosis and maintains tumor-initiating properties in head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2013;49:34–41.
31. Yang L. TGF $\beta$  and cancer metastasis: an inflammation link. *Cancer Metastasis Rev.* 2010;29:263–71.
32. Zeng J, Zhan P, Wu G, Yang W, Liang W, Lv T, et al. Prognostic value of Twist in lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4:236–41.
33. Dauphin M, Barbe C, Lemaire S, Nawrocki-Raby B, Lagonotte E, Delepine G, et al. Vimentin expression predicts the occurrence of metastases in non small cell lung carcinomas. *Lung Cancer.* 2013;81:117–22.
34. Jones EA, Clement-Jones M, Wilson DI. JAGGED1 expression in human embryos: correlation with the Alagille syndrome phenotype. *J Med Genet.* 2000;37:658–62.
35. Zhang L, Ye Y, Long X, Xiao P, Ren X, Yu J. BMP signaling and its paradoxical effects in tumorigenesis and dissemination. *Oncotarget.* 2016;7:78206–18.
36. Tan X, Zheng F, Zhou Q, Duan L, Li Y. [Effect of bone morphogenetic protein-7 on monocyte chemoattractant protein-1 induced epithelial-myofibroblast transition and TGF-beta1-Smad 3 signaling pathway of HKC cells]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2005; 85:2607–12.
37. Duangkumpha K, Techasen A, Loilome W, Namwat N, Thanan R, Khuntikeo N, et al. BMP-7 blocks the effects of TGF- $\beta$ -induced EMT in cholangiocarcinoma. *Tumour Biol.* 2014;35:9667–76.
38. Mock K, Preca B-T, Brummer T, Brabletz S, Stemmler MP, Brabletz T. The EMT-activator ZEB1 induces bone metastasis associated genes including BMP-inhibitors. *Oncotarget.* 2015;6: 14399-412.
39. Sahoo A, Im S-H. Molecular Mechanisms Governing IL-24 Gene Expression. *Immune Netw.* 2012;12:1–7.
40. Manesh ME, Esmailzadeh A, Mirzaei MH. IL-24: A novel gene therapy candidate for immune system upregulation in Hodgkin's lymphoma. *J Med Hypotheses Ideas.* 2015;9:61–6.
41. Goerlich G, Shanker M, Jiankang J, Mani S, Ramesh R. Interleukin-(IL)-24 Regulates Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT) Transcription Factors. *Mol Ther.* 2010;18:S93.
42. Wang M, Liang P. Interleukin-24 and its receptors. *Immunology.* 2005; 114:166–70.
43. Wang Y, Velho S, Vakiani E, Peng S, Bass AJ, Chu GC, et al. Mutant N-RAS protects colorectal cancer cells

- from stress-induced apoptosis and contributes to cancer development and progression. *Cancer Discov.* 2013;3:294–307.
44. Tsao H, Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Melanoma: From mutations to medicine. *Genes Dev.* 2012; 26:1131–55.
45. Ansieau S, Collin G, Hill L. EMT or EMT-Promoting Transcription Factors, Where to Focus the Light? *Front Oncol.* 2014;4:353.
46. Tulchinsky E, Pringle JH, Caramel J, Ansieau S. Plasticity of melanoma and EMT-TF reprogramming. *Oncotarget.* 2014; 5:1–2.
47. Thomassen E, Renshaw BR, Sims JE. Identification and characterization of SIGIRR, a molecule representing a novel subtype of the IL-1R superfamily. *Cytokine.* 1999;11:389–99.
48. Garlanda C, Riva F, Veliz T, Polentarutti N, Pasqualini F, Radaelli E, et al. Increased susceptibility to colitis-associated cancer of mice lacking TIR8, an inhibitory member of the interleukin-1 receptor family. *Cancer Res.* 2007;67:6017–21.
49. Thomson S, Petti F, Sujka-Kwok I, Mercado P, Bean J, Monaghan M, et al. A systems view of epithelial-mesenchymal transition signaling states. *Clin Exp Metastasis.* 2011;28:137–55.
50. Dhillon AS, Hagan S, Rath O, Kolch W. MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene.* 2007;26:3279–90.
51. Lu Z, Xu S. ERK1/2 MAP kinases in cell survival and apoptosis. *IUBMB Life.* 2006;58:621–31.
52. Xie L, Law BK, Chytil AM, Brown KA, Aakre ME, Moses HL. Activation of the Erk pathway is required for TGF-beta1-induced EMT in vitro. *Neoplasia.* 2004;6:603–10.
53. Buonato JM, Lazzara MJ. ERK1/2 blockade prevents epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells and promotes their sensitivity to EGFR inhibition. *Cancer Res.* 2014;74:309–19.
54. Du L, Rao G, Wang H, Li B, Tian W, Cui J, et al. CD44-positive cancer stem cells expressing cellular prion protein contribute to metastatic capacity in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2013;73:2682–94.
55. Li XW, Tuergan M, Abulizi G. Expression of MAPK1 in cervical cancer and effect of MAPK1 gene silencing on epithelial-mesenchymal transition, invasion and metastasis. *Asian Pac J Trop Med.* 2015;8:937–43.

# Alt ekstremitte ampute hastalarda fonksiyonel kısıtlılık ve protez memnuniyeti

FUNCTIONAL RESTRICTION AND SATISFACTION WITH PROSTHESIS IN LOWER LIMB AMPUTEE PATIENTS

Onur ENGİN<sup>1</sup>, Banu DİLEK<sup>2</sup>, Hatice Merve GÖKMEN<sup>2</sup>, Ebru ŞAHİN<sup>2</sup>, Ramazan KIZIL<sup>2</sup>, Ahmet KARAKAŞLI<sup>3</sup>, Özlem EL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Karadeniz Ereğli Devlet Hastanesi, Zonguldak

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı; alt ekstremitte ampute hastalarda fonksiyonel kısıtlılığı ve protez memnuniyetini değerlendirmek ve ilişkili faktörleri ortaya koymaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya alt ekstremitte amputasyonu geçirmiş olan 43 hasta alındı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Hastaların fonksiyonel kısıtlılığını değerlendirmek amacıyla Groningen Aktivite Kısıtlılık Skalası (GARS) kullanıldı. Hasta memnuniyetini belirlemek için ise Protez Memnuniyet Anketi uygulandı.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 43,2 ± 12,4 idi. 28 hastanın diz altı, 12 hastanın diz üstü, 3 hastanın ise diz dezartikülasyon seviyesinde amputasyonu vardı. 21(%48) hastanın fonksiyonel seviyesi K4, 19 (%44) hastanın fonksiyonel seviyesi K3'tü. Toplam 28 hastaya aktif vakumlu, 10 hastaya mikroişlemcili, 5 hastaya hidrolik protez reçete edilmişti. Hastaların başlangıç GARS medyan puanı 21 (18 - 64). Hastaların kontrol GARS medyan puanı 19 (18 - 60) dur. Hastaların Protez Memnuniyet Anketi'ne göre değerlendirilen memnuniyet ortalaması ise %82,9 (minimum: 37, maksimum: 100) dur. Hastaların memnuniyetleri veya fonksiyonel düzeyleri ile yaş ve amputasyon seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Daha önce modüler protez kullanmakta olup yeni modüler protez reçete edilen 28 hastanın fonksiyonelliğinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı.

**Sonuç:** Alt ekstremitte amputasyonlarında protez uygulamaları fonksiyonel kısıtlılığı azaltan ve hasta memnuniyetinin yüksek olduğu uygulamalardır.

**Anahtar Sözcükler:** amputasyon, protez, hasta memnuniyeti

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to evaluate functional restriction and satisfaction with prosthesis in lower limb amputee patients and to determine the related factors.

**Material and Method:** Forty three lower limb amputee patients were recruited to study. Demographic and clinic features of the patients were recorded. Groningen Activity Restriction Scale (GARS) was used to evaluate the functional restriction of the patients. To determine the patient satisfaction with prosthesis, Satisfaction with Prosthesis Questionnaire was administered.

**Onur ENGİN**

Karadeniz Ereğli Devlet Hastanesi,  
Zonguldak

 <https://orcid.org/0000-0001-7490-9418>

**Results:** Mean age of the patients was 43,2 ± 12,4 years. Twenty eight of the patients had below-knee, 12 had above knee amputation and 3 patients had knee dysarticulation. Twenty-one (48%) patients had K4, 19 (33%) patients had K3 functional level. Modular active vacuumed prosthesis for 28 patients, modular prosthesis with microprocessor for 10 patients, hydraulic prosthesis for 5 patients has been prescribed. The baseline GARS median score was 21(18-64). Control GARS median score was 19 (18 – 60). The mean satisfaction with prosthesis which is evaluated with Satisfaction with Prosthesis Questionnaire was %82.9 (min: 37, max: 100). There was no correlation between patients' satisfaction with prosthesis or functional level with age and amputation level. Twenty eight patients who had modular prosthesis before and prescribed new modular prosthesis had significant improvement of functionality.

**Conclusion:** Prosthesis applications in lower extremity amputation decreases functional restriction and results in high patient satisfaction.

**Keywords:** amputation, prosthesis, patient satisfaction

Ampütasyon, kişinin vücut imajını, yaşam şeklini, fiziksel fonksiyonu değiştiren fiziksel ve psikososyal yönden zorluklara yol açabilen bir durumdur(1,2). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 185.000 kişi amput e olmaktadır. En sık sebep %82 ile vasküler sebepler iken %16'sı travmaya ikincil olmaktadır. %1'i ise konjenital veya tümöral sebeplerle(3). Tüm ampütasyonların % 86'sı alt ekstremitte ampütasyonları oluşturmaktadır(4). Alt ekstremitte ampütasyonları, hemikorporektomi ile parmak ampütasyonu arasında değişen genişlikteki ampütasyonları kapsamaktadır. Özellikle major ampütasyonlarda yüksek mortalite ve morbidite, azalmış fonksiyon ve düşük yaşam kalitesi sıkça rastlanan sonuçlardır(5, 6).

Ampütasyon cerrahisi sonrası hastalar erken dönemden itibaren gelecekteki mobiliteyi, yaşam şekilleri, semptomları konusunda doğru bir biçimde bilgilendirilmek isterler. Bu sebeplerle ampütelerde fonksiyonelliğin, buna etki eden faktörlerin değerlendirilmesi önemlidir. Ampütasyon sonrası fonksiyonel sonuçlar ampütasyon seviyesi (7), yaş ve cinsiyet gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Ampüt e rehabilitasyonun fonksiyonel ve psikolojik olarak sonuçlarını etkileyen en önemli öğelerden biri de hastanın protezi ve proteziyle olan uyumludur. Bu sebeple de hastanın protez memnuniyetinin çok boyutlu olarak ele alınması önem kazanmaktadır (8). Bu çalışmada kliniğimize başvuran alt ekstremitte amput e hastaların yeni protez öncesi ve sonrası fonksiyonellik düzeyi, buna etki eden faktörler ve protez memnuniyetleri araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan etik kurul onayı alındıktan sonra; 1 Kasım 2014 ile 31 Ocak 2016 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ortopedik rehabilitasyon polikliniğine başvuran ve yeni protez için değerlendirilen 43 hasta alınmıştır.

Hastaların yaş, cinsiyet, operasyon zamanı, ek hastalık varlığı, amput e tarafı, amputasyon etiolojisi ve seviyesi, fantom ağrısı varlığı sorgulandı. Başvuruda kullanmakta olduğu ve yeni reçete edilen protezi cinsi, kontraktür ödem, enfeksiyon, nekroz, nörinom varlığı kaydedildi. Güdük boyu ölçüldü.

Hastaların fonksiyonel durumları protez reçetelenmesi öncesi ve sonrası olmak üzere Groningen Aktivite Kısıtlılık Skalası (GARS) ile değerlendirildi. GARS çeşitli hastalıklar sonucunda özürlülüğün ve aktivite kısıtlılığın değerlendirilmesinde kullanılan bir ölçektir. GARS günlük yaşam aktiviteleri (11 soru) ve alet kullanılarak yapılan günlük yaşam aktivitelerinin (7 soru) sorgulandığı toplam 18 sorudan oluşmaktadır. Hastalar bu aktiviteleri 1- Tamamen bağımsız olarak, hiç zorlanmadan yapabiliyorum ile 5-Bu aktiviteyi yapamam, yardıma bağımlıyım arasında değişen skalada kendi yapabilme durumunu değerlendirmektedir. Daha yüksek puanlar daha düşük aktivite düzeyiyle ilişkilidir. GARS günlük yaşam aktiviteleri ve mobilitenin değerlendirilmesinde kapsamlı, güvenilir, geçerli ve kolay uygulanan bir ölçektir (9). Fonksiyonel yetersizliği yol açan her türlü durumun değerlendirilmesinde kullanılabileceği gibi, alt ekstremitte amputasyonları sonrası gelişen kısıtlılığın



değerlendirilmesinde de kullanılmıştır (10). GARS'ın Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması bulunmamaktadır.

Ayrıca tüm hastaların yeni reçete edilen modüler protezinden memnuniyetini değerlendirme amaçlı Protez Memnuniyet Anketi uygulanmıştır (11). Protez Memnuniyet Anketi 15 soru içermekte olup hastalar bu sorulara 3:tamamen katılıyorum, 2: oldukça katılıyorum, 1: katılmıyorum ve 0:kesinlikle katılmıyorum şeklinde cevap vermektedir. 6, 12 ve 14. Sorular negatif anlamlı olduklarından ters puanlanmaktadır. Anketin Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Şimşek ve ark. tarafından yapılmıştır (12).

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22.0 testi kullanıldı,  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler için (ortalama  $\pm$  standart sapma), normal dağılıma uymayanlarda median (minimum - maksimum) değerleri verildi. Kategorik değişkenler için frekans ve yüzde değerleri verildi. GARS başlangıç ve kontrol değerleri arasındaki ilişki Wilcoxon testi kullanılarak değerlendirildi. GARS skoru, amputasyon sonrasında geçen süre ve protez memnuniyeti arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza 35(%81,4) erkek, 8(%18,6) kadın olmak üzere toplam 43 hasta katılmıştır Hastaların demografik ve amputasyon ile ilişkili tanımlayıcı özellikleri Tablo I'de verilmiştir. Gütük özelliklerine bakıldığında ise en fazla fantom duygusu ve ağrısı görülmekteydi (Tablo II). Çalışmaya dahil edilen hastaların amputasyon seviyeleri; diz altı 28 (%65,1) , diz üstü 12 (%27,9), diz dezartikülasyonu ise 3 (%6,9) şeklindeydi. 28 diz altı protez hastasının 6'sı mekanik, 19'u modüler protez kullanmaktayken bu hastaların tamamına modüler (aktif vakumlu) protez reçete edilmişti. Diz üstü ve diz seviyesindeki amputasyonu olan 15 hastanın 4'ü mekanik 9'u modüler protez kullanmaktaydı. Bu hastaların da tamamına modüler protez (4'ü hidrolik, 11'i mikroişlemcili) reçete edilmişti. Yeni reçete edilen protezlerin tamamında kullanılan süspansiyon yöntemi aktif vakumlu olup baldır (shank) bölümü endoskeletal olarak tercih edilmiştir. GARS başlangıç skorları ortalaması

26,20  $\pm$  11,38 (18-64) (median 21) kontrol skorları ortalaması ise 24,48  $\pm$  11,20 (18-60) (medyan 19) idi. Tüm hasta grubu değerlendirildiğinde başlangıç ve kontrol GARS skorları arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,076$ ). Protez Memnuniyeti Anketi ortalama skoru ise %82,97  $\pm$  17,59 (37-100) (medyan 88) idi. Hastaların memnuniyetleri veya fonksiyonel düzeyleri ile yaş, yeni protezin kullanım süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Ayrıca başlangıç GARS ve kontrol GARS puanları arasında anlamlı fark ( $p=0,076$ ) yoktu. Hastaların amputasyon amaçlı opere olmaları üzerinden geçen süre ile GARS'la değerlendirilen başlangıç ( $r=0,406$ ,  $p=0,007$ ) ve kontrol ( $r=0,466$ ,  $p=0,004$ ) fonksiyonel düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

Tablo I: Hastaların Demografik ve Amputasyon İle İlişkili Tanımlayıcı Özellikleri

Özellik	
Yaş (ort $\pm$ SD)	43,23 $\pm$ 12,42 (18-68)
Cinsiyet (erkek/kadın)	35(%81,4)/8( %18,6)
Ampütasyon tipi	
Diz altı	28 (%65,1)
Diz üstü	12 (%27,9)
Diz dezartikülasyon	3 (%6,9)
Operasyon sonrası süre	17,32 $\pm$ 13,34 yıl (0-54)
Fonksiyonel seviye	
K1	1 (%2,3)
K2	2 (%4,7)
K3	19 (%44,2)
K4	21 (%48,8)
Ampüte taraf	
Sağ	26 (%60,5)
Sol	11 (%25,6)
Bilateral	6 (%13,9)
Ek hastalık(var/yok)	11 (%25,6) /32 (% 74,4)
Ampütasyon etiyojisi	
Travmatik	28 (%65,1)
Vasküler	10 (%23,3)
Tümöral	3 (%7)
Konjenital	2 (%4,6)
Yeni protez kullanım süresi	16,38 $\pm$ 5,68 ay (6-24)

Tablo 2: Güdük ile ilişkili Genel  zellikler

Özellik	
Güdük boyu (ort $\pm$ SD)	17,47 $\pm$ 7,33 cm
�dem	7(%16,3)
Hematom	1(%2,3)
Enfeksiyon	4(%9,3)
Nekroz	0
N�rinom	1(%2,3)
Kontraktür	4(%9,3)
Fantom duyusu	24(%55,8)
Fantom ağrısı	8(%18,6)

Daha önce modüler protez kullanmakta olup yeni modüler protez reçete edilen 28 hastanın fonksiyonelliğinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmıştır (p=0,03). Başlangıçta mekanik protez kullanmakta olan ve daha sonra yeni protez reçete edilen hastalarda ise rakamsal olarak düzelme saptansa da (GARS 25,2 vs 23,6) bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).

## TARTIŞMA

Fonksiyonelliğin ve memnuniyetin ortaya konması ve bunları etkileyen faktörlerin aydınlatılması amput e rehabilitasyon sürecinde yüksek öneme sahiptir. Bu çalışmada kliniğimize başvuran alt ekstremitte amput e hastalarının yeni reçete edilen protezleri ile fonksiyonelliği ve protez memnuniyeti değerlendirilmiştir.

Amput elerde fonksiyonel sonuçları ve yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada yüksek amputasyon seviyesi, inme öyküsü, son dönem böbrek yetmezliği, kötü kognitif skor ve kadın cinsiyetin amput e hastalarda kötü fonksiyonellik ile ilişkili olduğu saptanmıştır(13). Tek taraflı amput elerde fonksiyonel sonuçları etkileyen faktörlerin incelendiği bir çalışmada ise yaş, hafıza, tek bacak üzerinde dengenin, sonuçları istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilediği tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada pulmoner fonksiyon, yara iyileŐmesi ve genel olarak literatürde fonksiyonellik üzerinde etkili olduğu dökümente edilen

güdük seviyesi ile hastaların iŐlevsellik sonuçları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (14). Akkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise fonksiyonel durumla vasküler sebeple amput e grupta yaş ve kaç yıllık diyabet hastası olduğuyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Travmatik amput e grupta ise fonksiyonellik ve vücut algısı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (15). Daha alt seviyelerde amput e olan hastaların, daha üst seviye amput e olan hastalar veya bilateral amput e olan hastalara göre daha mobil olması rezidüel g d ğ n daha uzun olması sebebiyle ŐaŐırtıcı değildir, ve bu durum daha önce yapılan mekanik çalıŐmalarla da uyumludur(16). Ancak diz eklemi seviyesinde amput e olan hastaların daha sık güdük bölgesinde ağrısı olduğu, daha az süre protez giydikleri tespit edilmiştir(17).

Literatürde protez memnuniyeti üzerine yapılan çalışma mevcuttur. Dillingham ve arkadaşlarının travma ile ilişkili amput elerde yaptığı çalışmada hastaların %43 protezinden memnun olduğunu belirtmiştir(18). Protez memnuniyetinin unilaterale ve bilateral amput eler arasındaki farkı inceleyen bir çalışmada protez memnuniyeti anketi skorları unilaterale amputasyonlar için %77,8, bilateral olanlardaysa %71,1 olarak saptanmıştır(19). Bizim  alıŐmamızda ise protez memnuniyeti anketi ortalama skoru %82,97  $\pm$  17,59 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda alt ekstremitte amputasyonları sonrası yapılan protezler ile protez memnuniyetinin yüksek olduğu ve fonksiyonelliğin iyi olduğu görülmüştür. Hastaların memnuniyetleri veya fonksiyonel düzeyleri ile yaş, amputasyon seviyesi, yeni protezin kullanım süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıŐtır. Tüm hastalar incelendiğinde de protez öncesi fonksiyonel puanları ile protez sonrası puanlar arasında anlamlı fark yoktu. Bu durum hasta grubumuzun genel amput e popülasyondan farklı olarak; travmaya sekonder amputasyon gelişmiş, genç, başlangıç fonksiyonel aktivite düzeyleri de iyi olan hastalardan oluŐması sebebiyle olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda fonksiyonel düzey ve protez memnuniyeti arasında yaşla (20) ve cinsiyetle (21) anlamlı ilişki saptananlar mevcuttur. Periferik arter hastalığı sonrasında protez uyumu incelenen bir çalışmada erkek hastaların protezle daha uyumlu olduğu tespit edilirken, bilateral

ampütasyonun ve artan yaşın negatif prediktör olduğu bulunmuştur (22).

Daha önce modüler protez kullanmakta olup yeni modüler protez reçete edilen 28 hastanın fonksiyonelliğinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmıştır. Başlangıçta mekanik protez kullanmakta olan ve daha sonra yeni protez reçete edilen hastalarda ise rakamsal olarak düzelme saptansa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu durum mekanik protez kullanan hasta sayısının (on) az olmasından kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda hastaların ampütasyon amaçlı opere olmaları üzerinden geçen süre arttıkça fonksiyonel puanlarının arttığı gösterilmiştir. Bu sonuç hastaların protez kullanım süresi arttıkça protez kullanıyor olma durumuna ve protezle mobilizasyona alışılmasıyla ilgili bir durum olabilir.

Hasta sayısının az olması, çalışmanın aktivite düzeyi yüksek hastalarda yapılması, yeni protez kullanımı öncesi hastaların memnuniyet anketi ile değerlendirilmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Ancak çalışma alt ekstremité ampütasyonu sonrası konseyde değerlendirilerek yeni protez reçete edilen hastaların başlangıç ve yeni protez sonrası fonksiyonel durumu, protez memnuniyeti açısından aydınlatıcı veriler sağlamıştır.

Sonuç olarak, alt ekstremité ampütasyonu, hastanın operasyon öncesi ve sonrası, fiziksel, sosyal, psikolojik ve fonksiyonel biçimde detaylı olarak değerlendirilmesi gereken multidisipliner bir süreçtir.

#### KAYNAKLAR

1. Karami G, Ahmadi K, Nejati V, Masumi M. Better Mental Component of Quality of Life in Amputee. *Iran J Public Health*. 2012;41:53-58.
2. Singh R, Hunter J, Philip A. The rapid resolution of depression and anxiety symptoms after lower limb amputation. *Clin Rehabil*. 2007;21:754-9.
3. Gailey R, Allen K, Castles J, Kucharik J, Roeder M. Review of secondary physical conditions associated with lower-limb amputation and long-term prosthesis use. *J Rehabil Res Dev*. 2008;45:15-29.
4. Dillingham TR, Pezzin LE, Mackenzie EJ. Limb amputation and limb deficiency: epidemiology and recent trends in the United States. *South Med J*. 2002; 95:875-83.
5. Sauter CN, Pezzin LE, Dillingham TR. Functional Outcomes of Persons Undergoing Dysvascular Lower Extremity Amputations: Effect of a Post-Acute Rehabilitation Setting. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013;92:287-96.
6. MacKenzie EJ, Bosse MJ, Castillo RC. ve ark. Functional Outcomes Following Trauma-Related Lower-Extremity Amputation. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86:1636-645.
7. Pinzur MS, Gottschalk FA, Pinto MA, Smith DG; American Academy of Orthopaedic Surgeons. Controversies in lower-extremity amputation. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89:1118-1127.
8. Schürmann T, Beckerle P, Preller J, Vogt J, Christ O. Theoretical implementation of prior knowledge in the design of a multi-scale prosthesis satisfaction questionnaire. *Biomed Eng Online*. 2016;15(Suppl 3): 143.
9. Kempen GI, Miedema I, Ormel J, Molenaar W. The assessment of disability with the Groningen Activity Restriction Scale. Conceptual framework and psychometric properties. *Soc Sci Med*. 1996;43:1601-10.
10. Chamlian T, Melo A. Functional Assessment after lower limb amputation, *Acta Fisiatr* 2008;15:49 – 58.
11. Bilodeau S, Hébert R, Desrosiers J. Questionnaire on the satisfaction of persons with lower-limb amputations towards their prosthesis: development and validation. *Can J Occup Ther*. 1999;66:23-32.
12. Şimşek İE, Şener G, Yakut Y. Unilateral alt ekstremité amputelerinde Protez Memnuniyeti Anketi'nin Türkçe güvenilirliği ve geçerliği: pilot çalışma. *Fizyoter Rehabil*. 2010;21:81-86.
13. Saeed AB, Saeed UB, Zain-Ur-Rehman M, Ahmad Khan RD, Yasin A. Factors affecting functional outcome after lower extremity amputation. *J Pak Med Assoc*. 2015;65(11 Suppl 3):220-4.

14. Pezzin LE, Dillingham TR, Mackenzie EJ, Ephraim P, Rossbach P. Use and satisfaction with prosthetic limb devices and related services. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85:723-9.
15. Akkaya N, Akkaya S, ŐimŐir Atalay N. Alt ekstremite ampute hastalarımızın demografik ve klinik  zellikleri. *Romatol Tıp Rehab.* 2011;22:8-13.
16. Waters RL, Perry J, Antonelli D, Hislop H. Energy cost of walking of amputees: the influence of level of amputation. *J Bone Joint Surg Am.* 1976;58:42-6.
17. Penn-Barwell JG. Outcomes in lower limb amputation following trauma: A systematic review and meta-analysis. *Injury.* 2011;42:1474-9.
18. Dillingham TR, Pezzin LE, MacKenzie EJ, Burgess AR. Use and satisfaction with prosthetic devices among persons with trauma-related amputations: a long-term outcome study *Am J Phys Med Rehabil.* 2001;80:563-71.
19. Akarsu S, Tekin L, Safaz I G ktepe AS, Yazicioğlu K. Quality of life and functionality after lower limb amputations: comparison between uni- vs. bilateral amputee patients. *Prosthet Orthot Int.* 2013;37:9-13.
20. Webster JB, Hakimi K, Williams RM, Turner AP, Norvell DC, Czerniecki JM. Prosthetic fitting, use, and satisfaction following lower-limb amputation. *J Rehabil Res Dev.* 2012;49:1493-1504.
21. Schoppen T, Boonstra A, Groothoff JW, de Vries J, G eken LN, Eisma WH.. Physical, mental, and social predictors of functional outcome in unilateral lower-limb amputees. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84:803-811.
22. Davie-Smith F, Paul L, Nicholls N, Stuart WP, Kennon B.. The impact of gender, level of amputation and diabetes on prosthetic fit rates following major lower extremity amputation. *Prosthet Orthot Int.* 2017;41: 19-25.

# Çocuklarda diş çürüğü ve etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi

TOOTH DECAY IN CHILDREN AND THE ASSESSMENT OF ASSOCIATED FACTORS

Gülser KILINÇ

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Meslek Yüksek Okulu Ağız Diş Sağlığı Programı İzmir-Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Çalışmanın amacı, çocuklarda diş çürüğüne yol açan faktörlerin değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 5 - 13 yaş aralığında, 189 hasta dahil edildi. Araştırmanın bağımlı değişkeni diş çürüğü, bağımsız değişkenleri; cinsiyet, annenin eğitim düzeyi, ara öğünlerde şekerli gıda tüketimi, diş fırçalama sıklığı, bebeklikte yiyeceklerin tatlandırılma durumu, tükürük akım oranı, pH'ı, kalsiyum (Ca) ve inorganik fosfat (PO<sub>4</sub>) değerleridir. Hastalar Grup1 (5 - 7 yaş), Grup2 (8 - 10 yaş) ve Grup3 (11 - 13 yaş) olarak gruplandı. Diş çürüğü varlığı; çürüksüz (sıfır çürük), az çürüklü (1 - 5 diş) ve çok çürüklü (6 ve üzeri diş) olarak gruplandı. Hastalardan uyarılmamış tükürük örnekleri alınarak tükürük akım oranı, pH'ı, Ca ve PO<sub>4</sub> değerleri ölçüldü. Anlamlılık düzeyi p<0,05 kabul edildi.

**Bulgular:** Hastaların %48,7'si kız, %51,3'ü erkekti. Cinsiyetle çürük diş sayısı, tükürük akım oranı, pH, Ca ve PO<sub>4</sub> değerleri arasında istatistiksel fark gözlenmedi. Tüm yaşlarda çürük sayısı arttıkça tükürük akım oranı, pH, Ca, PO<sub>4</sub> değerleri anlamlı olarak azalmaktaydı (p<0,05). Fırçalama sıklığının ve annenin eğitim düzeyinin artması, çürük diş sayısını anlamlı olarak azaltmakta, ara öğünlerde şekerli gıda alma alışkanlığı, bebekken yiyeceklerinin tatlandırılması artırmaktaydı (p<0,001). Grup I, II ve III'teki çocukların tükürük akım hızı, pH, Ca ve PO<sub>4</sub> değerleri karşılaştırıldığında çürüksüze göre çok çürüklü grupların değerleri anlamlı olarak düşük bulundu.

**Sonuç:** Çocuklarda tükürük akım oranı, pH, Ca ve PO<sub>4</sub> değerlerinin düşük olması diş çürüğü oluşumunda etkilidir. Annenin eğitimi, diş fırçalama sıklığı, sık şekerli gıda tüketimi ve bebekken yiyeceklerin tatlandırılması da diş çürüğü oluşumunu etkilemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** çocuk, diş çürüğü, tükürük akım oranı, pH, kalsiyum, inorganik fosfat

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of the present study is to assess risk factors for tooth decay in children.

**Material and Method:** A total of 189 patients aging between 5 to13 years were included. The dependent variable was the presence of tooth decay and the independent variables were gender, education level of the mother, consumption of sugary snacks, frequency of brushing teeth, sweetening of food during infantile period. Patients are classified as Group 1 (5 - 7), Group 2(8 - 10) and Group 3 (11 - 13) years. The presence of tooth decay was grouped as no caries (caries free), moderate caries (1 - 5 teeth) and severe caries (>6 teeth). Unstimulated saliva was collected in each patient and saliva FR, pH, Ca and PO<sub>4</sub> levels were measured.

Gülser KILINÇ

Dokuz Eylül Üniversitesi

Sağlık Meslek Yüksek Okulu

Ağız Diş Sağlığı Programı

İnciraltı/Balçova-İZMİR

<https://orcid.org/0000-0002-7422-0482>

**Results:** Of them, 48.7% were female, and 51.3% were male. There was no statistical significant difference between gender for the number of decayed teeth, saliva pH, FR, Ca and PO<sub>4</sub> levels. Saliva FR, pH, Ca and PO<sub>4</sub> levels were significantly lower in the presence of increased number of decayed teeth in all ages (p<0.05). The number of decayed teeth was decreased with increased brushing frequency and higher education level of the mother, whereas it was increased with consumption of sugary snacks and sweetening of food during infantile period (p<0.001). Saliva FR, pH, Ca and PO<sub>4</sub> levels were significantly lower in many caries group when compared to no caries group.

**Conclusion:** Saliva FR, pH, Ca and PO<sub>4</sub> levels have impact on the development of tooth decay in children. Educational level of mother, brushing frequency, consumption of sugary snacks and sweetening of food during infantile period may have influence on the development of tooth decay as well.

**Keywords:** child, tooth decay, saliva flow rate, pH, calcium, inorganic phosphate

Diş çürüğü, ağız içi hastalıkları içinde en sık görülen kronik hastalıklardan birisidir (1). Günümüzde yapılan birçok araştırmada diş çürüğünün oluşumunda başlıca üç faktörün rol oynadığı belirtilmiştir. Bunlar; karyojenik mikroflora, fermente olan karbonhidratlar ve dental plakdır. Ancak etiyolojik bakımdan çürüğe etken olan daha birçok faktör de saptanmıştır (1,2). Tüm bu bulgular, diş çürüğünün multifaktöriyel bir hastalık olduğunu göstermektedir (1-4). Bu nedenle diş çürüğünün oluşumunda, tükürük miktarı ve bileşimi, beslenme, ağız hijyeni, diş fırçalama alışkanlığı, ailenin eğitim seviyesi, sosyoekonomik durumu gibi etkenler de çürük oluşumunda bir bütün olarak ele alınmalıdır.

Tükürük; ağız içindeki majör ve minor tükürük bezlerinden salgılanan sindirim amaçlı bir vücut sıvısıdır (1-5). Yaklaşık %99'u su, geri kalan %1'lik kısmını ise proteinler, glikoproteinler, lipit gibi organik makromoleküllerden ve kalsiyum, sodyum, potasyum, magnezyum, inorganik fosfor gibi inorganik elementlerden oluştuğu bildirilmiştir (1,6-8). Gün içinde devamlı oluşan tükürük salınımı; plaktaki mikroorganizmalar tarafından oluşturulan asidin tamponlanmasında, dişlerin üzerindeki yiyecek kalıntılarının yıkanmasında ve şekerin dilüe edilmesinde önemli rol oynar (5). Tükürük bu etkileriyle, dişler üzerinde koruyucu olduğu bilinmektedir (1-3).

Tükürük miktarının ve bileşiminin de diş çürüğü oluşumunda doğrudan çürük önleyici etkisi vardır. Yapılan çalışmalarda tükürük kalsiyum ve inorganik fosfat konsantrasyonlarının yüksekliği diş çürüğünü önleyici etkisi olduğu belirlenmiştir (8,11,12). Kalsiyum, tükürük

proteinleri ile salgılanan bir iyonudur. Tükürüğün pH'ına bağlı olarak, tükürük içerisinde serbest (iyonize) veya bağlı (total) olarak bulunur. İyonize kalsiyum, diş sert dokuları ve onu çevreleyen sıvılar arasındaki dengeyi sağladığı için çürük atağında önemli görev yapar. Tükürükteki hem total hem de iyonize kalsiyum arasında güçlü bir korelasyon vardır (11,13). Kalsiyum salgılanması tükürük akım oranına paralel olarak artar ve dinlenme halinde minimum düzeydedir. Tükürükteki inorganik fosfat konsantrasyonu ise, tükürük akım oranının artmasıyla düşer. İnorganik fosfatın yaklaşık %10 ila 25 i tükürük pH'a bağlı olarak, kalsiyum ya da proteinlere bağlanır (8,11,13). Tükürük, diş minesini için kalsiyum ve fosfat iyonlarının alışveriş ortamıdır. Tükürük bileşimindeki kalsiyum, fosfat, magnezyum, florür gibi iyonlar mineye diffüze olup minenin olgunlaşmasını sağlarlar (8,14). Bu olgunlaşma yüzey sertliğini ve geçirgenliğini artırır. Çürüklere karşı daha dirençli bir yapı oluşturur.

Tükürüğün miktarının göstergesi olarak tükürük akım oranı ve bileşiminin göstergesi olarak bileşimdeki organik, inorganik bileşenler, pH'ın belirlenmesi bireyin diş çürüğüne olan yatkınlığının belirlenmesinde önemlidir (1,6,9-12). Bu çalışmada çocuklarda tükürük akım oranı, pH, kalsiyum ve inorganik fosfat konsantrasyonlarının diş çürüğü ile ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

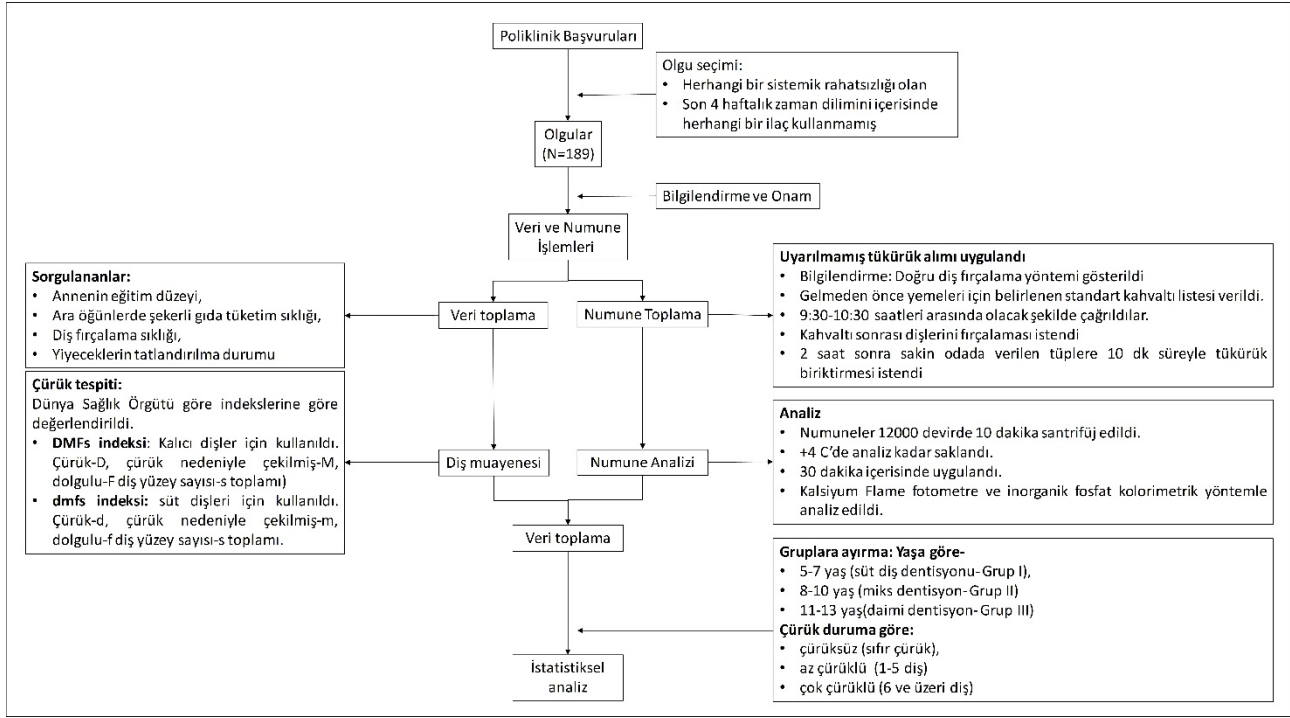
## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak – Nisan 1994 tarihinde Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Kliniği'ne başvuran ve çalışmaya katılmak için onam veren hastalar

alındı. Çocuklara ve annelerine çalışma ile ilgili sözlü bilgi verildi ve onam alındı.

Bu çalışma 1995 yılında doktora tezi olarak sunulmuş ve kabul edilmiş olan "Çocuklarda tükürük

akım oranı, pH'ı, inorganik elementleri (Sodyum, Potasyum, Kalsiyum, Magnezyum, İnorganik fosfat) ile çürük arasındaki ilişkinin karşılaştırılmalı incelenmesi" başlıklı tezden üretilmiştir. Çalışmanın tasarımı Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1: Çalışmanın tasarım şeması

### Olgu Seçimi ve Veri Toplama

Çalışmaya, 5-13 yaşları arasında, 189 çocuk dahil edildi. Herhangi bir sistemik rahatsızlığı olan ve son 4 haftalık zaman dilimini içerisinde herhangi bir ilaç kullanmış hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çürük diş sayısını saptamak için Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerdiği daimi dişlerdeki çürük durumu için DMFs (çürük-D, çürük nedeniyle çekilmiş-M, dolgulu-F diş yüzey sayısı-s toplamı), süt dişleri için dmfs (çürük-d, çürük nedeniyle çekilmiş-m, dolgulu-f diş yüzey sayısı-s toplamı), indeksi kullanıldı.

Yapılandırılmış form aracılığı ile cinsiyet, annenin eğitim düzeyi, ara öğünlerde şekerli gıda tüketim sıklığı,

diş fırçalama sıklığı, yiyeceklerin tatlandırılma durumu, tükürük pH'ı, akım oranı, tükürük kalsiyum ve inorganik fosfat konsantrasyonlarına ait veriler toplandı.

### Numune Toplanma ve Analizi

İlk seansta çocuklara doğru diş fırçalama yöntemi gösterildi, ağız içi muayeneleri yapıldı. Bir sonraki seansta gelmeden önce yemeleri için belirlenen (ekmek, peynir, zeytin ve çaydan oluşan) standart kahvaltılar listesi verildi. İkinci gelişlerinde kahvaltılar sonrası dişlerini fırçalaması istendi. Diş fırçaladıktan 2 saat sonra çocuklar 4-5 kişilik gruplar halinde sakin bir odaya alındı ve özel kapaklı plastik dereceli tüpler dağıtıldı. Uyarılmamış tükürük akım oranı bazal tükürük akım oranını olarak belirlendi. Hastalara 10 dakika süresince herhangi bir dil, dudak ve

yanak hareketi yapmadan ağızlarına gelen tükürüğü biriktirip tükürmeleri söylendi. Örnekler sirkadiyan ritim değişikliğinden kaçınmak için sabah 9:30-10:30 saatleri arasında toplandı.

Toplanan tükürük örnekleri 30 dakika içerisinde CG 810 Schott Mainz adlı pH metrede (Schott Mainz, Hofheim, Almanya) ölçüldü. Tükürük akım hızı, dereceli silindirik tüplerde ölçüldü ve dakika sayısına bölündü. Tüm tükürük örnekleri soğuk santrifüjde 12000 devirde 10 dakika santrifüj edildi ve +4 derecede inorganik elementlerin ölçümleri yapılmaya dek saklandı. Kalsiyum düzeyi Flame fotometre (Eppendorf AG, Hamburg, Almanya) ve inorganik fosfat düzeyi ise ise kolorimetrik yöntemle ölçüldü.

#### İstatistiksel analiz

Veriler, bilgisayarla SPSS for Windows 6.0 ile değerlendirildi. Analizler tüm grup ve 3 gruba ayrılmış olarak yapıldı. Ana gruplandırma; 5-7 yaş (süt diş dentisyonu- Grup I), 8-10 yaş (miks dentisyon- Grup II) ve 11-13 yaş (daimi dentisyon- Grup III); alt gruplandırma; çürüksüz (sıfır çürük), az çürüklü (1-5 diş) ve çok çürüklü (6 ve üzeri diş) şeklinde yapıldı. Değişkenlerden sayımla belirlenenler ki-kare testi ile, ölçümle belirlenenler t testi, ANOVA ve Kruskal Vallis Varyans analiziyle değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  kabul edildi.

#### Bulgular

Araştırmamıza katılan 189 çocuk hastanın %48,7'i kız, %51,3'i erkektir. Cinsiyete göre gruplar arasında; tükürük akım oranı, tükürük pH'ı, kalsiyum ve inorganik fosfat konsantrasyonları arasında istatistiksel bir fark

saptanmadı (Tablo I). Tüm yaş grubundaki çocuklar çürük sayılarına (DMFs-dmfs) göre değerlendirildiğinde; DMFs-dmfs değerleri ile tükürük akım oranı, pH, kalsiyum, inorganik fosfat konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki saptandı ( $p < 0,05$ ) (Tablo II).

Fırçalama sıklığına göre değerlendirildiğinde; annenin eğitim düzeyi ile çürük diş sayısını arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif, ara öğünlerde şekerli gıda alma alışkanlığı pozitif ilişki saptandı ( $p < 0,001$ ). Ayrıca diş fırçalama sıklığı ile hastaların DMFs+dmfs indeksleri arasında negatif ilişki saptandı. Annelere çocuğunuzun "bebekken yiyeceklerini tatlandırır mıydınız?" (emziğine tatlı sürmek, yiyeceğine tatlı katmak) diye sorduğumuzda, çok çürüklü çocukların annelerinin bu soruya anlamlı olarak daha fazla oranda evet dediklerini saptandı ( $p < 0,001$ ) (Tablo III).

Grup I, Grup II ve Grup III'deki çocukların tükürük akım hızı, pH, kalsiyum ve inorganik fosfat konsantrasyonları karşılaştırıldığında çürüksüze göre çok çürüklü grupların istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ( $p < 0,05$ ) (Tablo IV). Grup I, Grup II ve Grup III'teki az çürüklü çocukların tükürük akım hızı, pH, kalsiyum ve inorganik fosfat konsantrasyonları çürüksüze göre karşılaştırıldığında ise düşme olsa da, istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ )

DMFs-dmfs indeksleri ile tükürük akım oranı, pH'ı, kalsiyum ve inorganik fosfat değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; DMFs-dmfs değerleri arttıkça tükürük akım oranı, pH'ı, kalsiyum ve inorganik fosfat konsantrasyonlarının azaldığı saptandı.

**Tablo I.** Cinsiyetle tükürük akım oranı, tükürük pH'ı, kalsiyum ve inorganik fosfat konsantrasyonları.

Cinsiyet	n	Tükürük akım oranı (ml/dk)	pH	Kalsiyum (mEq/L)	Inorganik Fosfat (mEq/L)
Kız	92	0.44 ±0,42	6.83 ±0,21	1.62±1.55	6.36±1.33
Erkek	97	0.43 ±0,44	6.78 ±0,20	1.52±1.36	6.42±1.17



**Tablo II.** Tüm yaş grubundaki çocuklarda çürük diş sayısı ile tükürük akım hızı, tükürük pH'ı kalsiyum ve inorganik fosfat değerleri

	Çürüksüz	Az çürüklü	Çok çürüklü	P değeri
<b>Akım Oranı</b>	0,52 ± 0,33	0,44 ± 0,30	0,35 ± 0,36	<0,05
<b>pH</b>	7,07 ± 0,13	6,86 ± 0,19	6,48 ± 0,17	<0,05
<b>Kalsiyum (mEq/L)</b>	1,88 ± 1,55	1,55 ± 1,36	1,28 ± 1,22	<0,05
<b>Inorganik Fosfat(mEq/L)</b>	7,11 ± 1,33	6,59 ± 1,17	5,40 ± 1,10	<0,05

**Tablo III.** Bazı özelliklerin diş çürüğü ile ilişkisi

Özellikler	Çürüksüz n(%)	Az Çürüklü n(%)	Çok Çürüklü n(%)
<i>Anne eğitim durumu</i>			
İlköğretim	13 (20,63)	19 (30,16)	34 (53,97)*
Ortaöğretim	35 (55,56)	31 (49,21)	24 (38,10)
Üniversite	15 (23,81)	13 (20,63)	5 (7,93)
<i>Fırçalama sıklığı</i>			
Düzensiz /Hiç fırçalamama	5 (7,95)	19 (30,16)	47 (74,60)*
Günde 1 kez	34 (53,95)	28 (44,44)	16 (25,40)
Günde 2 kez	24 (38,10)	16 (25,40)	-
<i>Yiyeceklerin tatlandırılması</i>			
Evet	19 (30,16)	31 (49,21)	52 (82,54)*
Hayır	44 (64,84)	32 (50,79)	11 (17,46)
<i>Ara öğünlerde şekerli gıda alma alışkanlığı</i>			
Az	10 (15,87)	5 (7,94)	1 (1,59)*
Normal	53 (84,13)	53 (84,13)	27 (42,85)
Aşırı	0 (0,00)	5 (7,94)	35 (55,56)

\*p&lt;0,001

**Tablo IV.** Yaşlara göre çocuklarda çürük diş sayısı ile tükürük akım hızı, tükürük pH'ı ve inorganik elementler ilişkisi

Yaş	n	Akım hızı (mL/dk)	pH	Kalsiyum (mEq/L)	Inorganik Fosfat (mEq/L)	DMFS+,dmfs	
<b>Grup I (5-7)</b>	Çürüksüz	21	0,49 ± 0,33	7,13 ± 0,09	1,87 ± 1,76	7,05 ± 1,33	-
	Az çürüklü	21	0,44 ± 0,35	6,97 ± 0,13	1,52 ± 1,55	6,50 ± 1,72	3,09 ± 0,95
	Çok çürüklü	21	0,35 ± 0,39*	6,58 ± 0,18*	1,30 ± 1,36**	5,42 ± 1,10*	13,05 ± 3,12**
<b>Grup II (8-10)</b>	Çürüksüz	21	0,52 ± 0,38	7,08 ± 0,18	1,85 ± 1,56	7,11 ± 1,18	-
	Az çürüklü	21	0,45 ± 0,31	6,83 ± 0,17	1,54 ± 1,18	6,58 ± 1,17	3,67 ± 1,12
	Çok çürüklü	21	0,36 ± 0,33*	6,44 ± 0,19*	1,29 ± 1,26*	5,45 ± 1,19**	13,32 ± 2,87**
<b>Grup III (11-13)</b>	Çürüksüz	21	0,54 ± 0,28	6,99 ± 0,10	1,93 ± 1,37	7,17 ± 1,10	-
	Az çürüklü	21	0,42 ± 0,24	6,76 ± 0,13	1,58 ± 1,30	6,69 ± 1,13	3,76 ± 1,05
	Çok çürüklü	21	0,35 ± 0,31**	6,41 ± 0,19**	1,24 ± 1,17*	5,33 ± 1,19**	13,65 ± 3,12**

\*p&lt;0,05, \*\*p&lt;0,001

## TARTIŞMA

Çocuklarda tükürüğün miktarı ve bileşimi ile diş çürüğü arasındaki ilişkiyi gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (6, 9, 10, 15). Bu çalışmada konuya katkıda bulunmak amacıyla süt diş dentisyonu, miks dentisyon ve daimi dentisyonu içine alan gruplarda çalışıldı. Çalışmalar tükürüğün alınma saatinin ve alınma saati öncesi yenilen besinlerin önemli olduğunu bildirmektedir (6, 16). Bu nedenle gün içi değişiklikleri en aza indirebilmek için sabah kahvaltısından iki saat sonra sakin bir ortamda tükürük örnekleri toplandı. Mekanik ve kimyasal uyarıların tükürüğün içindeki elementlerin miktarını etkilediği bildirilmektedir (16). Tükürük örnekleri, herhangi bir uyarı yapılmadan ağız içine gelen tükürük, dereceli silindirik kaplara biriktirildi.

Tükürük pH'ı, tamponlama kapasitesi, tükürük akım oranı, proteinler, kalsiyum ve fosfor gibi çeşitli bileşenlerinin fizyokimyasal özellikleriyle diş çürüğü üzerinde önemli rol oynadığı bildirilmektedir. Ayrıca tükürüğün içinde bulunan kalsiyum ve fosfor bileşenlerinin oranı dişin sert dokularının bütünlüğünü yakından ilgilendiği belirtilmektedir (1, 15).

Bu çalışmada tükürük akım oranı, pH değeri, kalsiyum ve inorganik fosfat konsantrasyonları ile cinsiyet arasında bir ilişki bulunamadı. Birçok araştırmacı çalışmaya benzer şekilde cinsiyetle tükürük akım oranı, pH, kalsiyum ve inorganik fosfat değeri arasında bir ilişki bulamadıklarını belirtmişlerdir (6, 13, 15, 16).

Çalışmada Grup I, Grup II ve Grup III çocukların uyarılmamış tükürük akım oranı, pH, kalsiyum ve inorganik fosfat konsantrasyonlarının azalmasının DMFs+dmfs indekslerini anlamlı olarak artırdığı gözlemlendi. Benzer şekilde birçok araştırmacı tükürük akım oranı, pH, kalsiyum ve inorganik fosfat konsantrasyonlarının azalmasıyla diş çürüğü sayısının arttığını belirtmiştir (6, 11, 17). Farsi (18), çocuk, genç ve ileri yaşta 320 hasta üzerinde yaptığı çalışmada tükürük pH'ı ile diş çürüğü arasında istatistiksel fark saptarken, tükürük akım oranı arasında anlamlı bir fark bulamadığını belirtmiştir. Preethi ve ark. (13) yaptıkları çalışmada çok çürüklü çocuklarda, hiç diş çürüğü olmayanlara göre tükürük kalsiyum oranının daha düşük olduğunu saptamışlardır. Araştırmacı

tükürükteki yüksek kalsiyum ve fosfat konsantrasyonunun diş yüzeyinde remineralizasyonu başlatarak yeni başlayan çürük lezyonlarının oluşmasını engellediğini belirtmiştir.

Çalışmamızda tüm yaş grubu çocuklarda diş fırçalama sıklığı arttıkça diş çürüğü sayısının azaldığı saptandı. Güngör ve ark.(19) diş fırçalama sayısı arttıkça, diş tedavisine olan gereksinimin azaldığını belirtmişlerdir. Ayrıca, anne eğitim durumu arttıkça diş çürüğü sayısının azaldığı saptandı. Ortaokul ve üniversite mezunu annelerin, ilkökul mezunu annelere göre çocuklarının ağız bakımına daha fazla özen gösterdikleri görüldü. Namal ve ark.(20), 6-12 yaş grubu çocuklarda yaptığı çalışmada, annelerin eğitim düzeyinin çocukların çürük diş sayısını etkilemediğini belirtmiştir. Anne eğitimi ile diş çürüğü arasında ilişki olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi, aksini söyleyen çalışmalar da vardır (6, 21 – 24).

Şekerli gıdaların sık alınmasının çürük gelişimini etkileyen önemli faktörlerden birisi olduğu bildirilmektedir (23). Tüketilen şeker miktarı ile çürük arası ilişki gösterilmektedir. Sert, yapışkan ve kolay çözünmeyen yapıda şekerlerin karyojeniteleri, likit yapıdaki şekerlere oranla daha fazla olduğu belirtilmektedir (22 – 24). Bu çalışmada da benzer şekilde çocuklardaki diş çürüğü sayısı ara öğünlerde şekerli gıda alma alışkanlığı olanlarda ve bebekken yiyecekleri tatlandırılanlarda anlamlı olarak daha fazla saptandı.

Çalışmamızda, tüm yaş gruplarında bulunan çocukların tükürük akım oranının, tükürük pH'ının kalsiyum ve inorganik fosfat oranının düşük olmasının diş çürüğü üzerinde olumsuz etkisi olduğu görüldü. Annenin eğitimi, diş fırçalama sıklığı, sık şekerli gıda tüketimi ve bebekken yiyeceklerin tatlandırılması da diş çürüğü oluşumunu etkilemektedir. Ayrıca şeker tüketiminin azaltılması ara öğünlerde karyojenik gıdalardan kaçınılması, diş temizliğine özen gösterilmesi ve sayılan bu önlemlerin aile ve eğitimciler tarafından kontrol edilmesiyle diş çürüğü sıklığında önemli azalmalar olabileceği düşünülmektedir.

**KAYNAKLAR**

1. McDonald RE, Avery DR, Stookey GK. Dental caries in the child and adolescent. In: Mc-Donald RE, Avery DR, Dean JA, (Eds). Dentistry for the child and adolescent. 8th ed. New Delhi, Elsevier, 2005; 203-235.
2. Ben-Aryeh H, Fisher M, Szargel R, Laufer D. Composition of whole unstimulated saliva of healthy children: changes with age. Arch Oral Biol 1990; 11:929-931.
3. Van Houte J. Role of Micro-organisms in caries etiology. J Dent Res 1994; 73:672-681.
4. Gopinath VK, Arzreanne AR. Saliva as a diagnostic tool for assessment of dental caries. Arch Orofac Sci 2006; 1:57-59.
5. Edgar WM. Saliva: its secretion, composition and functions. Br Dent J 1992; 172:305-312.
6. Kılınc G, Çetin M, Ellidokuz H. Çocuklarda Tükürük Akım Oranı ve pH ile Diş Çürüğü İlişkisi. J Pediatr Res 2015;2:87-91.
7. De Almeida Pdel V, Grégio AM, Machado MA, de Lima AA, Azevedo LR. Saliva composition and functions: a comprehensive review. J Contemp Dent Pract 2008; 9:72- 80.
8. Maheswari E, Pradeep Kumar R, Meignana Arumugham, I Sri Sakthi D, Lakshmi T. Evaluation of salivary flow rate, pH, buffering capacity, total calcium, protein, and total antioxidant capacity level among caries-free and caries-active children: A systematic review. JAPER 2017; 7:132-136
9. Dezan CC, Nicolau J, Souza DN, Walter LR. Flow rate, amylase activity, and protein and sialic acid concentrations of saliva from children aged 18, 30 and 42 months attending a baby clinic. Arch Oral Biol 2002; 47:423-427.
10. De Farias DG, Bezerra AC. Salivary antibodies, amylase and protein from children with early childhood caries. Clin Oral Investinq 2003; 7:154-157.
11. Motamayell FA, Goodarzi MT, Hendi SS, Abdolsamadil H, Rafieian N. Evaluation of salivary flow rate, pH, buffering capacity, calcium and total protein levels in caries free and caries active adolescence. J Dent Oral Hyg. 2013; 5:35-39.
12. Al-Zahawi SM, Al-Refai AS. The Relationship between Calcium, Magnesium, and Inorganic Phosphate of Human Mixed Saliva and Dental Caries. MDJ. 2007; 4:156-161.
13. Preethi BP, Reshma D, Anand P. Evaluation of Flow Rate, pH, Buffering Capacity, Calcium, Total Proteins and Total Antioxidant Capacity Levels of Saliva in Caries Free and Caries Active Children: An In Vivo Study. Indian J Clin Biochen 2010; 25:425-428.
14. Battino M, Ferreior MS, Gallardo I, Newman HN, Bullon P. The antioxidant capacity of saliva. J Clin Periodontol. 2002;29: 189-194.
15. Jolly L, Shetty A. Calcium and inorganic phosphorous levels in stimulated and unstimulated saliva in early childhood caries - A comparative study. J Acade Dent Educa 2014; 1: 5-11.
16. Wu KP, Ke JY, Chung CY, et al. Relationship between unstimulated salivary flow rate and saliva composition of healthy children in Taiwan. Chang Gung Med J 2008; 31:281-286.
17. Bretz WA, do Valle EV, Jacobson JJ, et al. Unstimulated salivary flow rates of young children. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001; 91:541-545
18. Farsi N. Dental caries in relation to salivary factors in Saudi population groups. J Contemp Dent Pract 2008; 9:1-10
19. Güngör K, Tüner G, Bal B. Eğitim düzeyi ile ağız sağlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. GU Diş Hek Fak Derg 1999; 16:15-20.
20. Namal N, Ertem VH, Vehid S, Can G. On-oniki yaş grubu çocukların diş sağlığını etkileyen anneye ait faktörlerin araştırılması. Çocuk Derg 2009; 9:123-126.
21. Wierzbicka M, Peterson PE, Szatko F, Dybizbanska E, Kalo I. Changing Oral health status and oral health behaviour of schoolchildren in Poland. Community Dent Health 2002; 19:243-250.
22. Saied-Moallemi Z, Murtooma H, Tehranchi A, Virtanen JI. Oral health behavior of Iranian mothers and their 9-year-old children. Oral Health Prev Dent 2007; 5:263-269.
23. Koçanalı B, Topaloğlu A, Çoğulu D. Çocuklarda diş çürüğüne neden olan faktörlerin incelenmesi. J Pediatr Res 2014; 1:76-79.

24. Ahmed NA, Astrøm AN, Skaug N, Petersen PE. Dental caries prevalence and risk factors among 12-year old schoolchildren from Baghdad, Iraq: a post-war survey. *Int Dent J* 2007; 57:36-44.

# Hirschsprung hastalığındaki kantitatif morfolojik değişikliklerin immunohistokimya eşliğinde dijital morfometrik ölçümü

DIGITAL MORPHOMETRIC MEASUREMENT OF QUANTITATIVE MORPHOLOGICAL CHANGES WITH IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN HIRSCHSPRUNG DISEASE

Sümeyye EKMEKÇİ<sup>1</sup>, Mustafa OLGUNER<sup>2</sup>, Erdener ÖZER<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Hirschsprung hastalığı 5000 doğumda bir görülme sıklığıyla önemli bir çocukluk dönemi hastalığıdır. Morfolojik tanı altın standart olup cerrahi tedaviyi önemli derecede etkilemektedir. Bu çalışmanın amacı; morfolojik değişikliklerin dijital morfometrik olarak kantifiye edilmesi ve patolojik incelemenin tanılal katkısının geliştirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu prospektif çalışmaya; hastanemizde klinik olarak Hirschsprung tanısı alan 7 olgu dahil edildi. Olgularda immunohistokimya eşliğinde submukozal alanda ve muskularis propriadaki sinir pleksuslarının ortalama maksimum çapı ve sayısı, transizyonel zonda eozinofil lökositlerin sayısı ve damar değişikliklerinin varlığı morfometrik olarak incelenmiştir.

**Bulgular:** PGP 9.5 immunohistokimyasal boyaması ile submukozal pleksus başına düşen ortalama ganglion sayısı 1.1 ile 12.9 arasında değişiyordu. Ganglionik zondaki submukozal ve myenterik pleksuslarda ortalama ganglion hücre çapı hipoganglionik kısımdaki pleksuslardaki ortalama ganglion hücre çapından daha büyüktür ( $p=0.002$ ,  $p=0.002$ ). Ganglion sayısı da ganglionik zonda hipoganglionik zona göre daha fazladır ( $p=0.003$ ,  $p=0.002$ ). H&E boyalı kesitlerde submukozal pleksus ortalama çapı sırasıyla ganglionik, geçiş ve aganglionik zonlar için istatistiksel olarak anlamlı şekilde  $32.8\mu$ ,  $58.9\mu$  ve  $84.0\mu$  ( $p<0.001$ ); myenterik pleksus için ise  $42.2\mu$ ,  $77.4\mu$  ve  $96.1\mu$  dur ( $p<0.001$ ). Geçiş zonundaki myenterik pleksuslarda eosinofilik infiltrat 6 olguda (%85.7) saptandı. C-kit immunohistokimyasal boyamasında muskularis propriadaki Cajal hücre dansitesi her üç zonda anlamlı farklılık göstermedi. Kalretinin immunohistokimyasal boyamasında, lamina propriada ve submukozada kolinerjik sinir fibrillerinin aganglionik zonda anlamlı olarak ortadan kalktığı gözlemlendi ( $p<0,001$ ).

**Sonuç:** Hirschsprung hastalığının histolojik tanısında morfometrik kantifikasyon ve kalretinin immunohistokimyası yararlı yöntemlerdir. Özellikle submukozal alanda ganglion hücresi sayısı ve pleksus çapının değerlendirilmesi önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** dijital patoloji, Hirschsprung hastalığı, immunohistokimya, morfometri

### Sümeyye EKMEKÇİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Patoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

 <https://orcid.org/0000-0003-1607-500X>

**ABSTRACT**

**Objective:** Hirschsprung disease is an important childhood disease with an incidence of one per 5000 births. Morphological diagnosis is the gold standard and plays a crucial role on the prognosis of surgical treatment. The purpose of this study is to quantitate the morphological changes using digital morphometry and improve the histological diagnostic impact for this disease.

**Material and Method:** This retrospective study enrolled seven cases of resection material due to the diagnosis of Hirschsprung disease. The mean maximum diameter and number of nerve plexuses in the submucosal area and muscularis propria, the number of eosinophil leukocytes and the presence of vascular changes in the transition zone were evaluated morphometrically using immunohistochemistry.

**Results:** PGP 9.5 immunostaining showed that the mean ganglion cell number per submucosal plexus ranged between 1.1 and 12.9. The mean ganglion cell diameter in the submucosal and myenteric plexus in ganglionic is greater than the mean ganglion cell diameter in the hypoganglionic plexus ( $p=0.002$ ,  $p=0.002$ ). The number of ganglion is also higher in the ganglionic zone than in the hypoganglionic zone ( $p=0.003$ ,  $p=0.002$ ). H&E stained sections revealed that the mean submucosal plexus diameter in the ganglionic, transition and aganglionic zones was  $32.8\mu$ ,  $58.9\mu$  and  $84.0\mu$ , respectively ( $p<0.001$ ); whereas for the myenteric plexus  $42.2\mu$ ,  $77.4\mu$  and  $96.1\mu$  respectively ( $p<0.001$ ). Eosinophilic infiltrate in the myenteric plexus of the transition zone was found in six cases (85.7%). Cajal cell density evaluated with c-kit immunohistochemistry in the muscularis propria was not significantly different in any of three zones. Calretinin immunohistochemical staining showed that cholinergic nerve fibrils both in the lamina propria and submucosa of the aganglionic zone were significantly absent ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** Morphometric quantification and calretinin immunohistochemistry is a useful method in the diagnosis of Hirschsprung disease. Especially evaluation of the submucosal ganglion cell number and plexus diameter appears to be valuable.

**Keywords:** digital pathology, Hirschsprung disease, immunohistochemistry, morphometry

Hirschsprung hastalığı (HH) 5000 doğumda bir görülme sıklığıyla önemi bir çocukluk dönemi hastalığıdır (1-4). Erkek/kadın oranı yaklaşık 4/1'dir (3). Hasta yönetiminde patolojik incelemenin önemi büyüktür. Ganglion hücrelerinin sayısal özellikleri, gangliaların yapısal değişiklikleri, enterik sinir fibrillerinin miktarı ve Cajal hücrelerinin sayısı cerrahinin başarısını etkilemektedir (5). Bu açıdan nesnel ve bilimsel ölçütlere ihtiyaç bulunmaktadır.

HH olan hastalar, altta yatan nörolojik sorunun patolojik tanısına yetecek miktarda doku sağlayacak bir dizi cerrahi girişim geçirebilirler. Hastaların cerrahi yöntemlerle elde edilen patolojik materyallerinde, enterik sistemin hücresel ve dokusal komponentleri ile ilişkili bir dizi morfolojik değişiklikler gözlenmektedir. Bu değişiklikler; parasempatik ganglion hücrelerini, gangliaları, kolinerjik sinir fibrillerini ve interstisyel Cajal

hücrelerini ilgilendirmektedir (5-9). Morfolojik tanı kriterlerinin kantitatif tanımlanması durumunda gereksiz ve yetersiz cerrahi biyopsi ve rezeksiyon yapılması riski vardır. Bu çalışmanın amacı, morfolojik tanı kriterlerinin kantifikasyonu ve aynı zamanda bu kriterleri değerlendirmek açısından yeterli ve minimal cerrahi yük gerektirecek patoloji materyallerinin tanımlanmasıdır. Bu çalışmadan elde edilecek sonuçlar; genel olarak kantitatif tanımlanan bu değişikliklerin kantitatif olarak belirlenmesini sağlayarak, daha nesnel ve kanıta dayalı veri elde edilmesine ve patolojik incelemenin tedavi yönteminin prediksyonuna yapacağı katkının geliştirilmesine öncülük edecektir.

**GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu prospektif çalışmaya; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2015-2017 yılları arasında, klinik olarak HH tanısı alan ve rutin "transanal pull-

through” cerrahi materyali patolojik inceleme için gönderilen 7 olgu dahil edilmiştir. Olguların 4’ü erkek, 3’ü kızdır. Hasta yaşı 2 ay ile 7 ay arasında değişmekte olup, ortalama 3 aydır. Bu olgulara ait rezeksiyon materyalleri (7 ile 24 cm, ortalama 13,7 cm uzunlukta) rutin incelemede olduğu gibi proksimalden distale haritalanarak örneklenmiştir (Resim 1). Rutin hematoxilen ve eozin (H&E) yanısıra immunohistokimyasal boyamalar ile aşağıda tanımlanan morfolojik parametreler; ışık mikroskobuna eklenen dijital kamera sistemi ile kantitatif olarak ölçülmüştür. H&E boyalı kesitlerde; submukozal alanda ve muskularis propriadaki sinir pleksuslarının ortalama maksimum çapı ve 10 mm<sup>2</sup> başına düşen sayısı, proksimal cerrahi sınırda eozinofil lökositlerin sayısı ve damar değişikliklerinin varlığı incelenmiştir.



Resim 1: Cerrahi spesimenin makroskopik görünümü ve üzerinde işaretlenen örnekleme alanları

İmmunohistokimyasal incelemelerde protein gen protein 9.5 (PGP 9.5) boyalı kesitlerde submukozal alanda sinir pleksusu başına düşen ortalama ganglion sayısı ve maksimum çapı, C-kit boyalı kesitlerde muskularis propriada Cajal hücrelerinin dansitesi ve kalretinin boyalı kesitlerde ise lamina propriada ve submukozada kolinerjik sinir fibrillerinin boyanma dansitesi incelenmiştir. C-kit

boyalı kesitlerde Cajal hücrelerinin dansitesi +, ++, +++ olarak (10, 11), kalretinin boyalı kesitlerde kolinerjik sinir fibrillerinin boyanması var ya da yok olarak skorlanmıştır (12).

Çalışmaya alınan 7 olguya ait 83 H&E ile boyalı kesit Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden çıkartılmış ve tekrar incelenmiştir. İmmunohistokimyasal boyama için seçilen preparatlara ait parafin bloklarından, lizinli lamlara 4 mikron kalınlığında kesitler alınmıştır. Hazırlanan kesitlere PGP 9.5, kalretinin ve c-kit (Ventana, monoclonal mouse, dilüsyon 1:50) antikorları kullanarak Ventana Benchmark XT otomatik boyama cihazında standart boyama prosedürü uygulanmıştır. Hücrelerde izlenen kahverengi boyanma pozitif boyanma olarak kabul edilmiştir. İşaretlenen alanlardaki kantitatif ölçüm, Olympus BX1 ışık mikroskobuna bağlı Olympus SC50 kamera ile elde edilen dijital görüntülerin Olympus CellSens Standard 1.14 programı ile değerlendirmesi sonucunda gerçekleştirilmiştir. Ganglion sayısının %40 dan fazla azaldığı bölgeler geçiş zonu ya da hipoganglionik zon olarak kabul edilmiştir. Elde edilen kantitatif ve kalitatif verilerin, topografik olarak ayrılan aganglionik, geçiş ve ganglionik zonlarda karşılıklı istatistiksel ilişkisi değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde Ki-Kare Testi ve bağımsız örneklem T testi, Pearson ve Kendall’s korelasyon analizleri kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  kabul edilmiştir.

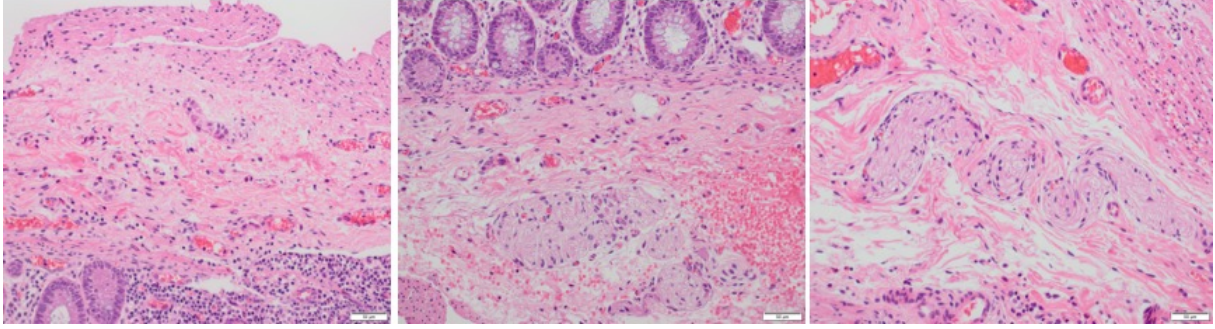
## BULGULAR

Çalışmamızda hem submukozal hem de myenterik pleksus çapları her üç zon için anlamlı olarak farklı bulundu (Tablo I, Resim 2). Ganglionik segment için submukozal ve myenterik pleksus çapları sırayla  $32,8 \pm 6,5 \mu$  ve  $42,2 \pm 4,8 \mu$  iken, hipoganglionik zon için  $58,9 \pm 1,8 \mu$  ve  $77,4 \pm 2,0 \mu$ , aganglionik segment için  $84,0 \pm 6,0 \mu$  ve  $96,1 \pm 6,5 \mu$  idi ( $p < 0,001$ ). Buna karşın hem submukozal hem de myenterik pleksusların sayıları her üç segment için anlamlı farklılık göstermemekteydi (Tablo II). Ganglionik segment için submukozal ve myenterik pleksus sayıları sırayla  $2,8 \pm 0,2$  ve  $7,2 \pm 0,9$  iken, hipoganglionik zon için  $2,9 \pm 0,3$  ve  $7,5 \pm 0,6$ , aganglionik segment için  $2,8 \pm 0,5$  ve  $7,3 \pm 0,4$  idi (sırasıyla,  $p = 0,83$ ,  $p = 0,64$ ).

**Tablo I.** H&E boyalı kesitlerde sinir pleksuslarının ortalama çapları ( $\mu$ )

Olgu No	Submukozal Pleksus			Myenterik Pleksus		
	GZ	HGZ	AGZ	GZ	HGZ	AGZ
1	28,8	59,0	89,3	37,8	75,0	98,5
2	40,5	60,3	88,3	45,9	77,9	97,6
3	39,9	60,1	86,4	48,9	80,3	93,2
4	27,7	58,3	80,8	45,7	77,5	96,5
5	27,9	59,7	85,7	42,9	76,8	94,7
6	39,0	60,0	86,1	39,0	79,5	99,9
7	26,3	54,9	71,9	35,7	74,8	92,6

\***GZ:** Ganglionik Zon, **HGZ:** Hipoganglionik Zon, **AGZ:** Aganglionik Zon



Resim 2: Ganglionik zona ait kesitlerde submukozal sinir pleksus çapları, diğer zonlara göre daha küçük boyutta (sol), hipoganglionik zona ait kesitlerde submukozal sinir pleksuslarında pleksus çapları, ganglionik zona göre daha büyük, aganglionik zona göre daha büyük boyutta(orta), Aganglionik zona ait kesitlerde submukozal sinir pleksuslarında pleksus çapları, diğer zonlara göre daha büyük (sağ). (H&E, x200)

**Tablo II.** H&E boyalı kesitlerde ortalama submukozal ve myenterik sinir pleksusu sayısı

Olgu No	Submukozal Pleksus (n/10mm <sup>2</sup> )			Myenterik Pleksus (n/10mm <sup>2</sup> )		
	GZ	HGZ	AGZ	GZ	HGZ	AGZ
1	29,7	28,0	33,4	76,7	83,6	78,1
2	30,0	33,5	32,4	75,4	79,4	75,4
3	29,0	30,3	28,6	76,6	77,0	69,6
4	27,6	28,5	24,3	69,8	76,5	68,4
5	26,9	25,9	25,2	56,9	66,6	69,1
6	32,0	34,5	33,1	86,8	78,8	80,4
7	23,6	24,8	20,3	66,6	68,7	72,7

\***GZ:** Ganglionik Zon, **HGZ:** Hipoganglionik Zon, **AGZ:** Aganglionik Zon



H&E boyalı kesitlerde proksimal cerrahi sınırda (geçiş zonunda) morfoloji değerlendirildiğinde, myenterik pleksuslarda eozinofil lökosit varlığı 6 olguda (%85,7) saptanır iken, submukozal arteriyel fibromusküler displazi hiçbir olguda izlenmedi.

Çalışmamızda pleksuslardaki ganglion sayısı ve çapı değerlendirildiğinde, ganglionik ve hipoganglionik zonalarda anlamlı farklılık saptandı. Ganglionik zondaki submukozal ve myenterik pleksuslarda ortalama ganglion hücre çapı, anlamlı fark gösterir şekilde sırasıyla  $18,2 \pm 1,5 \mu$  ve  $17,4 \pm 1,5 \mu$  iken, hipoganglionik kısımda  $9,0 \pm 0,8 \mu$  ve  $8,9 \pm 0,1 \mu$  idi (sırasıyla  $p=0,002$ ,  $p=0,002$ ) (Tablo III, Resim 2). Yine ganglionik kısımdaki submukozal ve myenterik pleksuslarda ortalama ganglion hücre sayısı anlamlı olarak farklı saptandı. Ganglionik zon için sırasıyla  $6,4 \pm 1,9$  ve

$7,3 \pm 0,9$  iken, hipoganglionik kısım için  $2,6 \pm 0,7$  ve  $2,9 \pm 0,4$  bulundu (sırasıyla  $p=0,003$ ,  $p=0,002$ ).

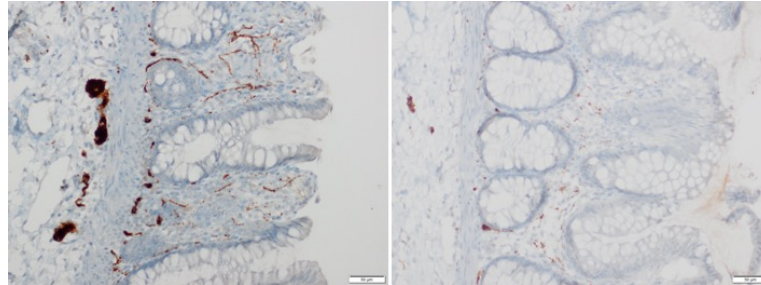
Çalışmamızda Cajal hücre dansitesini değerlendirmek için yaptığımız c-kit immunohistokimyasal boyamasında ganglionik kısımda ++ boyanma %85 vakada görülürken, hipoganglionik zonda bu boyanma tüm vakalarda ve aganglionik kısımda ise %71 vakada saptandı. Bu açıdan istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,17$ ).

Kalretinin immunohistokimyası her üç zon için anlamlı farklılık ortaya koydu ( $p<0,001$ ). Ganglionik kısımda çoğunlukla kuvvetli pozitif boyanma var iken, hipoganglionik kısımda bu boyanma pozitivitesi azalmakta idi (Resim 3), aganglionik kısımda ise tüm vakalarda kalretinin immunohistokimyası negatif boyanma gösterdi.

**Tablo III.** Sinir pleksus (submukozal ve myenterik) başına düşen ortalama maksimum ganglion hücresi çapları ( $\mu$ )

Olgu No	Submukozal Pleksus ( $\mu$ )		Myenterik Pleksus ( $\mu$ )	
	GZ	HGZ	GZ	HGZ
1	17,8	8,7	15,5	7,6
2	17,9	8,9	17,2	8,4
3	18,6	8,5	16,5	7,9
4	18,3	8,7	19,5	8,1
5	19,0	9,7	17,8	10,0
6	20,5	10,6	19,3	9,7
7	15,5	8,3	16,4	9,9

\*GZ: Ganglionik Zon, HGZ: Hipoganglionik Zon, AGZ: Aganglionik Zon



Resim 3: Lamina propria ve submukozada kalretinin boyanma durumu. Solda ganglionik zonda (+++), sağda hipoganglionik zonda (++) (DAP, x200).

## TARTIŞMA

HH'nin tipik klinik bulguları mekonyum geç çıkışı, abdominal distansiyon ve ciddi kronik kabızlıktır (1, 2, 6). Tüm HH olgularının %80 - 90' ı semptomatiktir ve yenidoğan döneminde teşhis edilmektedir (6). Embriyonik gelişimin 6 - 12. haftası boyunca, nöral krest kök hücreleri, myelin ve submukozal pleksusu oluşturmak için bağırsağa göç eder. Bu göç HH' de bloke olur (9, 13). HH hem sporadik hem de ailesel farklı duyarlılık genlerini içeren karmaşık bir genetik etyolojiye sahip olup multifaktöriyeldir (3, 14, 15).

HH, patolojik açıdan distal bağırsağın myenterik ve submukozal pleksuslarında ganglion hücrelerinin yokluğu ile karakterize konjenital bir malformasyondur (2, 3, 7, 8). Çoğunlukla aganglionosis rektum veya rektosigmoid bölgeyi içerir, ancak aganglionosis kolonun farklı segmentlerine de uzanabilir ve olguların %5 - 10' unda tüm kolon veya hatta önemli miktarda ince bağırsak tutulumu gözlenir (1 - 3).

HH'nin kesin tanısı rektal biyopsi ve histopatolojik inceleme ile konur (2, 8, 16). Anlamlı bir histopatolojik inceleme için standardize morfometrik analiz gerekmektedir. Tanı amaçlı biyopsiler ideal olarak anorektal skuamo-kolumnar bileşkeden en az 1-1.5 cm uzaktan alınmalı, çapı en az 3 mm olmalı ve submukozanın en az üçte birini temsil etmelidir (2). Parafine gömülü dokularda, düzgün yönelimli/oryantasyonlu ve yeterli sayıdaki H&E boyalı kesitler ile genellikle submukozal ganglion hücrelerinin yokluğu net olarak belirlenebilir. Bu yöntem hem ucuzdur hem de HH tanısı verilebilmesi için genellikle yeterlidir (3, 8). Yayınlanan Uluslararası Çalışma Grubu Londra Klasifikasyonu yönergeleri, doku örneklerinin edinimi, kullanımı ve bulguların yorumlanmasındaki değişkenlikleri azaltmak için standart bir prosedür önermektedir (3, 5). Her biyopsi için 50 - 75 H&E boyalı parafin kesit incelenmesi gerektiğini bildirmektedir (2, 3). Yine Uluslararası Çalışma Grubu'nun nöromuskuler patolojinin değerlendirilmesi, raporlanması için hazırladığı standart bir prosedürde ganglion hücre sayımı ve birim alan-uzunluk başına düşen hücre sayısı temel alınmıştır (17). HH'nin tanısı ile ilgili olarak, deneyim

de şüphesiz, tanusal doğruluğu etkileyen en önemli değişkendir (8).

HH'de H&E boyalı kesitlerde submukozal aganglionosis yanısıra submukozal sinir hiperplazisi/hipertrofisi bulunur (16). HH' da çok sayıda hipertrofik (>40 µm çap) sinir lifinin varlığı pek çok olguda görülmekle olup, tanı koyulmasına yardımcı olur (8). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hem submukozal hem de myenterik pleksus çapları aganglionik segmentte, hipoganglionik ve ganglionik segmente göre oldukça artmıştır. Submukozal ve myenterik pleksus çapları, ganglionik segmentten aganglionik segmente doğru artmış çapta izlenmiştir. Hem submukozal hem de myenterik pleksus çapları her üç zon için anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

HH'de nöronal pleksuslarda eozinofil lökositlerin varlığı bildirilmektedir (4, 18, 19). Eozinofil lökositler özellikle ganglion hücrelerinin yakınında diffüz ya da fokal olarak görülmektedir (4). Çalışmamızda da H&E boyalı kesitlerde her üç zonda submukozal ve myenterik pleksuslarda eozinofil lökositler dikkati çekmektedir. Yedi olgudan 6'sında myenterik pleksusda eozinofil lökositler izlenmiştir. Bu bulgunun HH tanısında destekleyici bulgu olabileceği literatürde de bildirilmektedir. HH 'de eozinofil lökositlerin görülmesinin nedeni net olarak bilinmemekte olup distansiyona sekonder de gelişebildiği düşünülmektedir. Klinik önemi ise halen araştırmaya açık bir konu olarak varlığını sürdürmektedir (4).

Genellikle yeterli, iyi oryante edilmiş, ezilmemiş, H&E boyalı biyopsi materyalinin dikkatli bir şekilde incelenmesiyle HH' nin kesin tanısı konulabilir (8). Biyopside hipoksi, forseps veya basınç ile mekanik hasar, gereksiz diatermi kullanımı, yetersiz fiksasyon gibi nedenlerle artefaktlar oluşabilir. Özellikle böyle durumlarda nöronal hücreler immunohistokimya kullanılarak daha doğru sayılabilmektedir (8, 17). H&E kesitlere ek olarak tanusal açıdan uygulanan histokimyasal ve immunohistokimyasal yöntemler HH tanısında patoloğlar için de yardımcı olabilmektedir (2, 8).

Kalretinin immunohistokimyasının rutin kullanımının HH için rektal biyopsilere yardımcı bir yaklaşım olduğunu bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (8, 16, 20). Kalretinin, submukozal ve myenterik ganglion hücrelerinde görev yapan kalsiyum bağlayıcı proteindir (1, 8). Kalretinin normalde hem myenterik hem de submukozal pleksuslardaki ganglion hücrelerini boyamaktadır (21). HH 'de bu boyanma gözlenmemektedir (21). Guinard-Samuel ve ark. çalışmalarında, kalretinin immunohistokimyasının hem tanısal hem patolojiler arası uyum açısından avantaj sağladığını belirtmektedirler (12). Kannaiyan ve ark. kalretinin immunohistokimyasının ganglion hücreleri ve sinir fibrilleri için yüksek sensitif bir antikor olduğunu göstermişlerdir. Altmış HH olgusunu içeren çalışmalarında kalretinin immunohistokimyasının değerlendirmesinin kolay, yanlış yorumlama riskinin az ve HH şüphesinde tanıya oldukça yardımcı bir antikor olduğunu belirtmişlerdir (22). Kaçar ve ark. 10 HH'nin 11 cerrahi rezeksiyon ve 3 tam kat rektal biyopsi materyali ile kontrol grubunu (distal ve proksimal kolon örneklerini) karşılaştırarak kalretinin immunohistokimyasının yararlığını araştırmışlardır (1). Çalışmalarında kalretinin immunohistokimyasının aganglionik dokularda çok duyarlı ve spesifik bir yöntem olduğunu göstermişlerdir. Böylece tekrar biyopsi ve aşırı kesit ihtiyacının azaltılabileceği vurgulanmıştır (1). Çalışmamızda kalretinin immunohistokimyası ile lamina propria ve submukozada sinir fibrillerinin boyanma durumu incelenmiştir. Kalretinin immunohistokimyası ile ganglionik, hipoganglionik ve aganglionik zonlarda anlamlı farklılık görülmektedir ( $p<0.001$ ). Lamina propria ve submukozadaki sinir fibrillerinin ganglionik zonda; hipoganglionik ve negatif aganglionik zona göre yüksek oranda ve güçlü boyanma gösterdiği izlenmiştir.

Literatürde nöronal ve glial belirteçlerinde HH tanısında yardımcı yöntem olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (6, 20, 21). Bu belirteçlerden biri olan PGP 9.5 hipertrofik sinir fibrillerini boyamaktadır. S100' den farklı olarak sadece sinir lifleri ve glial hücrelerde ekspresyon alır (21). Jiang ve ark. çalışmasında ganglion hücresi bulunmayan olguların %91'inde PGP 9.5 boyası ile submukozal nöral hipertrofisi olduğu bildirilmektedir (21).

İmmunohistokimyasal boyanmada normal ve HH' den etkilenmiş doku oldukça farklıdır ve ayırt edilmesi, değerlendirmesi kolaydır. PGP 9.5 immunohistokimyası, özellikle izole hipoganglionozis durumunda, kalretinin immunohistokimyasına ek bir belirteç olabileceği ve bu tanısal protokolün duyarlılığını arttırabileceği bildirilmektedir (21). Çalışmamızda submukozal alanda sinir pleksusu başına düşen ortalama ganglion sayısı ve maksimum çapı PGP 9.5 immunohistokimyasal boyalı kesitlerle değerlendirilmiştir ve boyanma ganglionik ve hipoganglionik zonlarda anlamlı farklılık saptanmıştır. Çalışmamızda ganglionik zondaki submukozal ve myenterik pleksuslarda ortalama ganglion hücre çapı hipoganglionik kısımdaki pleksuslarda ortalama ganglion hücre çapından daha büyük olarak izlenmiştir ( $p=0.002$ ,  $p=0.002$ ). Yine ganglionik zondaki pleksuslarda ortalama ganglion hücre sayısı hipoganglionik kısımdaki pleksuslarda ortalama ganglion hücre sayısından daha fazla bulunmuştur ( $p=0,003$ ,  $p=0,002$ ).

Cajal hücrelerinin mekanik gastrointestinal aktivite ve regülasyonunda merkezi bir işlevi vardır. Cajal hücre kaybı gastrointestinal hareketlilik disfonksiyonu ile sonuçlanabilir (11). Çalışmaların çoğu, aganglionik bağırsakta ve HH' daki geçiş bölgesinde c-kit immunoreaktif Cajal hücre sayısının azaldığını göstermiştir (11, 20). Ancak incelenen tüm örneklerin daha önce uzun süren tıkanıklık hastalığına maruz kaldığı unutulmamalıdır. Bu nedenle Cajal hücrelerinin kaybının hastalık sürecinin sonucu veya sebebi olup olmadığını belirlemek zordur. Bazı çalışmalarda, HH 'de normoganglionik segmentte c-kit-pozitif hücrelerin anormal dağılımlarının kötü klinik sonuçları öngörmede kullanılabileceği de bildirilmektedir (11). Çalışmamızda Cajal hücre dansitesi c-kit immunohistokimyası ile değerlendirilmiştir. İncelemelerimizde aganglionik, hipoganglionik ve ganglionik kısımda bu açıdan istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,17$ ). Wedel ve ark. c-kit ve PGP 9.5 ekspresyonunun kombine immunohistokimyasal değerlendirmesinin daha uygun olduğunu bildirmektedirler (23).

Sonuç olarak, HH' de kolon aganglionik, hipoganglionik ve ganglionik alanlardan oluşmaktadır. Bu alanlar arasında anlamlı morfolojik farklılıklar

bulunmaktadır. Ganglion sayısının %40 dan fazla azaldığı bölgelerin geçiş zonu ya da hipoganglionik zon olarak kabul edilmiş olması literatür ile uyumluluk göstermektedir. Hipoganglionik bölgelerde hücre sayısı olduğu kadar hücre çapı da azalmaktadır. Bu bulgu morfometrik değerlendirmede göz önünde tutulmalıdır. Aganglionik segmentte submukozal ve myenterik plexus çapları anlamlı olarak fazladır, dolayısıyla hipertrofik plexus tanısı açısından değerli bir morfolojik bulgudur. Sinir plexus sayısı HH için anlamlı bir morfometrik bulgu değildir. HH'nin etyopatogenezinde Cajal hücrelerinin sayısal değişikliğine dair bir sonuç elde edilememiştir. Kalretinin immunohistokimyasal boyamasında kolinerjik sinir fibrillerinin aganglionik segmentte negatif olduğu gözlenmiştir.

HH'nin tanısında morfometrik değerlendirmenin önemi olduğundan, çalışmamız patoloğun deneyiminin önemini ortaya koymaktadır. Kalretinin immunohistokimyasal boyaması rutin olarak HH'nin tanısında kullanılacak bir belirteçtir. "Hipoganglionozis gerçek bir antite midir?" sorusunun cevabı ise hala araştırılması gereken bir konudur.

#### TEŞEKKÜR

Yazarlar 2015.KB.SAG.045 başvuru numarası ile verilen BAP desteği dolayısıyla Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü'ne teşekkür etmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Kaçar A, Arıkök AT, Azılı MN, et al. Calretinin immunohistochemistry in Hirschsprung's disease: An adjunct to formalin-based diagnosis. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 226-233.
2. Langer JC. Hirschsprung disease. *Curr Opin Pediatr*. 2013; 25:368-374.
3. Schäppi MG, Staiano A, Milla PJ, et al. A practical guide for the diagnosis of primary enteric nervous system disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57:677-686.
4. Kapur RP. Histology of the Transition Zone in Hirschsprung Disease. *Am J Surg Pathol* 2016; 40:1637-1646.
5. Knowles CH, De Giorgio R, Kapur RP, et al. Gastrointestinal neuromuscular pathology: guidelines for histological techniques and reporting on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. *Acta Neuropathol* 2009; 118:271-301.
6. Friedmacher F, Puri P. Classification and diagnostic criteria of variants of Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int* 2013; 29:855-872.
7. Kapur RP. Practical pathology and genetics of Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg* 2009; 18:212-223.
8. Kapur RP. Practical Pathology of Hirschsprung Disease. PNWSP 2011. <https://pnwsp.org/Fall2011/handouts/kapur.pdf> (20.06.2018)
9. Feichter S, Meier-Ruge WA, Bruder E. The histopathology of gastrointestinal motility disorders in children. *Semin Pediatr Surg* 2009; 18:206-211.
10. Piotrowska AP, Solari V, Puri P. Distribution of interstitial cells of Cajal in the internal anal sphincter of patients with internal anal sphincter achalasia and Hirschsprung disease. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:1192-1195.
11. Gfroerer S, Rolle U. Interstitial cells of Cajal in the normal human gut and in Hirschsprung disease. *Pediatr Surg Int* 2013; 29:889-897.
12. Guinard-Samuel V, Bonnard A, De Lagausie P, et al. Calretinin immunohistochemistry: a simple and efficient tool to diagnose Hirschsprung disease. *Mod Pathol* 2009; 22:1379-1384.
13. Moore SW. Total colonic aganglionosis and Hirschsprung's disease: a review. *Pediatr Surg Int* 2015; 31:1-9.
14. Kapur RP, Kennedy AJ. Transitional zone pull through: surgical pathology considerations. *Semin Pediatr Surg* 2012; 21:291-301.
15. Best KE, Addor MC, Arriola L, et al. Hirschsprung's disease prevalence in Europe: a register based study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014; 100:695-702.

16. Kapur RP. Calretinin-immunoreactive mucosal innervation in very short-segment Hirschsprung disease: a potentially misleading observation. *Pediatr Dev Pathol* 2014; 17:28-35.
17. Knowles CH, Veress B, Kapur RP, et al. Quantitation of cellular components of the enteric nervous system in the normal human gastrointestinal tract--report on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23:115-124.
18. Lowichik A, Weinberg AG. Eosinophilic infiltration of the enteric neural plexuses in Hirschsprung's disease. *Pediatr Pathol Lab Med* 1997; 17:885-891
19. Umeda S, Kawahara H, Yoneda A, et al. Impact of cow's milk allergy on enterocolitis associated with Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int* 2013; 29:1159-1163.
20. Knowles CH, De Giorgio R, Kapur RP, et al. The London Classification of gastrointestinal neuromuscular pathology: report on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. *Gut* 2010; 59:882-887.
21. Jiang M, Li K, Li S, et al. Calretinin, S100 and protein gene product 9.5 immunostaining of rectal suction biopsies in the diagnosis of Hirschsprung' disease. *Am J Transl Res* 2016; 8:3159-3168.
22. Kannaiyan L, Madabhushi S, Malleboyina R, et al. Calretinin immunohistochemistry: a new cost-effective and easy method for diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2013; 18:66-68.
23. Wedel T, Spiegler J, Soellner S, et al. Enteric nerves and interstitial cells of Cajal are altered in patients with slow-transit constipation and megacolon. *Gastroenterology* 2002; 123:1459-1467.



# İnsani amaçlı ilaca erken erişim programları

## COMPASSIONATE USE PROGRAMMES OF MEDICINAL PRODUCTS

**Burç AYDIN**

*Tıbbi Farmakoloji Uzmanı, İstanbul*

**Burç AYDIN**

*Tıbbi Farmakoloji Uzmanı,*

*Eyüp, İstanbul*

 [orcid.org/0000-0002-8380-1676](https://orcid.org/0000-0002-8380-1676)

### ÖZ

İnsani amaçlı ilaca erken erişim programları, ruhsatlandırılmış ve ulaşılabilir tıbbi ürünlerle tedavisi başarısız olmuş, ciddi veya acil, hayatı tehdit edici bir hastalığı olan ve klinik araştırmalar kapsamına alınamayan hastalara, ruhsatsız ilaçların insani gerekçelerle ücretsiz temin edilmesini amaçlamaktadır. Bu derleme, insani amaçlı ilaca erken erişim programları ile ilgili Türkiye, Avrupa Birliği ve Amerika Birleşik Devletleri mevzuatlarını özetlemekte ve Türkiye'deki program uygulamalarını detaylı olarak incelemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** İnsani amaçlı ilaca erken erişim, ilaç, mevzuat

### ABSTRACT

Compassionate use programs of medicinal products are intended to provide unauthorized medicines for humanitarian purposes without a fee for patients with a serious or urgent, life threatening disease and whom authorized, available medicinal products cannot treat satisfactorily, and who cannot enter a clinical trial. This review summarizes regulations on compassionate use programs of medicinal products in Turkey, European Union, and United States of America and investigates program practices in Turkey in detail.

**Keywords:** Compassionate use of medicinal products, medicine, regulation

Türkiye'de ilaç, ilgili mevzuatta "beşeri tıbbi ürün" olarak tanımlanmaktadır (1). Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmamış ve satış izni verilmemiş ilaçlar pazara sunulamaz (2,3). Ancak, ruhsatsız dahi olsa pazara sunulmamak kaydıyla araştırma ya da tedavi amacıyla tıbbi ürün kullanımına Sağlık Bakanlığı tarafından izin verilebilir (3). Mevcut mevzuat dahilinde ülkemizde ilaca erişim beş yolla mümkün olmaktadır:

• Ruhsatlandırılarak satış izni alınmış ve yurt içinde temin edilebilen ilaçlara erişim (1)

• Klinik araştırmalar kapsamında ilaç (araştırma ürünü) kullanımı (4)

• Yurt dışından ilaç temini ve kullanımı (5)

• Endikasyon dışı ilaç kullanımı (off label use) (6)

• İnsani amaçlı ilaca erken erişim (compassionate use) (7)

Bu derleme, insani amaçlı ilaca erken erişim ile ilgili Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK), Avrupa İlaç Kurumu (European Medicines Agency, EMA) ve Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (U.S. Food and Drug Administration,

FDA) mevzuatı ile ülkemizdeki uygulamaları incelemekte ve asıl olarak, belirli bir hastalık için birden çok hastanın dahil edilmesi planlanan erken erişim programlarını ele almaktadır. Ülkemiz haricinde dünyadaki erken erişim programları ile ilgili mevzuat ve uygulamalar, diğer kaynaklarda kapsamlı olarak ele alınmıştır (8-10).

### TÜRKİYE'DE İNSANİ AMAÇLI İLACA ERKEN ERİŞİM

Ülkemizde insani amaçlı ilaca erken erişim ('compassionate use'), ilk kez 2005 yılında hazırlanan ve en son 2009 yılında güncellenen İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı Kılavuzu kapsamında yürütülmektedir (7). Kılavuza göre, insani amaçlı ilaca erken erişim programları, "ülkemizde ruhsatlandırılmış ve ulaşılabilir mevcut tıbbi ürünlerle tedavisi başarısız olmuş ciddi veya acil, hayatı tehdit edici bir hastalığı olan ve bu konuda düzenlenmiş klinik araştırmalar kapsamına alınamayan hastalara; ülkemizde ruhsatlı olmayıp, diğer ülkelerde ruhsatlı olan veya olmayan ilacın, ilacı geliştiren/temin eden firma tarafından insani gerekçelerle ücretsiz temin edilmesini" amaçlamaktadır. Bu programlar klinik araştırma değildir ve etik kurul onayı alınması gerekmemektedir.

İlgili ilacın istisnai durumlar dışında en az faz 2 çalışmalarının tamamlanmış ve faz 3 çalışmalarının başlamış olması yanında bilimsel gerekçeleriyle fayda beklentisine sahip olması gereklidir. Bir insani amaçlı ilaca erken erişim programının açılması ve sonrasında her hastanın programa dahil edilmesi için TİTCK onayı gereklidir. Programlar hasta bazında uygulanır. Firma, ilgili dahil etme ve dışlama kriterlerine göre her hastanın uygunluğunu bilim servisi ile değerlendirir. Hasta başvuruları hekim ya da hekim adına firma tarafından yapılabilir. Başvurular, ilgili kılavuz eklerine göre hastanın tıbbi durumu ile hekimin bilgilerini içerir ve hekimin ıslak imzası ile sunulur. Onaylar ve yazışmalar, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Ekonomik Değerlendirmeler ve İlaç Tedarik Yönetimi Dairesi Başkanlığı bünyesinde yürütülmektedir.

Belli bir tıbbi durumun tedavisi için birden çok hasta için açılan erken erişim programları dışında tek bir hasta için bilimsel veriler doğrultusunda belirgin avantaj sağlayan tedavi seçenekleri için yürütülecek işlemler,

Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzu hükümlerine göre gerçekleştirilir (6).

### Firmanın Sorumluluğu

İlacı geliştiren/temin eden firma, programın açılması için TİTCK'ye izin başvurusunda bulunur. İzin başvurusu, ilgili kılavuz eklerine göre ülkemizde açılması planlanan program protokolü, dahil etme ve dışlama kriterleri, ilacın kullanım şartları ve süresi, kullanılacak formlar ve diğer ülkelerdeki benzer programlar ile ilgili bilgileri içerir. İnsani amaçlı ilaca erken erişim programları, hasta sayısı, süre ve/veya programın yürütülmesi planlanan merkez sayısı ile sınırlanabilir. Firma programı tek taraflı olarak sonlandıramaz. Program, ilgili ilacın Türkiye'de ruhsatı alındığında, olumsuz güvenlik profili saptandığında ya da diğer sebeplere bağlı olarak TİTCK onayı ile sonlandırılabilir. Program sonlanana ve programdaki hastaların belirlenmiş tedavi süreci bitene dek ilacın ücretsiz olarak temini (üretimi, ithalatı, saklanması ve dağıtımı) firmanın yükümlülüğündedir. Firma, advers etkileri ve süreli bildirim raporlarını mevzuat hükümlerinde belirtilen süreler içinde TİTCK'ye sunar.

### Hekimin Sorumluluğu

Hastaların programa dahil edilmesi ve ilgili ilacın kullanılması yönündeki tıbbi karar ve sorumluluk hekime aittir. Hekim, bir taahhütname ile mevzuat dahilinde tıbbi ve etik ilkelere uymayı kabul eder. Firma, ilacın uygun kullanımı, advers etkilerin bildirilmesi ve yayın planlaması ile ilgili konularda hekim ile ayrı bir anlaşma imzalayarak taahhüt isteyebilir. Hekim her hastadan, programa katılım hakkında bilgilendirilmiş olur almak zorundadır. İlacın kullanımı ile ilgili yayınlarda hekim firmayı yayından bir ay önce bilgilendirir ve yayında verilerin insani amaçlı ilaca erken erişim programına ait olup faz çalışmalarını yansıtmayacağını belirtir.

### Yasaklar

Program kapsamında hastaların tanımlayıcı kişisel bilgileri (ad, soyad, kimlik numarası vs.) hekim tarafından paylaşılmamalıdır. Programın amacı araştırma olmayıp tedavi olduğundan firma hekime ödeme yapamaz, program kapsamında toplanan bilgileri ruhsatlandırmada



kullanamaz ve hekime yayın yasağı koyamaz. İlacın kullanımında yapılacak rutin tetkikler dışındaki tetkiklerin bedeli, hastaya ya da geri ödeme kurumuna ödettilerilemez. Programa dahil edilen hastalar için, ilgili ilacın teminine yönelik ayrı bir endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurusu yapılamaz.

### AVRUPA BİRLİĞİ'NDE İNSANİ AMAÇLI İLACA ERKEN ERİŞİM

Avrupa'da insani amaçlı ilaca erken erişim programları ('compassionate use'), Avrupa Parlamentosu ve Avrupa Birliği Konseyi'nin 2004 tarihli düzenlemesi ile üye devletler tarafından ulusal mevzuat doğrultusunda yürütülmektedir (11). Düzenlemeye göre "kronik ya da ciddi şekilde sağlığı bozucu ya da hayatı tehdit edici hastalığı olan ve ruhsatlı ilaçlarla tatmin edici şekilde tedavi edilemeyen bir hasta grubu" için insani amaçlı ve henüz ruhsatı olmayan ilaçlar için erişim programları açılabilir. Bu kapsamdaki ilaçların, ruhsat başvurusunun yapılmış ya da klinik araştırmalarının devam ediyor olması şarttır. Üye devletlerde açılmış programların EMA'ya bildirilmesi gerekmektedir. EMA, bu programların kullanım ve dağıtım şartları ile hasta grupları hakkında fikir belirtebilir ve bu fikirleri internet sitesi üzerinden yayımlar (11).

Yukarıda sözü edilen düzenlemeye ilişkin EMA tarafından 2007 yılında yayımlanmış tavsiye niteliğinde bir kılavuz bulunmaktadır (12). Kılavuza göre, insani amaçlı ilaca erken erişim programları, belli bir tıbbi durumun tedavisi için fayda görebilecek bir hasta grubu için açılabilir. Ruhsatlanmamış ilaçların tek bir hastada ('named patient basis') kullanımı için yapılacak talepler ilgili düzenleme kapsamı dışındadır. Erken erişim programları için yapılacak değerlendirmelerde, etkililik için faz 2 ya da faz 3 verileri, güvenlilik içinse mevcut tüm veriler sunulmalıdır. Erken erişim programları, klinik araştırmaların yerine geçemez ve hastaların her zaman öncelikle klinik araştırmalara katılımı düşünölmelidir.

EMA tarafından, karşılanmamış tıbbi ihtiyaçlara yönelik öncelikli ilaçların değerlendirmesini ve erişimini hızlandırmak adına 2016 yılında PRIME adlı bir program başlatılmıştır (13). PRIME programı kapsamında, insani amaçlı erken erişim programı bulunan ruhsatsız ilaçlar için

erken erişim programı kriterleri hakkında EMA görüşü istenebilmektedir. Bu aşamada alınacak EMA görüşü ile devam etmekte olan klinik araştırmalar iyileştirilebilir ve ruhsat başvurusunda sunulacak verinin kalitesi artırılabilir.

### AMERİKA BİRLEŞİK DEVLETLERİ'NDE İNSANİ AMAÇLI İLACA ERKEN ERİŞİM

İnsani amaçlı ilaca erken erişim programları ('expanded access'), Amerika Birleşik Devletleri'nde en son 2009 yılında güncellenen FDA mevzuatı çerçevesinde yürütölmektedir (14). Ciddi ya da hayatı tehdit edici hastalıklar için benzer ya da tatmin edici seçenekler olmaması durumunda tanı, izlem ya da tedavi için erken erişim programları açılabilir. FDA düzenlemelerine göre erken erişim programları üç şekilde yürütölebilmektedir: tek bir hasta için erken erişim (acil durumlar da dahil olmak üzere), orta büyüklükteki hasta grupları için erken erişim ve geniş kullanım için erken erişim. Erken erişim ile kullanılması planlanan ilacın kabul edilebilir risk-yarar oranı, yeterli güvenlilik verisi ve etkililiği gösteren en az ön çalışmalarının olması gerekmektedir. Geniş kullanım için erken erişimi planlanan ilaçlar içinse genel olarak olumlu faz 3 ya da faz 2 verileri mevcut olmalıdır.

FDA düzenlemeleri, erken erişimi planlanan ilaçları 'araştırma ürünü', bu ilaçları kullanmak isteyen hekimleri ise 'araştırmacı' olarak tanımlamakta ve erken erişim programları için FDA onayı yanında etik kurul ('institutional review board') onayı da aranmaktadır. Bilgilendirilmiş olur ve etik kurul şartları, erken erişim programları için klinik araştırmalarda olduğu gibi uygulanmaktadır. Erken erişim programlarının, ilgili klinik araştırmaların başlamasını, sürdürölmelerini ya da tamamlanmasını engellememesi gerekmektedir. Erken erişim programları, kamuya açık internet sitelerinde duyurulabilmektedir (14,15).

### TARTIŞMA

Türkiye'de, Avrupa Birliği'nde ve Amerika Birleşik Devletleri'nde insani amaçlı ilaca erken erişim programları, benzer koşullarda başlatılabilmektedir. Temel şartlar, (I) ciddi ya da hayatı tehdit edici bir hastalığın bulunması, (II) mevcut tedavilerle tatmin edici bir tedavinin

sağlanamaması, (III) halihazırda klinik araştırmalara katılımın mümkün olmaması ve (IV) erken erişimi planlanan ilacın kabul edilebilir faz 2 veya faz 3 güvenlilik ve etkililik verisinin bulunması olarak sıralanabilir. Erken erişim programları, klinik araştırmaların alternatifi olarak düşünülmemelidir.

İnsani amaçlı ilaca erken erişim programlarının tanımlaması, kapsamı ve mevzuatı dünyada farklılık arz etmektedir. Hastalarda ruhsatlanmamış ya da ruhsatlanmış endikasyonlar haricindeki tedavi seçeneklerinin kullanımı için ülkemiz ve dünya mevzuatında 'compassionate use', 'expanded access', 'early access' veya 'off label use' terimleri farklı bağlamlarda kullanılmaktadır (9,10). Ülkemiz mevzuatında insani amaçlı ilaca erken erişim programlarının tanımı için 'compassionate use' terimine, EMA mevzuatına benzer biçimde, yer verilmektedir (7). TİTCK (7) ve EMA (12) mevzuatında erken erişim programları, klinik araştırmalardan ayrı, sağlık hizmeti dahilinde istisnai bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilirken FDA düzenlemelerinde (14) erken erişim, ruhsatlandırma süreçleri ve klinik araştırma mevzuatı dahilinde, araştırma ürünlerine genişletilmiş erişim olarak ele alınmakta ve çoğunlukla, klinik araştırmalara katılmayan hastalara yönelik bir seçenek olarak düşünülmektedir. Bu açıdan Amerika Birleşik Devletleri'ndeki erken erişim programları, klinik araştırmalar ile yakından ilişkilidir.

Erken erişim programları, TİTCK (7) ve EMA (12) mevzuatında belirli bir hastalık için birden çok hastanın dahil edilmesi planlanan programlar olarak tanımlanmaktadır. Ruhsatlanmamış ilaçların tek bir hastada kullanımı için ayrı düzenlemeler<sup>6,16</sup> bulunmaktadır. FDA mevzuatı (14) ise erken erişim düzenlemeleri içinde tek bir hastada planlanan kullanıma da yer vermektedir.

Ülkemizdeki ilgili mevzuata göre "yurt içinde düzenlenen uluslararası kongrelerde yapılacak tanıtımlar ile hekim/dış hekimi/eczacının yazılı isteği üzerine ruhsat/izin sahibinin bilim servisi tarafından bizzat yapılan bilgilendirmeler hariç olmak üzere" ruhsatlandırılmamış ya da izin verilmemiş ürünlerin tanıtımı yapılamaz (17). Bu hükme göre insani amaçlı ilaca erken erişim

programlarının firmalar tarafından hekimlere duyurulması yasaktır. Yazarların deneyimine göre bu durum, erken erişim programlarının beklenen amacına ulaşmasını geciktirmekte ya da kısıtlamaktadır.

TİTCK tarafından onaylanan insani amaçlı erken erişim programlarında kullanılacak ilaçlar, üretimden sağlık kurumlarına dağıtıma dek, firmalar tarafından ücretsiz temin edilmektedir. Bu ilaçların yurtdışından Türkiye'ye ithalatı gümrük yükümlülüğü kapsamındadır ve gümrük vergisine tabidir. Bu durum, ticari gaye güdülmeyen erken erişim programlarında firmaların yüklediği maliyeti artırmaktadır.

### Türkiye İçin Öneriler

- TİTCK tarafından onaylanmış erken erişim programına dahil etme ve dışlama kriterlerinin, hekim tarafından başvurusu yapılan her hasta için öncelikle ilgili firmanın bilim servisi tarafından değerlendirilmesi ve firma ile hekim arasında program şartlarına uyum konusunda bir anlaşma imzalanması, mevcut mevzuatta yer verilmeyen hususlardır. Değerlendirme süreci ve işleyişte şeffaflık adına bu hususlara mevzuatta yer verilebilir.

- İlgili yasaklar, programın klinik araştırma ya da tanıtım faaliyeti gibi diğer amaçlarla kullanılmaması için uygulanmaktadır. Erken erişim programlarının beklenen amacına ulaşması adına devam etmekte olan programlar, TİTCK tarafından kamuya ya da hekimlere internet üzerinden duyurulabilir.

- İşleyişi ve değerlendirmeyi hızlandırmak için erken erişim başvuruları TİTCK tarafından elektronik ortamda alınabilir ve yanıtlanabilir.

- Erken erişim programları için yapılacak ticari gaye güdülmeyen ithalatlara, ilgili gümrük mevzuatı hükümlerinde gümrük vergilerinden muafiyet tanınabilir.

### SONUÇ

İnsani amaçlı ilaca erken erişim programları, ciddi ya da hayatı tehdit edici bir hastalığı olan ve ulaşılabilir tedavilerden fayda beklentisi olmayan ya da klinik araştırmalara katılmayan hastalar için uygulanmaktadır. Temel amaç, hasta bazında tıbbi fayda beklentisidir.

Dünyadaki tanımlamalarda ve uygulamalarda farklılıklar bulunmakla birlikte ülkemizde temel olarak amacı karşılayan bir mevzuatın bulunduğu değerlendirilmiştir. Duyuru, başvuru ve değerlendirme süreçleri ile ilgili öneriler sunulmuştur.

#### KAYNAKLAR

1. T.C. Resmi Gazete. Beşeri tıbbi ürünler ruhsatlandırma yönetmeliği. 19 Ocak 2005;25705.
2. T.C. Resmi Gazete. Sağlık hizmetleri temel kanunu. 15 Mayıs 1987;19461.
3. T.C. Resmi Gazete. İspençiyari ve tıbbi müstahzarlar kanunu. 26 Mayıs 1928;898.
4. T.C. Resmi Gazete. İlaç ve biyolojik ürünlerin klinik araştırmaları hakkında yönetmelik. 13 Nisan 2013;28617.
5. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Yurt dışından ilaç temini ve kullanımı kılavuzu. 21 Nisan 2017.
6. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Endikasyon dışı ilaç kullanımı kılavuzu. 3 Mayıs 2016.
7. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. İnsani amaçlı ilaca erken erişim programı kılavuzu. 1 Ocak 2009.
8. Darrow JJ, Sarpatwari A, Avorn J, Kesselheim AS. Practical, legal, and ethical issues in expanded access to investigational drugs. *N Engl J Med* 2015; 372: 279-86.
9. Iudicello A, Alberghini L, Benini G, Mosconi P. Expanded Access Programme: looking for a common definition. *Trials* 2016; 17: 21.
10. Whitfield K, Huemer KH, Winter D, et al. Compassionate use of interventions: results of a European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) survey of ten European countries. *Trials* 2010; 11: 104.
11. European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council. *Official Journal of the European Union L 136, 30.4.2004, 1–33.*
12. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on Compassionate Use of Medicinal Products, Pursuant to Article 83 of Regulation (EC) No 726/2004. EMEA/27170/2006, 19 July 2007.
13. European Medicines Agency. Launch of PRIME – Paving the way for promising medicines for patients. EMA/89921/2016, 4 March 2016.
14. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Expanded access to investigational drugs for treatment use. 21 CFR part 312, subpart I, August 13, 2009.
15. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Individual patient expanded access applications: Form FDA 3926. Guidance for industry. June 2016. .
16. European Parliament and Council of the European Union. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council. *Official Journal of the European Union L 311, 28.11.2001, 67-128.*
17. T.C. Resmi Gazete. Beşeri tıbbi ürünlerin tanıtım faaliyetleri hakkında yönetmelik. 3 Temmuz 2015;29405.
18. Capello E, Gardella M, Leandri M, Abbruzzese G, Minatel C, Tartaglione A, et al. Lowering body temperature with a cooling süüt as symptomatic treatment for thermosensitivite multiple sclerosis patients. *Ital J Neurol Sci* 1995;16:533-539.

19. Andreassen AK, Stenager E, Dalgas U. The effect of exercise therapy on fatigue in multiple sclerosis. *J Mult Scler* 2011;1-14.
20. White AT, Wilson TE, Davis SL, Petejan JH. Effect of Cooling on Physical Performance in Multiple Sclerosis. *Mult Scler* 2000;6:176-180.
21. Henze T. What is new in symptom management? *Int MS J* 2007;14:22-27.
22. Akkus Y. Multiple Sklerozlu Hastalarda Ev Ziyareti Yoluyla Verilen Bakım Hizmetinin Yaşam Kalitesine Etkisi, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2008, Ankara.
23. Tülek Z. Multiple Sklerozlu hastanın hemşirelik bakımı. C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2007;11:25-32.

# Blastosist gelişimi; hücre soylarının farklanma mekanizmaları

BLASTOCYST DEVELOPMENT; DIFFERENCE MECHANISMS OF CELL LAYERS

Filiz YILMAZ, Işıl TEKMEN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir

## ÖZ

Fertilizasyon sonucu oluşan zigot art arda mitoz bölünmeler geçirir ve ilk 3 mitoz bölünme simetrik olup morfolojik olarak birbirinin aynısı 8 adet blastomer oluşmaktadır. 8 hücreli aşamada embriyoda önemli morfolojik değişiklikler meydana gelir. Bunlar; kompaksiyon, polarizasyon ve asimetrik hücre bölünmesidir. Bu değişikliklerin ardından 8-32 hücreli morula evresinde embriyoda yer alan hücrelerde birincil soy farklanması yani iç hücre kitlesi (ICM) ve dış hücre kitlesi (Trofoektoderm;TE) hücre soyları oluşmaktadır. ICM'den kısa bir süre sonra ikincil soy farklanması denilen epiblast (EPI) ve primitif endoderm (PE) hücre soyları farklanmaktadır. Bu derlemede; preimplantasyon döneminde blastosist gelişim aşamaları sırasıyla ve moleküler yollar üzerinden ayrıntılandırılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Blastosist, preimplantasyon, hücre soyları

## ABSTRACT

Zygotes formed after fertilization undergo successive mitotic divisions, the first three mitosis divisions are symmetric and morphologically identical 8 blastomeres are formed. Important morphological changes occur in the embryo in 8-cell stage. These are compaction, polarization, and asymmetric cell division. Following these changes, the primary lineage differentiation in the cells of the embryo in the 8-32 cell morulae, consist of namely inner cell mass (ICM) and outer cell mass (Trofoektoderm; TE). Shortly after the ICM, epiblast (EPI) and primitive endoderm (PE) cell lines differentiate in the process called secondary progeny differentiation. In this review, the stages of blastocyst development in the preimplantation period will be elaborated sequentially and via molecular pathways.

**Keywords:** Blastocyst, preimplantation, cell lineage

## Filiz YILMAZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir

 [orcid.org/0000-0003-0505-3905](https://orcid.org/0000-0003-0505-3905)

Fertilizasyon sonucu oluşan zigot art arda mitoz bölünmeler geçirmektedir. Bu olaya zigotun yarıklanması

denir. Her bir bölünme ile oluşan hücreye ise blastomer denmektedir. Embriyoda toplam hücre sayısı artarken,

embriyonun toplam hacminde değişim izlenmemektedir (1). Blastomerler; totipotent özelliğe sahip olup, tek başına bir organizmayı oluşturabilir. Zigotun geçirdiği ilk 3 mitoz bölünme simetrik olup oluşan her bir blastomer boyut ve morfolojik olarak birbirinin aynısıdır (2). 8 hücreli aşama; totipotent özelliğin sona erdiği ve hücre soylarının farklanma kararlarının alındığı önemli kritik bir noktadır. Araştırmacılar gerçekten 8 hücreli aşamada yer alan blastomerlerin birbirinin aynısı olup olmadığını merak etmişler ve bu aşamadan önce farklanmaya yönelik bazı ipuçlarının olabileceğini düşünerek 4 hücreli embriyodaki blastomerlerde protein ekspresyonlarını değerlendirmişler. 3 molekülün ekspresyonunda farklılık olduğu gözlenmiştir;

1) H3R26me; 3 blastomerde yüksek metilasyon gösterirken, bir blastomerde düşük metilasyon olduğu görülmüş; yüksek metilasyon gösteren blastomerlerde tüm gelişim aşamalarının başarılı bir şekilde tamamladığı, düşük metilasyon gösteren blastomerde ise gastrulasyon aşamasına kadar başarılı gelişim olduğu gözlenmiştir.

2) PRDM14 proteini; 2 blastomerde yüksek ekspresyon olduğu, 2 blastomerde ise düşük veya hiç ekspresyon olmadığı gösterilmiş; PRDM14' ün düşük veya yüksek ekspresyon olan hücrelerde gelişim açısından herhangi bir defekt izlenmemiştir.

3) Oct4; 2 blastomerde yüksek, diğer 2 blastomerde düşük ekspresyon olduğu gösterilmiş; yüksek ekspresyon gösteren blastomerlerin 8 hücreli aşamada simetrik bölünme, düşük Oct 4 ekspresyonu içeren hücrelerin ise asimetrik bölünme ile çoğaldığı gösterilmiştir (3).

### MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

8 hücreli aşamada önemli morfolojik değişiklikler meydana gelir. Bunlar; kompaksiyon, polarizasyon ve asimetrik hücre bölünmesidir. Kompaksiyon; 8 hücreli aşamada yer alan blastomerlerin birbiri ile maksimum düzeyde temas etmesi, hücre içi ve hücre dışı boşluklarının da minimuma indirmek amacıyla blastomerlerin belirsiz hücre sınırları olan, sıkı bir şekilde gruplandırılmış bir hücre kütleli oluşturmasına denir (4). Kompaksiyon derecesi, IVF başarısı için oldukça önemlidir (5). Embriyo transfer kriterlerine göre değerlendirme yapılırken; 3. günde erken kompaksiyonun izlenmesinin destekleyici

parametre olacağı vurgulanmıştır. Gelişen teknoloji ile birlikte in vitro koşullarda oluşturulan zigotun blastosist aşamasına kadar gelişimi; hücre bölünmeleri, kompaksiyon, blastosel oluşumu time-lapse mikroskop ile kaydedilmiş ve en uygun embriyo seçiminde kolaylık sağlamaktadır (6). Kompaksiyonda 3 mekanizma önemli rol oynamaktadır; hücre adezyonu (e-kadherin), filopodia ve korteks gerilim (aktomyozin). Hücre adezyonunun önemli bir komponenti olan e-kadherin; kompaksiyondan önce 8 hücreli embriyodaki blastomerlerin tüm yüzeylerinde homojen şekilde yer almakta iken, kompaksiyondan sonra e-kadherin ekspresyonu sadece bazolateral yüzeyde lokalize olduğu gösterilmiştir (7). Filopodia; embriyo yüzeyi boyunca gerginliği korumak ve komşu hücre yüzeylerin düzleştirilmesini desteklemek için bir çekme kuvveti oluşturur. Sekiz hücreli embriyoların blastomerlerinin yaklaşık % 60'ında filopodia uzantıları bulunmaktadır. Filopodia, kompaksiyon başlamasıyla sadece 8 hücreli aşamada ortaya çıkar ve embriyo tamamen sıkıştırıldığında 16 hücre evresinde kaybolur. Çalışmada filopodaların e-kadherine bağımlı olarak ve kompaksiyon başlangıcı ile oluştuğu ve kompaksiyonun sona ermesi ile gerilediği gösterilmiştir (9). Filopodia; E-kadherin, F-aktin ve myosin-10'dan (Myo10) oluşur. Yapılan çalışmalarda preimplantasyon fare embriyosunda, miyosin-10 ekspresyonunun kompaksiyon sırasında arttığı kanıtlanmıştır (8). Kortikal gerilim ise hücre membranının hemen altında yer alan hücre iskeleti elemanı olan aktomyozinlerin kasılması ile oluşmaktadır (4, 10). Özellikle apolar hücrelerin serbest yüzünde yani apikal bölgede kortikal gerilim görülmektedir, bu kontraksiyon sayesinde apikal daralma oluşmaktadır, bu da hücrenin içselleşmesini yani iç alana göç etmesini sağlar. Apolar hücre; iç kısma göç edince polar hücreler tarafından çevrelenir ve polar hücrelerde de kortikal gerilim ile temas yüzeylerinde eğrilik oluşur. Bu sırada apolar hücreler, hücre içi basıncı arttırarak dengeyi korumaktadır. Maître ve ark. çalışmalarında; mikropipet aspirasyon yöntemi ile kompaksiyonda rol oynayan kortikal gerilim varlığını ispatlamışlar ve sıkıştırma sırasında hücrelerin temassız yüzeyindeki yüzey kontraktilesinin arttığı gösterilmiştir. Miyozin II inhibitörü olan blebbistatin ile aktomyozin kontraktilesini bloke etmenin kompaksiyonu önlediği, ancak daha önce oluşmuş hücre-hücre adezyonlarını

bozmadığı, bu aktomyozin aracılı yüzey kontraktilesinin hücre yüzey düzleşmesi için bir itici güç sağladığını düşündürmektedir (11).

Polarizasyon; kompaksiyon ile eşzamanlı olarak meydana gelmektedir. Sitoplazmada yer alan proteinlerin asimetric dağılımından kaynaklanmaktadır. Apikal bölgede Ezrin, F-aktin, aPKC (atipik protein kinaz), Par3 ve 6 ekspresyonu ve bazolateral bölgede ise Par1 ve Na/K ATPaz yer almaktadır. Par kompleksi; özellikle polar hücrelerde yer alır ve aPKC enzimini aktive ederek Cdx2 ekspresyonunu uyarmakta ve trofoektoderm (TE) yönünde farklılaşmada destekleyici özellik göstermektedir (12).

Asimetrik hücre bölünmesi; morula aşamasında, dördüncü (8-16 hücre) ve beşinci (16-32 hücre) hücre bölünmesinde olmak üzere iki tur meydana gelmektedir. Asimetrik bölünmeden sonra, iki hücre popülasyonu; polar ve apolar hücreler ortaya çıkar. Polar hücreler, TE oluşturmak üzere dış kısımda ve apolar hücreler ise iç hücre kitlesi (inner cell mass = ICM) 'ne farklılaşmak üzere iç kısımda yer alır. Bu da embriyo içindeki dış / iç hücre kitlelerinin oluşumuna yol açmaktadır. Asimetrik bölünmede; bölünen hücredeki apikal alan hangi hücreye transfer edildi ise o hücre polar hücre; apikal alan içermeyen hücre ise apolar hücre olmaktadır. Anani ve ark. yaptığı çalışmada apikal alan proteinleri olan p-ERM ve F-aktin ekspresyonlarını immünfloresan görüntüleme yöntemiyle değerlendirilmiş; 8 hücreli aşamada izlenen asimetrik bölünme sonucu, 8 adet hücrenin apolar hücre ve 8 adet hücrenin ise polar hücreye dönüştüğü gösterilmiştir (13). Bölünme açısı, mitoz bölünmenin simetrik mi asimetrik mi olduğunun kararında önemli rol oynamaktadır. Bölünme düzlemsel ise simetrik bölünme izlenirken, bölünme açısı ortogonal düzlemde gerçekleşirse asimetrik bölünme gerçekleşir (15). Korotkevich ve ark. yaptığı çalışmada; 8 hücreli aşamadaki embriyodan elde edilen blastomerler, ayrı ayrı invitro kültür ortamında kültüre edilmiş ve mini blastosistler oluşturulmuş. Mini blastosistte meydana gelen asimetrik bölünme sonucunda polar hücreler dış kısımda yer alırken, apolar hücreler iç kısımda yer almış. Sonuç olarak; 8 hücreli embriyoların blastomerlerinde gözlenen apikal bazal polaritenin; sonraki hücre bölünmelerinin yönlendirilmesinde, ICM ve

TE soylarına ayrılmasında önemli rol oynadığı kanıtlanmıştır (14).

### BİRİNCİL SOY FARKLANMASI (ICM / TE)

Birincil soy farklılaşması; preimplantasyon fare embriyosunda 8 hücre ile 32 hücreli aşamalar arasında gerçekleşmektedir. TE / ICM farklılaşması ilk kez 1967 yılında Tarkowski ve ark. tarafından iç-dış model ile açıklanmıştır. Çalışmalarında preimplantasyon fare embriyoları 2 hücreli ve 4 hücreli aşamada toplanmış; embriyodaki hücrelerin dış çevreye göre konumlarının hücre kaderini belirlediği hipotezi kurulmuştur (16). Daha sonra araştırmacılar hücrelerin buldukları konumu nasıl algıladıklarını incelerken polarite modelini geliştirmişlerdir. Johnson ve ark. 1981 yılında apikal bölgenin işareti olan mikrovillus varlığı ile polarite hipotezini kurmuşlardır (17). Günümüzde de polarite modeli desteklenmektedir. Örneğin; polarize 8 hücreli aşamadaki bir embriyonun blastomerlerinin apikal alanı, apolar bir embriyoya transplante edildiğinde, asimetrik bölünmeyi indüklediği ve apikal alana sahip olan hücrenin TE'ye doğru farklılandığı artan Cdx2 ekspresyonu ile gösterilmiştir. Apikal alanın, soy farklılaşmasını başlatmak için yeterli olduğu sonucuna varılmıştır (14).

TE/ICM farklılaşmasında transkripsiyon faktörleri önemli rol oynamaktadır. Blastosist aşamasına kadar soya spesifik hücre markerlarının ekspresyonunda fark görülmemektedir. Cdx2 (TE marker), Oct4 ve Nanog (ICM marker) 32 hücreli aşamaya kadar homojen olarak eksprese olurken; 32 hücreli aşamadan itibaren sadece kendi soyuna özgü transkripsiyon faktörlerini eksprese ettiği gösterilmiştir (18).

Hippo Sinyal Yoluğu da birincil soy farklılaşmasında rol oynamaktadır. İlk kez drosophila sinek ailesinde organ boyutunu korumada rol oynayan yolak şeklinde tanımlanmıştır. Bu yoluğun komponentleri olan Lats 1 / 2 kinaz, YAP ve TAZ; sitoplazma ve çekirdek arasında gidebilen koaktivatörlerdir. Tead4 TE'ye özgü, Sox2 ICM'ye özgü transkripsiyon faktör iken, yoluğun kontrolünde ise Amot (Anjiomotin) ve NF2 (tümör supresör genlerden olan nörofibromatozis) rol oynamaktadır. Bu yolak TE'de aktif değilken, ICM'de aktiftir. ICM'de; hippo sinyal yoluğu Lats 1/2 kinaz enzimi aracılığı ile YAP proteinini fosforiller.

Fosforilenen YAP molekülü nükleusa geçemez ve ICM'ye özgü genlerin transkripsiyonunu teşvik ederek hücre soyunun ICM yönünde farklanmasını sağlar. TE'de hippo sinyal yolağı inaktif, yani Lats 1 / 2 kinaz enzimi aktif olmadığı için YAP fosforillenememekte ve serbest olan YAP molekülü kolaylıkla nükleusa geçmektedir. Nükleusa geçen YAP, Tead4 molekülünü aktive ederek Cdx2 ekspresyonunu uyarmaktadır ve hücreler TE yönünde farklanmaktadır (2). Hippo sinyal yolağının aktivasyonu; Amot (Anjiomotin) ve NF2 gen ekspresyon ürünü olan Merlin proteini tarafından düzenlenmektedir. TE'de Amot apikal bölgede lokalize olması sebebiyle, Lats kinaz enziminin aktivasyonunu engelleyerek hippo sinyal yolağını inaktive etmektedir. Amot molekülü ICM'de ise bazolateral yüzeyde eksprese olmaktadır. Merlin molekülü ise TE'e ve ICM'de yani her iki hücre grubunda da bazolateral bölgede yer almaktadır. ICM'de bazolateralde yer alan Amot ve Merlin; hippo sinyal yolağını aktive eder (19).

Hippo sinyal yolağı; sadece TE'e özgü transkripsiyon faktörlerini değil, aynı zamanda iç hücrelerin en erken belirleyicilerinden biri olan Sox2 ekspresyonunu da düzenlemektedir. TE hücrelerinde YAP nükleer lokalizasyonunu önlemek, Sox2 ekspresyonunu indüklemek için yeterlidir. TE'de Sox2 ekspresyonunun önlenmesi Cdx2'den bağımsızdır ve bu nedenle Nanog ve Oct4 düzenlemelerinden farklıdır. Bu, YAP'nin Sox2 ifadesinin düzenlenmesi için dış hücrelerde ayrı bir inhibisyon mekanizmasını harekete geçirdiğini göstermektedir (20). Araştırmacılar, bu kadar önemli bir soy farklanması için mutlaka alternatif veya kompanzatuvar mekanizmaların bulunması gerektiğini vurgulamışlardır.

TE soy spesifikasyonunun regülasyonunda transkripsiyon faktör AP2C da önemli rol oynamaktadır. Transkripsiyon faktör AP2C ise apikal protein kompleksininin (PARD6B, p-ERM, PKC) sentezini uyarmaktadır. Apikal protein kompleksi de hippo sinyal yolağını baskılayarak hücre soyunun TE yönünde farklanmasını uyarmaktadır (21). Apikal alanda yer alan PARD6B'nin; aPKC, YAP nükleer lokalizasyonu ve TE soy farklanmasında gerekli olduğu gösterilmiştir. PARD6B mutant suşta; Cdx2 ekspresyonunun azaldığı, Nanog ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir. TE soy farklanması için

mutlaka olması gereken bir protein olduğu ispatlanmıştır (22). ICM markerları ve TE markerları arasında negatif feedback bulunmaktadır. ICM'e özgü transkripsiyon faktörleri Oct4, Sox2 ve Nanog iken; TE markerları Cdx2 tarafından kontrol edilir. Çalışmalarda Notch sinyal yolunun; TE farklanmasında rol aldığı, fakat bu yolağın inaktive olduğu durumlarda soy farklanmasının etkilenmediği gösterilmiştir. Bu yüzden araştırmacılar bu yolağı çalışmalarında göz ardı etmektedir (23).

## 2. SOY FARKLANMASI (Epiblast / Primitif Endoderm )

Preimplantasyon fare embriyolarında; E3.5 ile E4.5 günlerde ICM'den epiblast (EPI) ve primitif endoderm (PE) farklanmaktadır. Nanog ve Gata6, sırasıyla EPI ve PE kaderini yönlendiren ana düzenleyicilerdir. 32 hücreli aşamada Gata6 ve Nanog ekspresyonu ICM'de birlikte yer alırken; 58 hücreli aşamada ise farklı hücrelerde ayrı ayrı eksprese olduğu gösterilmiştir (24).

Farklı bir çalışmada E3.0 – E3.25 günlerden başlayarak (20 ila 32 hücre aşaması) ICM hücreleri, EPI veya PE'ye farklanmaya başladığı gösterilmiştir. Nanog ve Gata6'nın, E3.75 – E4.0 günlerdeki ekspresyonu "tuz ve biber" şeklinde tanımlanmıştır. Nanog ve Gata6; 8 hücreli aşamada tüm blastomerlerde birlikte eksprese edilmektedir. Markerlardan birinin kaybıyla hücre soy kararı verilmektedir. Bu yüzden Nanog ve Gata6 ekspresyon seviyelerini birlikte değerlendirilir, yüksek düzeye sahip olana göre hücre soy adlandırması yapılmaktadır (26).

ICM'de yer alan hücrelerin farklanma süreci, hücre içi dört değişkenin seviyesi ile düzenlenmektedir: Gata6, Nanog, FGFR2 (Fibroblast Growth Faktör Reseptör-2) ve ERK (Endojen Regülatör Kinaz). Bu dört değişken, pozitif ve negatif düzenlemelerle birbirine bağlıdır (26). Nanog, Oct4, ve Sox2 eksprese eden EPI hücreleri; Gata6 ekspresyonunu baskılayarak hücrede FGF-4 (Fibroblast Growth Faktör-4) sentezini uyarmaktadır. Ortamda artan FGF4 molekülü; PE hücrelerinin yüzeyinde yer alan FGFR2'e bağlanarak, PE hücrelerinin gelişimini/farklanmasını uyarmaktadır. FGF / ERK sinyal yolunun aktivitesine karşılık gelen ERK, hücre tarafından algılanan FGF4'ün hücre dışı konsantrasyonuna bağlıdır. PE hücrelerinin sitoplazmasında yer alan ERK enzimi



aktive olur, PE hücrelerinde Gata6 ekspresyonunu arttırırken Nanog ekspresyonunu azaltır (20).

ETV4 ve SPRY4, reseptör tirozin kinaz (RTK) yolunun negatif düzenleyicileridir. EPI hücreleri tarafından eksprese edilir ve FGFR1 aktivitesine bağımlıdır. ETV4 ve SPRY4, FGFR aktivitesini sadece EPI hücrelerinde bloke etmektedir, muhtemelen hücreleri kendi salgılarına duyarsızlaştırır. Öte yandan, PE hücrelerinde FGFR1 aktivasyonu, ERK'yi inhibe eden bir fosfataz proteini olan Dusp4'ün ekspresyonunu indüklemektedir. PE hücrelerinde Dusp4 yeniden düzenleme ile resensitizasyon sağlar. Böylece PE hücreleri, ERK aktivasyonunun yeni sinyallerini algılayabilmektedir (26, 35).

Yapılan çalışmalarda, PE farklanmasının 3 aşamada meydana geldiği gösterilmiştir. 1) 8 hücreli aşamada (E2.5), Nanog ve Gata6 birlikte eksprese olur; Gata6, FGF4 / RTK sinyal yolağı ile doğrudan aktive olur. 2) Morula ve erken blastosist aşamasında, daha yüksek Gata6 seviyeleri izlenirken Nanog seviyeleri azalır. Gata6, RTK tarafından doğrudan aktivasyon gerektirmez ve muhtemelen bir otoregülatör mekanizma ile korunur 3) PE olgunlaşması için gerekli olan Sox17 ve Gata4'ün upregülasyonu, EPI hücrelerinden FGF-4 ekspresyonuna bağlıdır. EPI hücreleri, yüksek seviyede Nanog içerirken, Gata6 markeri azalmaktadır (27).

PE olgunlaşma süreci için; Sox 17 ve Gata 4 önemli markerlardandır. Frankenberg ve ark yaptığı çalışmada; Nanog - / - embriyolarda PE markerlarını değerlendirilmiş, Sox 17 ve Gata 4 ekspresyonunda düşüklüğü izlenmiştir. Bunun sebebi; farklanma sürecinde EPI hücrelerinden salgılanan FGF4'ün eksikliğine bağlanmıştır. Araştırmacılar bunu kanıtlamak için FGF4 takviyesi yaparak, Sox17 ve Gata4 ekspresyonlarının arttığını göstermişler. Sonuç olarak; PE olgunlaşma süreci için mutlaka EPI hücrelerinden salgılanan FGF4 varlığı gerekmektedir (27).

EPI markerı olan Sox2'nin EPI/PE farklanmasında değil, PE olgunlaşmasında gerekli olduğu gösterilmiştir. Sox2 mutant embriyolarda, E3.75'de sox 17 ekspresyon düşüklüğü izlenmiştir (28). Benzer şekilde pluripotensi faktörü Oct4'ün; PE olgunlaşma sürecinde önemli rol

oynadığı; Oct 4, Sox2 ve Nanog 'un, FGF4 üretmek üzere işbirliği içinde olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (29).

PE için bir diğer önemli marker; PDGF (Platelet Derived Growth Factor)dir. PDGFRa; PE hücrelerinde spesifik eksprese olmakta ve PE hücrelerinin hayatta kalmasında PDGF sinyalleşmesinin rolü kanıtlanmıştır. PDGF sinyalleşme aktivitesinin yokluğu, özellikle PE soyunu etkiler ve kaspaz bağımlı seçici apoptozu indüklemektedir. Ek olarak, FGF ve PDGF reseptör tirozin kinaz sinyallerinin, sırasıyla PE soy spesifikasyonunda ve hayatta kalmada (survelans) farklı rollerde yer aldığı gösterilmiştir (30).

Artus ve ark., ICM içinde EPI ve PE soylarının oluşumu sırasında orta blastosist evrelerinden geçişte (3.5 ve 3.75 günler arasında) apoptoz artışı bildirilmiştir. Bir PE kaderini doğru bir şekilde belirtmedeki başarısızlığın, hücre ölümüne yol açan PDGF aktivitesinin seviyelerini doğrudan etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu mekanizma, sadece PE programını doğru bir şekilde aktive edemeyen hücrelerin değil, aynı zamanda ICM içinde yanlış bir şekilde konumlandırılan PE hücrelerinin de çıkarılmasını kolaylaştıracaktır (30, 31).

Araştırmalar, blastosist gelişimi sırasında PE hücrelerinin aşamalı olarak epitel özellikleri kazandığını göstermektedir. Bu süreç henüz tam olarak açıklanamamış olup, epitelizasyonu düzenleyen faktörleri tanımlamak için yapılan çalışmalar devam etmektedir. Lrp 2, Kollajen 4, DAB gibi molekül ekspresyonlarının düzenleyici olduğu düşünülmektedir. PE epitelizasyonu sürecinde meydana gelen olaylar şu şekilde açıklanmıştır; E3.5'te ICM dağınık bir şekilde pre-EPI ve pre-PE hücrelerinden oluşmaktadır. Lrp2, ICM'nin bazılarında eksprese edilmektedir. Lrp2 ve Nanog çift boyama yöntemi ile boyandığında, Lrp2 ve Nanog ile boyanan hücrelerin aynı olmadığı görülmüş ve Lrp2 ile boyanan hücreler pre-PE hücreleri olarak tanımlanmıştır. Lrp2 lokalizasyonu, embriyonun yaşına ve pre-PE hücrenin konumuna göre değişmektedir. E3.5 erken blastosistlerde Lrp2 pozitif hücreleri, blastosist yüzeyinde yer almakta ve henüz polarize değildir. E3.75'te, ICM hala pre-EPI ve pre-PE hücrelerinden oluşmaktadır. Pre-PE hücreler farklılaşma sürecinde, epitelizasyondan önce kollajen-IV ve laminin gibi epitelin yapısal proteinlerini

biriktirmeye başlamaktadır. Blastosel boşluğunun yüzeyinde yer alan pre-PE hücreler, Kollajen-IV ve Lrp2'nin birlikte ekspresyonu ile epitelizasyon gösterirler. Kollajen ve laminin bazal membran oluşumunda rol alır. Blastosel yüzeyinde yer alan hücreler Lrp2 ve DAB2'in apikal birikimi ile polarize olur. Dab2, Lrp2'ye bağlanan bir adaptör proteindir ve PE farklılaşmasında rol oynadığı bilinmektedir. Lrp2'nin apikal membrana lokalizasyonu, Dab2 ekspresyonunun başlangıcına denk gelir. Dab2 seviyesi de E4.5'te büyük ölçüde artmıştır ve epitelin apikal yüzeyinde açıkça tespit edilmiştir (26). E4.5'te PE ile oluşturulan epitel, Kollajen-IV içeren bir bazal membrana sahiptir. Dab2 ve Lrp2 tüm PE hücrelerde apikal olarak lokalizedir (32).

Çalışmalarda, Dab2 ve Lrp2'nin apikal lokalizasyonunun, PE hücrelerinin polarizasyonunun ilk belirtisi olduğu gösterilmiştir (26, 32). Daha sonra apikal aPKC lokalizasyonu gözlenmektedir. Hücre polaritesinin, aPKC ve Dab2 yolları yoluyla oluşturulması, epitelizasyon için gereklidir. Bu nedenle, polariteye bağımlı bu mekanizma, EPI kümelenmesinden tek sıra halindeki PE hücrelerinin ayrılmasını sağlamaktadır.

Time-lapse görüntüleme sistemi ile kaydedilen videoda; ICM hücreleri içinde dağınık halde yer alan PDGFRa floresan marker ile işaretli PE hücrelerinin zamanla blastosel boşluğuna bakacak şekilde tek sıra halinde hizalandıkları gösterilmiştir (33).

Sonuç olarak; embriyogenezis, blastosistin meydana geldiği preimplantasyon süreci ile başlamaktadır. Blastosist oluşumu, implantasyonun meydana gelmesi ve gebeliğin devamı için esastır. Bu dönemde yer alan mekanizmaların anlaşılması ve bilinmesi; hem embriyogenezisi hem de üremeye yardımcı tedavi merkezlerine başvuran çiftlerin çocuk sahibi olabilmeleri açısından önem taşımaktadır. Son yıllarda bu alanda yapılan çalışmaların çokluğu ile in vitro fertilizasyon gibi yöntemlerde kullanılacak embriyoların yüksek kalitede olmasının başarılı implantasyon ve fetal gelişimi beraberinde getirdiği görülmüştür (34).

## KAYNAKLAR

1. Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. 8th Edition. Saunders Elsevier, 2008.
2. Cell Polarity-Dependent Regulation of Cell Allocation and the First Lineage Specification in the Preimplantation Mouse Embryo. *Curr Top Dev Biol*, 2018;128: 11-35.
3. Tabansky I, Lenarcic A, Draft RW et al. Developmental bias in Cleavage-Stage Mouse Blastomeres. *Curr Biol*. 2013; 23: 21–31. doi: 10.1016/j.cub.2012.10.054.
4. White MD, Bissiere S, Alvarez YD, Plachta N, Mouse Embryo Compaction. *Curr Top Dev Biol*. 2016;120:235-58. doi: 10.1016/bs.ctdb.2016.04.005.
5. Le Cruguel S, Ferré-L'Hôtelier V. Early Compaction at day 3 May Be a Useful Additional Criterion for Embryo Transfer, *J Assist Reprod Genet*. 2013; 30: 683–690. doi: 10.1007/s10815-013-9983-3
6. Iwata K, Yumoto K. Analysis of Compaction Initiation in Human Embryos by Using Time-Lapse Cinematography. *J Assist Reprod Genet*. 2014; 31: 421–426. doi: 10.1007/s10815-014-0195-2
7. Fleming TP, Sheth B, Fesenko I. Cell Adhesion in the Preimplantation Mammalian Embryo and its Role in Trophectoderm Differentiation and Blastocyst Morphogenesis. *Front Biosci*. 2001 ;6:D1000-7
8. Kerber ML, Cheney RE. Myosin-X: a MyTH-FERM Myosin at the Tips of Filopodia. *J Cell Sci* 2011; 124: 3733-3741; doi: 10.1242/jcs.023549
9. Fierro-González JC, White MD, Silva JC, Plachta N. Cadherin-Dependent Filopodia Control Preimplantation Embryo Compaction, *Nat Cell Biol*. 2013 Dec;15:1424-33. doi: 10.1038/ncb2875.
10. Samarage CR, White MD, Álvarez YD, Fierro-González JC, Henon Y, Jesudason EC. Cortical

- Tension Allocates the First Inner Cells of the Mammalian Embryo. *Dev Cell*. 2015; 24; 34: 435 – 47. doi: 10.1016/j.devcel.2015.07.004.
11. Maître JL, Niwayama R, Turlier H, Nédélec F, Hiiragi T. Pulsatile Cell-Autonomous Contractility Drives Compaction in the Mouse Embryo. *Nat Cell Biol*. 2015; 17: 849 – 55. doi: 10.1038/ncb3185.
  12. Yamanaka Y, Ralston A, Stephenson RO, Rossant J. Cell and Molecular Regulation of the Mouse Blastocyst. *Dev Dyn*. 2006; 235: 2301 – 14.
  13. Anani S, Bhat S, Honma-Yamanaka N, Krawchuk D, Yamanaka Y. Initiation of Hippo Signaling is Linked to Polarity Rather Than to Cell Position in the Pre-implantation Mouse Embryo. *Development*. 2014; 141: 2813 – 24. doi: 10.1242/dev.107276.
  14. Korotkevich E, Niwayama R, Courtois A, et al. The Apical Domain Is Required and Sufficient for the First Lineage Segregation in the Mouse Embryo. *Cell*, 2017; 40: 235 – 247.
  15. Watanabe T, Biggins JT, Tannan NB, Srinivas S. Limited Predictive Value of Blastomer Cleavage Angle in Trophododerm and Inner Cell Mass Specification. *Development*. 2014; 141: 2279 – 2288, doi: 10.1242/dev.103267
  16. Tarkowski AK, Wróblewska J. Development of Blastomeres of Mouse Eggs Isolated at the 4- and 8-Cell Stage. *J Embryol Exp Morphol*. 1967; 18: 155 – 80.
  17. Johnson MH, Ziomek CA. Induction of Polarity in Mouse 8-Cell Blastomeres: Specificity, Geometry, and Stability. *J Cell Biol*. 1981; 91: 303 – 8.
  18. Wu G, Gentile L, Fuchikami T, Sutter J, Psathaki K. Initiation of Trophectoderm Lineage Specification in Mouse Embryos is Independent of Cdx2. *Development*. 2010; 137: 4159 – 4169. doi: 10.1242/dev.056630
  19. Hirate Y, Hirahara S, Inoue K, Suzuki A, Alarcon VB, Akimoto K. Polarity-Dependent Distribution of Angiomotin Localizes Hippo Signaling in Preimplantation Embryos, *Curr Biol*. 2013; 23: 1181 – 94. doi: 10.1016/j.cub.2013.05.014.
  20. Chazaud C, Yamanaka Y. Lineage Specification in the Mouse Preimplantation Embryo. *Development*. 2016; 143: 1063 – 74. doi: 10.1242/dev.128314
  21. Cao Z, Carey TS, Ganguly A, Wilson CA, Paul S, Knott JG. Transcription factor AP-2 $\gamma$  Induces Early Cdx2 Expression and Represses HIPPO signaling to Specify the Trophectoderm Lineage. *Development*. 2015; 142: 1606 – 15. doi: 10.1242/dev.120238.
  22. Alarcon VB. Cell polarity regulator PARD6B is Essential for Trophectoderm Formation in the Preimplantation Mouse Embryo. *Biol Reprod*. 2010; 83: 347 – 58. doi: 10.1095/biolreprod.110.084400.
  23. Menchero S, Sainz de Aja J, Manzanares M. Our First Choice: Cellular and Genetic Underpinnings of Trophectoderm Identity and Differentiation in the Mammalian Embryo. *Curr Top Dev Biol*. 2018; 128: 59 – 80. doi: 10.1016/bs.ctdb.2017.10.009.
  24. Plusa B, Piliszek A, Frankenberg S, Artus J, Hadjantonakis AK. Distinct Sequential Cell Behaviours Direct Primitive Endoderm Formation in the Mouse Blastocyst. *Development*. 2008; 135: 3081 – 91. doi: 10.1242/dev.021519.
  25. Bessonard S, De Mot L, Gonze D, et al. Gata6, Nanog and Erk Signaling Control Cell Fate in the Inner Cell Mass Through a Tristable Regulatory Network. *Development*. 2014; 141: 3637 – 48. doi: 10.1242/dev.109678.
  26. Bassalart C, Valverde-Estrella L, Chazaud C. Primitive Endoderm Differentiation: From Specification to Epithelialization. *Curr Top Dev Biol*. 2018; 128: 81 – 104.
  27. Frankenberg S, Gerbe F, Bessonard S, Belville C, Pouchin P. Primitive Endoderm Differentiates via a Three-Step Mechanism Involving Nanog and

- RTK Signaling. *Dev Cell.* 2011; 21: 1005 – 13. doi: 10.1016/j.devcel.2011.10.019.
28. Wicklow E, Blij S, Frum T, Hirate Y, Lang RA. HIPPO Pathway Members Restrict SOX2 to the Inner Cell Mass where it Promotes ICM Fates in the Mouse Blastocyst. 2014 *PLoS Genet.* 2014;10:e1004618. doi: 10.1371/journal.pgen.1004618.
29. Frum T, Halbisen MA, Wang C, Amiri H, Robson P, Ralston A. Oct4 cell-Autonomously Promotes Primitive Endoderm Development in the Mouse Blastocyst, *Dev Cell.* 2013; 25: 610 – 22. doi: 10.1016/j.devcel.2013.05.004.
30. Artus J, Kang M, Cohen-Tannoudji M, Hadjantonakis AK. PDGF Signaling is Required for Primitive Endoderm Cell Survival in the Inner Cell Mass of the Mouse Blastocyst. *Stem Cells.* 2013; 31: 1932 – 41. doi: 10.1002/stem.1442
31. Xenopoulos P, Kang M, Puliafito A, Di Talia S, Hadjantonakis AK. Heterogeneities in Nanog Expression Drive Stable Commitment to Pluripotency in the Mouse Blastocyst. *Cell Rep.* 2015; 10: 1508 – 1520.
32. Gerbe F, Cox B, Rossant J, Chazaud C. Dynamic Expression of Lrp2 Pathway Members Reveals Progressive Epithelial Differentiation of Primitive Endoderm in Mouse Blastocyst. *Dev Biol.* 2008; 313: 594 – 602.
33. Saiz N, Grabarek JB, Sabherwal N, Papalopulu N, Plusa B, Atypical Protein kinase C Couples Cell Sorting with Primitive Endoderm Maturation in the Mouse Blastocyst, *Development.* 2013; 140: 4311 – 22. doi: 10.1242/dev.093922.
34. Mutluay D, Öner H. Farelerde Preimplantasyon Döneminde Trofoektoderm ve İç Hücre Kütlelerinin Oluşumu. *MAKÜ Sağ.Bil. Enst. Derg.* 2015; 3: 1 – 9.
35. Kang M, Garg V, Hadjantonakis AK. Lineage Establishment and Progression Within the Inner Cell Mass of the Mouse Blastocyst Requires FGFR1 and FGFR2. *Dev Cell.* 2017; 41: 496 – 510.

# Göğüs hastalıkları kliniklerinde değerlendirilen infertilite olguları

INFERTILITY CASES IN PULMONARY MEDICINE DEPARTMENTS

Sibel DORUK<sup>1</sup>, Kemal Can TERTEMİZ<sup>2</sup>, Sibel KEÇECİ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ata Sağlık Hastanesi

<sup>2</sup>DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD

<sup>3</sup>Manisa Merkez Efendi Devlet Hastanesi

### ÖZ

İnfertilite nedeni ile üroloji ve kadın doğum klinikleri tarafından takip edilen iki farklı olgunun sunulması amaçlanmıştır. İlk olgu 10 yaşından beri bronşektazi ve tekrarlayan sinüziti olan, infertilite tedavisi gören 33 yaşında erkek hasta idi. Öksürük, hırıltı ve balgam yakınması olan hastanın fizik bakışında yaygın raller ve ronküsler saptandı. Toraks tomografisinde her iki akciğerde yaygın bronşektazi alanları, havalanma artışı, paranasal sinüs tomografisinde sinüzit ile uyumlu değişiklikler izlendi. İnhalasyon tobramisini ve dornaz-alfa ile azitromisin başlandı. Yakınmaları gerileyen hastanın balgam kültüründe herhangi bir üreme saptanmadı. İkinci olgu yirmi sekiz yaşında kadın hasta idi. Eksize edilen sol hidropik tuba dokusunun histopatolojik incelemesinde granülomatoz salpenjit izlenmişti. Gece terlemesi ve kasıklarda ağrı yakınması vardı. Kontrastlı toraks tomografisinde bilateral apikal sekel fibrotik değişiklikler izlendi. Genital tüberküloz tanısı konulan hastanın antitüberküloz tedavinin ikinci ayında gece terlemesi ve kasıklarda ağrı yakınması geriledi.

**Anahtar Kelimeler:** Genital tüberküloz, kistik fibrozis, infertilite

### ABSTRACT

Herein, we present two cases of infertility who were evaluated by urologists and gynecologists. The first case was a 33-year-old man with recurrent sinusitis and bronchiectasis since 10 years old, and he was evaluated by an urologist due to infertility. He had cough, wheeze, and sputum. On his physical examination, bilateral crackles and rhonchi were detected. Bilateral diffuse bronchiectasis and hyperinflation were seen at thoracic tomography, and changes consistent with chronic sinusitis were shown on paranasal sinus tomography. He was treated with azithromycin, inhaled tobramycin, and dornase-alpha. His complaints improved and no bacterium was detected in the sputum culture. Our second case was a 28-year-old woman. Granulomatous salpingitis was identified in the histopathological examination of the excised hidropic left tuba. She had night

Sibel DORUK

Özel Ata Sağlık Hastanesi

Bornova-İZMİR

 orcid.org/0000-0003-1756-979X

sweats and pelvic pain. Bilateral fibrotic apical parenchymal changes were seen in thoracic tomography. Genital tuberculosis was diagnosed, and she received antituberculosis treatment. At two months, night sweat and groin pain resolved.

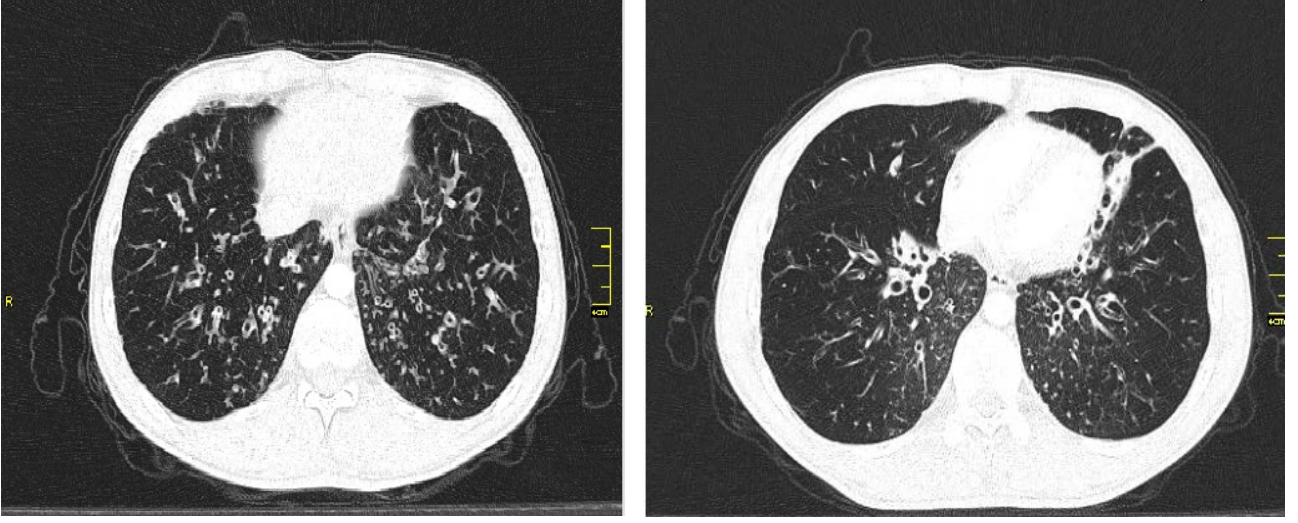
**Keywords:** Genital tuberculosis, cystic fibrosis, infertility

Kartagener ve Usher sendromları gibi silier diskinezi defektleri, kistik fibrozis (KF), genital tüberküloz (TB) infertiliteye neden olabilen, göğüs hastalıkları kliniklerinde karşılaşılabileceğimiz klinik durumlar arasındadır. Primer silier diskinezi defektlerinde silia hareket bozukluğu, KF'de azospermi ve genital TB'da genital sistemde meydana gelen kalıcı yapısal bozukluklar sonucu infertilite gelişebilmektedir. Bu makalede infertilite nedeni ile üroloji ve kadın doğum klinikleri tarafından takip edilen iki farklı olgunun sunulması amaçlanmıştır.

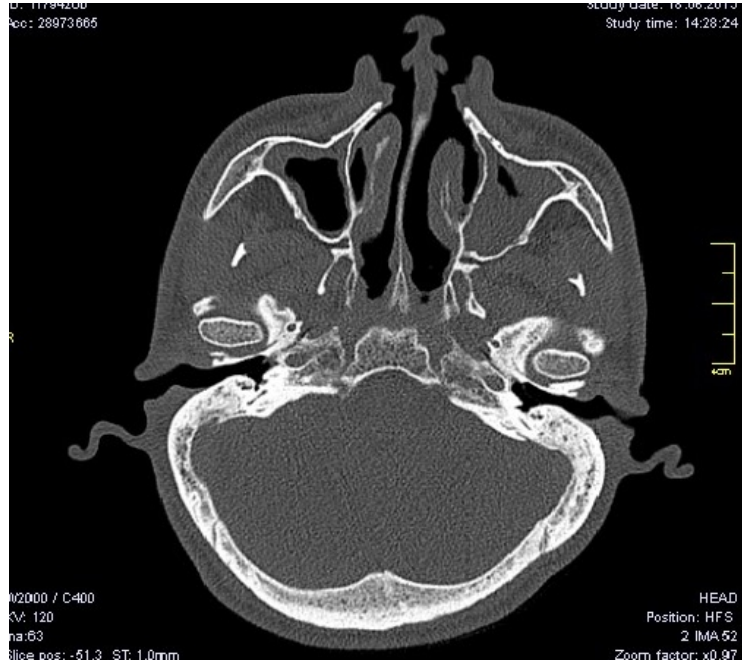
## OLGU SUNUMU

**Olgu 1:** Otuz üç yaşında erkek olgu 10 yaşından beri bronşektazi ve tekrarlayan sinüziti mevcuttu ve infertilite nedeni ile tedavi görmekteydi. Hastanın öksürük, hırıltı ve balgam yakınmaları mevcuttu. Sistem sorgulamasında günde 2-3 defa yağlı dışkılama alışkanlığı olduğu öğrenildi. Sigara içmeyen hastanın özgeçmişinde varikosel öyküsü vardı. Fizik bakısında, vücut kitle indeksi: 18.3 kg/m<sup>2</sup> idi ve akciğer oskültasyonunda yaygın raller ve ronküsler duyuldu. Solunum fonksiyon testinde (SFT) ağır hava yolu darlığı saptandı (FEV<sub>1</sub>: 1.62 L (%42), FEV<sub>1</sub>/FVC: % 62,8, PEF: 2.73 L (%30) ve FEF<sub>25-75</sub>: 1.0 L (%22)). Kontrastlı toraks tomografisinde her iki akciğerde yaygın bronşektazi alanları, her iki akciğer bazal ve sol akciğer üst lobda süpürasyon ile uyumlu genişlemiş hava yolları içerisinde

mukus görünümü ve hafif havalanma artışı (Resim 1a ve 1b), paranasal sinüs tomografisinde tüm paranasal sinüslerde sinüzit ile uyumlu mukozal kalınlaşmalar izlendi (Resim 1c). Balgam kültür antibiyogramında *P. aeruginosa* üremesi oldu. Siprofloksasin, amikasin, gentamisin, karbapenem ve piperasilin - tazobaktam duyarlı idi. Hastanın iki ay önceki balgam örneğinde de *P. aeruginosa* üremesi olduğu görüldü (karbapenem, sefepim, gentamisin, seftazidim, piperasilin - tazobaktam duyarlı idi). IgG, IgA, IgM, IgE, kompleman 3 ve kompleman 4 seviyeleri normaldi. Ter testi sınırda idi (51 mMol/L). KF ön tanısı ile yapılan genetik analizinde F508 del, 1677 delTA, N1303K ve G542X mutasyonları saptanmadı. Hastaya 14 günlük PO 400 mg/gün sefiksim ve 400 mg/gün siprofloksasin başlandı. Hasta klinik ve radyolojik bulguları ile atipik KF olarak değerlendirildi. Ayırıcı tanıda yer alan silier diskinezi gibi hastalıklar açısından ileri inceleme yapılmadı. İnhaler tobramisin (600 mg/gün), dornaz alfa (2,5 mg/gün), oral azitromisin 500 mg/gün aşırı başlandı. Üçüncü ay kontrolünde solunumsal yakınmalarında belirgin gerileme saptandı. FEV<sub>1</sub>: 2.21 (%56), FEV<sub>1</sub>/FVC: % 66,4, PEF: 3.54 (%38) ve FEF<sub>25-75</sub>: 1.56 (%33,0) idi. Tedavinin 6. ayındaki kontrol balgam kültüründe üreme saptanmadı. Hastanın testis ultrasonografisi normal iken spermioqramda azospermi saptandı.



Resim 1 a ve b: Her iki akciğer bazal ve sol akciğer üst lobda süpürasyon ile uyumlu genişlemiş hava yolları içerisinde mukus görünümü



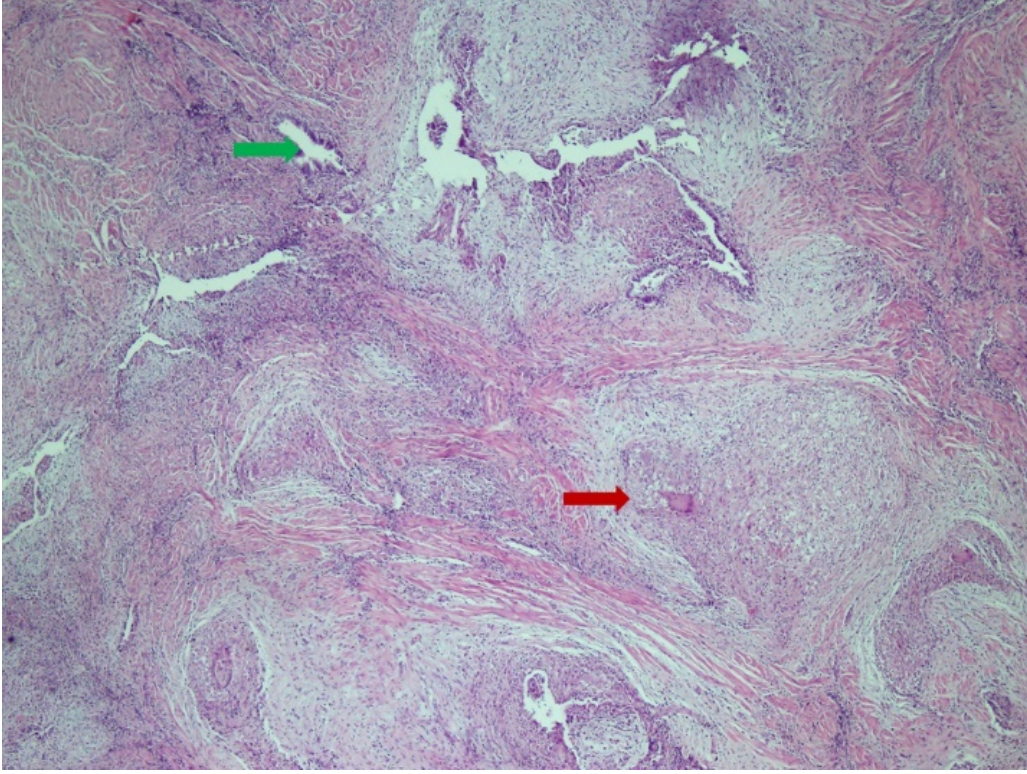
Resim 1-c: Tüm paranasal sinüslerde kronik sinüzit ile uyumlu mukozal kalınlaşmalar

**Olgu 2:** İnfertilite nedeni ile değerlendirilen yirmi sekiz yaşında kadın hastaya yapılan laparoskopide; omentum uterus ön ve arka yüzeylerine, batin ön duvarına

ve mesane yüzeyine yapışık, her iki adneks konglomere kitle şeklinde yapışık ve sol tuba uterina hidropik ve uterus arka yüze yapışık olarak izlenmişti. Elde edilen

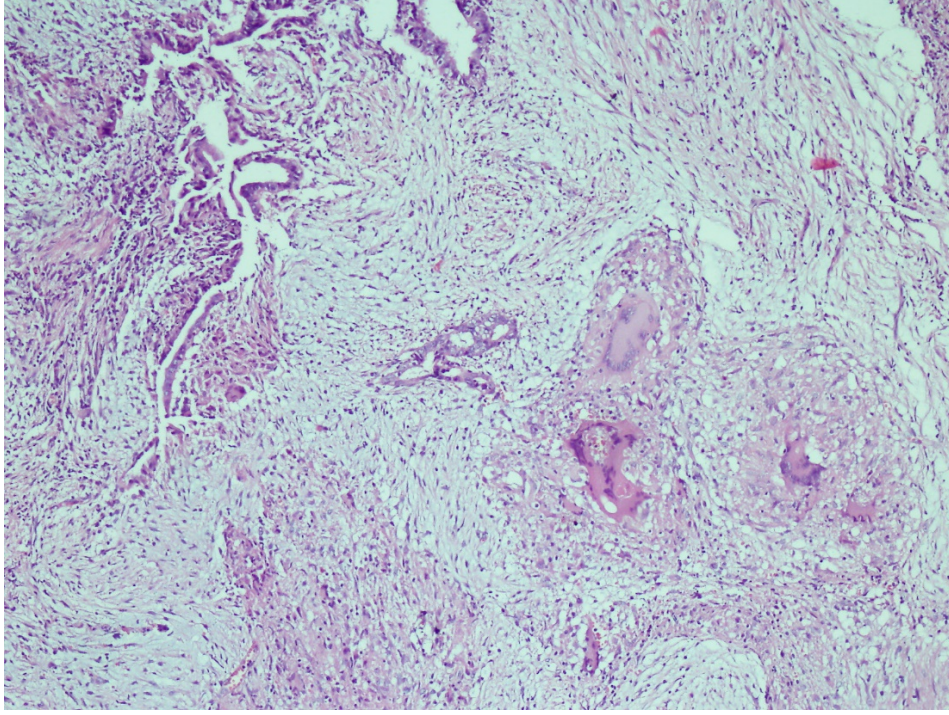
materyallerde endometriozise ek olarak sol hidropik tuba dokusunun histopatolojik incelemesinde granülatöz salpenjit saptanan hasta göğüs hastalıkları bölümü tarafından konsulte edildi (Resim 2a, 2b). Ayırıcı tanıda genital tüberküloz düşünülmeyen hastanın operasyon materyallerinden mikrobiyoloji incelemesi için örnek gönderilmediği sadece patoloji incelemesi planlandığı öğrenildi. Sistem sorgulamasında gece terlemesi, kasıklarda ağrı ve alerjik rinit düşündürülen yakınmaları vardı. Tüberküloz teması ve geçirilmiş tüberküloz öyküsü yoktu. Soygeçmişinde annesinin astım olduğu öğrenildi. Fizik bakısında taşikardi ve öksürmekle ortaya çıkan ronküsleri saptandı. SFT ve reverzibilite testi astım ile

uyumlu idi. PPD ölçümü 21 mm saptanan hastanın bir adet BCG skarı mevcuttu. Rutin biyokimya analizleri, hemogram, tam idrar tetkiki, tiroid fonksiyon testleri, serum ACE düzeyi (26 U/L) normaldi. Kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografisi bilateral apikal sekel fibrotik parankimal değişiklikler dışında normaldi. Hastaya klinik, patolojik bulguları ve tüberkülin deri testi ile olası genital tüberküloz (TB) tanısı konuldu ve dördümlü antitüberküloz tedavi (izoniazid, etambutol, pirazinamid, rifampisin) başlanması planlandı. Tedavinin ikinci ayında gece terlemesi ve kasıklardaki ağrı yakınmasının gerilediği ve kilo aldığı görüldü.



Resim 2a: Tuba epitelini ortadan kaldıran endometriozis alanları (yeşil ok), dev hücre ve epiteloid histiyositlerden oluşan granülom yapıları (kırmızı ok) (HE&10).





Şekil 2b: Aynı alanın büyük büyütmesinde bu alanlarda nekroz saptanmadı (HE&20).

## TARTIŞMA

Poliklinik uygulamaları sırasında farklı anabilim dallarına ait değişik klinik, radyolojik ve histopatolojik özelliklere sahip olgular karşımıza çıkmakta, bu olguların değerlendirilmesinde multisistemik inceleme büyük önem taşımaktadır. Bu makalede üroloji ve kadın doğum kliniklerinde infertilite nedeni ile takip edilen ve etiyolojide farklı hastalıklar saptanan iki olgu sunulmuştur.

İlk olgu infertilite nedeni ile değerlendirilen ve KF tanısı konulan erkek hastadır. KF akciğer, pankreas ve gastrointestinal sistemi etkileyen ve beyaz ırkta en sık görülen otozomal resesif geçişli genetik hastalıktır (1). Ekzokrin bezlere ait sekresyonların kıvamını ve cAMP aracılığı ile ter sodyum klorür konsantrasyonunun düzenleyen CFTR (Kistik fibrozis transmembran regülatör) gen mutasyonu sonucu gelişir.

Adolesan/erişkin dönemde tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, nazal polip, bronşektazi, alerjik bronkopulmoner aspergillozis, solunum yolu hastalığı ile birlikte atipik diyabet, distal intestinal

obstrüksiyon sendromu, pankreatik yetmezlik, gecikmiş puberte ve konjenital bilateral vas deferens agenezisine sekonder azospermi gibi pek çok sisteme ait bulgulara neden olabilir (2).

En sık tutulan organ akciğerlerdir (3). CFTR proteinini kontrol eden gendeki mutasyona bağlı olarak hava yolu yüzeyinde oluşan dehidratasyon siliyer fonksiyonları bozar, mukus birikimi ve kronik bakteriyel enfeksiyon başlar (4, 5). *P. aeruginosa* geç dönemde akciğer enfeksiyonlarında en sık saptanan patojendir ve eradike edilmesi oldukça güçtür (6, 7). Olguda inhale tobramisin tedavisi ile 3. ayda *P. aeruginosa* eradikasyonu sağlanmış ve bu durum 6. ayda devam etmiştir.

KF tanısı ter testi, genetik mutasyon analizi, nazal potansiyel farkı ölçümü gibi yöntemlerle konulabilir. Ter testinin > 60 mmol/L olması tanıda önemlidir ve fenotipik özelliklerin varlığında tipik KF tanısı konulmasını sağlar (2). Atipik KF hastalarında en azından bir KF fenotipik özelliği görülürken ter testi normal veya sınırdadır (< 40 mmol/L ya da 40 – 60 mMol/L). Olgumuzun ter testi 51 mMol/L idi. Eğer ter testi sonuçları 40 – 60 mmol/L ise

tekrarlanması önerilir. Bu hastalara tanı için KF'e yol açan mutasyonun gösterilmesi ve 2'den az mutasyon saptanmış ise nazal potansiyel farkı ölçümü önerilir (2). Olgumuzda ter testi tekrarlanamadı. Azalmış ya da hiç salgılanamayan CFTR proteini sonucunda farklı hastalık şiddetine yol açan 1700'den fazla mutasyon ortaya konulmuştur (8). KF tarama panellerinin çoğu klinik bulguları olan hastalarda saptanmış olan 30-50 mutasyonu (en sık F508del, 5T, 7T ve 9T varyantları) içerir (9, 10). Mutasyon saptanmaması hastanın KF olmadığını göstermez, özellikle ülkemizde genetik analizin faydasının sınırlı olduğu bilinmelidir (2).

Atipik KF olgularının çoğunda pankreas fonksiyonu yeterlidir ve akciğer hastalığı daha hafiftir. Olgu gastroenteroloji tarafından değerlendirilmiş pankreas yetmezliği olmadığı düşünülmüştür. Olgunun gelişme geriliği, vücut kitle indeksi düşüklüğü ve balgamda *P. aeruginosa* üremesi olması nedeni ile klinik olarak hafif seyirli KF olduğu düşünüldü.

CFTR geni ejakülatör kanal, seminal vezikül, vas deferens ve epididimisin distal 2/3'ünün oluşumunu da etkiler, CFTR genindeki mutasyon vaz deferens agenezisi ile sonuçlanır (11). KF'li erkeklerin çoğunda obstruktif azospermi ile sonuçlanan konjenital bilateral vas deferens agenezisi (%95) görülmektedir (8). Olgumuzun azospermisi bulunmakta iken testis ultrasonografisinde bilateral vas deferens agenezisi izlenmedi.

Bu makalede sunulan diğer olgu infertilite nedeni ile değerlendirilen ve genital TB tanısı konulan kadın hasta idi. Son 10 yılda Dünya'da tüberküloz (TB) insidansı artmıştır. Genitoüriner TB tüm TB olgularının %2 - 4'ünü, ekstrapulmoner TB olgularının %15'ini oluşturur. Olguların çoğunda belirgin bir klinik tablo olmadığından ve tesadüfen tanı konulduğundan gerçek insidansı belirlemek güçtür (12). Genital TB genellikle sekonder infeksiyon olarak gelişir (13), erkeklerde epididim, kadınlarda fallop tüpleri genital infeksiyonun primer odağıdır (14).

Genital TB'un en sık bulgusu infertilitedir (%10 - 85) (15). Genç kadınlarda fallop tüplerinde infertiliteye neden olan, medikal ve cerrahi metodlarla düzeltilmesi güç kalıcı hasara neden olur (16). Endometrial tutulum nedeni ile implantasyonda bozulma, over tutulumu nedeni ile over yetmezliği gelişebilir. Latent genital TB tekrarlayan invitro fertilizasyon (IVF) başarısızlığına neden olabilir (17).

Olgumuzun daha önce IVF denemesi olmamıştı, infertilite açısından yapılan ilk histerosalpingografi (HSG) incelemesinde pelvik alanda belirgin yapışıklıklar ve tuba tıkanıklığı saptanmıştı. Hastalık hafif ve kronik hipogastrik/pelvik ağrıya ve genel yakınmalara (ateş, iştahsızlık, zayıflama, terleme, ishal, dispepsi, ovarain kitle) neden olabilir (18). Olgumuzun kasıklarda uzun zamandır olan çok şiddetli olmayan ağrısı ve gece terlemesi yakınması vardı.

Genital TB'da primer odak fallop tüpleridir, genellikle bilateral asimetric tutulum izlenir (19 - 21). Olgumuzda sol tuba uterina hidropik izlenmişti. Tanı için en sık saptanan HSG bulgusu fallop tüplerinde daralma ya da istmus ve ampulla bölümleri arasındaki tıkanıklıktır (12, 19, 20). HSG incelemesinde unilateral/bilateral tubal tıkanıklık (%58), unilateral/bilateral hidrosalpinks (%19), genişlemiş tüpler (%12) izlenebilir ve bu bulgular tanıyı destekler (18, 22). Olgunun HSG incelemesinde literatür ile uyumlu bulgular izlenmiştir. Tanıda aynı zamanda biyopsi örneklerinde histopatolojik olarak epitelioid granülom izlenmesi önemlidir (23). Literatürde kültür veya histopatolojik incelemenin genital tüberküloz tanısında altın standart olarak kullanıldığı yayınlar bulunmaktadır (24). İkinci olguda sol hidropik tuba dokusunun histopatolojik incelemesinde granümatöz salpenjit izlenmiş ve olgu genital tüberküloz olarak değerlendirilmiştir. Genital TB tanısında patolojik bulgular önemlidir, aynı zamanda biyopsi örneklerinde asidorezistan basil bakısı ve tüberküloz kültürü yapılması da uygun olacaktır.

Sonuç olarak belirtmek isteriz ki; hangi bilim dalında olursa olsun bir olgunun tüm özellikleri dikkate alınarak değerlendirilmesi doğru tanıya dolayısıyla doğru tedaviye ulaşılmasını sağlayacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Liou TG, Rubenstein RC. Carrier screening, incidence of cystic fibrosis, and difficult decisions. JAMA 2009; 302: 2595 - 2596.
2. Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. Türk Toraks Dergisi 201; 12: 2.

3. Gadsby DC, Vergani P, Csanády L. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature* 2006; 440: 477 – 483.
4. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med* 2007; 58: 157 - 170.
5. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax* 2007; 62: 360 – 367.
6. Harrison F. Microbial ecology of the cystic fibrosis lung. *Microbiology* 2007; 153: 917 – 923.
7. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 194 – 222.
8. Radpour R, Gourabi H, Dizaj AV, Holzgreve W, Zhong XY. Genetic investigations of CFTR mutations in congenital absence of vas deferens, uterus, and vagina as a cause of infertility. *J Androl* 2008; 29: 506 – 513.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG Committee Opinion No. 486: Update on carrier screening for cystic fibrosis. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 1028 – 1031.
10. Pratt VM, Caggana M, Bridges C, Buller AM, DiAntonio L, Highsmith WE, et al. Development of genomic reference materials for cystic fibrosis genetic testing. *J Mol Diagn* 2009; 11: 186 – 193.
11. Quinzii C, Castellani C. The cystic fibrosis transmembrane regulator gene and male infertility. *J Endocrinol Invest.* 2000; 23: 684 – 690.
12. Farrokh D, Layegh P, Afzalaghaee M, Mohammadi M, Fallah Rastegar Y. Hysterosalpingographic findings in women with genital tuberculosis. *Iran J Reprod Med.* 2015; 13: 297 – 304.
13. Akbulut S, Arikanoglu Z, Basbug M. Tubercular tuboovarian cystic mass mimicking acute appendicitis: a case report. *J Med Case Reports* 2011; 5: 363.
14. Kapoor R, Ansari MS, Mandhani A, Gulia A. Clinical presentation and diagnostic approach in cases of genitourinary tuberculosis. *Indian J Urol* 2008; 24: 401-405.
15. Tripathy SN, Tripathy SN. Infertility and pregnancy outcome in female genital tuberculosis. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 76: 159-163.
16. Varma TR. Genital tuberculosis and subsequent fertility. *Int J Gynaecol Obstet* 1991; 35: 1-11.
17. Dam P, Shirazee HH, Goswami SK, Ghosh S, Ganesh A, Choudhary K, et al. Role of latent tuberculosis in repeated IVF failure in Indian clinical setting. *Gynecol Obstet Invest* 2006; 61: 223-227.
18. Gurbuz A, Karateke A, Kabaca C, Kir G, Cetingoz E. Peritoneal tuberculosis simulating advanced ovarian carcinoma: is clinical impression sufficient to administer neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer? *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 307-312.
19. Chavhan GB, Hira P, Rathod K, Zacharia TT, Chawla A, Badhe P, et al. Female genital tuberculosis: hysterosalpingographic appearances. *Br J Radiol* 2004; 77: 164-169.
20. Ahmadi F, Zafarani M, Shahrzad GS. Hysterosalpingographic appearance of female genital tract tuberculosis: Part 1 Fallopian tube. *Int J Fertil Steril* 2014; 7: 245-252.
21. Sharma JB, Pushparaj M, Roy KK, Neyaz Z, Gupta N, Jain SK, et al. Hysterosalpingographic findings in infertile women with genital tuberculosis. *Int J Gynecol Obstet* 2008; 101: 150-155.
22. Kulshrestha V, Kriplani A, Agarwal N, Singh UB, Rana T. Genital tuberculosis among infertile woman and fertility outcome after antitubercular therapy. *Int J Gynecol Obstet* 2011; 113: 229-234.
23. Sharma JB. Current Diagnosis and management of female genital tuberculosis. *J Obstet Gynaecol India* 2015; 65: 362-371.

24. Mala YM, Prasad R, Singh N, Baweja CP, Tripathi R, Yedla N. Role of laparoscopy in diagnosing genital tuberculosis in suspected women: A cross-sectional study from a tertiary care hospital in Northern India. *Indian J Tuberc.* 2018; 65: 23-29.

# Gastrointestinal sistem kanamalarının nadir bir nedeni: Aorto-enterik fistül

A RARE REASON FOR GASTROINTESTINAL SYSTEM BLEEDING: AORTOENTERIC FISTULA

Mehtap ŞAHİN<sup>1</sup>, Dilek GÜNEY<sup>2</sup>, Esra GÜNGÖR ALBAYRAK<sup>3</sup>

<sup>1</sup>T.C. Sağlık Bakanlığı Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Çorum

<sup>2</sup>T.C. Sağlık Bakanlığı Bayat Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Çorum

<sup>3</sup>Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum

### ÖZ

Aorto-enterik fistül, gastrointestinal sistem kanama nedenleri arasında nadir görülen, mortalitesi yüksek olan klinik bir tablodur. Primer veya sekonder olarak görülen aorto-enterik fistüller en sık aort grefti operasyonu sonrasında gelişmektedir. Gastrointestinal kanamalı hastanın tanısında ilk olarak akla gelmeyen bu tablonun tanısında anamnez çok önemli bir rol oynamaktadır.

Bu makalede tekrarlanan endoskopilere rağmen kanama odağı belirlenemeyen, aort grefti öykülü, batin CT-anjiyografi ve operasyon sonrasında aort disseksiyonu ve aorto-enterik fistül tanısı saptanan gastrointestinal kanamalı 75 yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Gastrointestinal kanama, aort disseksiyonu, aorto-enterik fistül

### ABSTRACT

Aorto-enteric fistula is a rare clinical picture with a high incidence of mortality among causes of gastrointestinal bleeding. Aorto-enteric fistulas, seen as primary or secondary, develop most frequently after aortic graft operation. Anamnesis plays a very important role in the diagnosis of aorto-enteric fistula since it is at first an unsuspected cause of gastrointestinal bleeding.

In this article, we report a case of a 75-year-old male patient with gastrointestinal bleeding in whom the bleeding focus could not be determined despite repeated endoscopies. The diagnosis of aortic dissection and aorto-enteric fistula was achieved following CT angiography and aortic graft sheath CT.

**Keywords:** Gastrointestinal bleeding, aortic dissection, aorto-enteric fistula

### Mehtap ŞAHİN

T.C. Sağlık Bakanlığı

Hitit Üniversitesi

Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

İç Hastalıkları Kliniği, ÇORUM

 orcid.org/0000-0001-8495-2858

Aorto-enterik fistüller(AEF) sıklıkla aort enfeksiyonuna sekonder gelişen ölümcül kanamalara anevrizması cerrahisinden sonra nadiren de aort grefti neden olabilen gastrointestinal kanama (Gİ) nedenleri

arasında nadir görülen bir tablodur. Daha önceden abdominal aortik cerrahi geçirmiş Gİ kanamalı bir hastadaki kanamanın değerlendirilmesinde yapılacak işlemlerin en başında fistülü dökümante etmek veya kanamanın kesin kaynağı olan diğer lezyonları saptamak için acil endoskopi yer almaktadır(1).

Endoskopi ile tanı konulamayan olgularda tanı için anjiyografi, sintigrafi, enteroskopi gibi diğer yöntemlere başvurulmalıdır.

Aorto-enterik fistüle bağlı kanamalar hızla tanı konulup erken tedavi edilmezse çoğunlukla fataldır(2).

Bu yazımızda, aort grefti anamnezi bulunan, tekrarlanan endoskopilere rağmen kanama odağı belirlenemeyen ve batın BT-anjiyografi ve operasyon sonrasında aort diseksiyonu ve AEF tanısı konan Gİ kanamalı 75 yaşında bir erkek hasta ile ilgili olgu sunmayı amaçladık.

## OLGU SUNUMU

Yirmi yıl önce aorta grefti operasyonu öyküsü bulunan, periferik arter hastalığı, hipertansiyon ve kronik renal yetmezlik tanıları mevcut olan 75 yaşında erkek hastaya yaklaşık 1 haftadır devam eden melena şikâyeti ile başvurduğu dış merkezdeki hastanede endoskopi yapılmış ve herhangi bir patoloji gözlenmemiştir. Şikâyetleri devam eden hastaya kanama odağını belirlemek için sonrasında 2 kez kolonoskopi denenmiş fakat işlem esnasında devam eden kanama nedeni ile kanama odağı saptanamamış ve işlem yarıda kesilmek zorunda kalmıştır. Spontan kanaması duran, 1 hafta sonra kontrole çağırılmak üzere taburcu edilen hasta, taburculuğundan 3 gün sonra mevcut şikâyetlerine hematemez şikâyetinin de eklenmesi üzerine kliniğimize yatırılmıştır. Hastanın yapılan fizik muayenesinde vital bulguları stabildi ve rektal tuşede melenası mevcuttu.

Hastanın oral alımı kesildi, iv mayi infüzyonu başlandı. Hemogram takibine göre uygun kan grubundan eritrosit süspansiyonu desteği verildi. Hastaya yapılan acil endoskopi normal olarak değerlendirildi. Hazırlık sonrası yapılan kolonoskopi işleminde kolonda taze pıhtılı kan dışında patolojik bulguya saptanmadı.

Aktif kanaması devam eden hasta dâhiliye yoğun bakım kliniğinde takip edilmeye başlandı. Takiplerinde tansiyon arteriyel değeri 177/66 mm/hg'ye yükselen bununla birlikte kanaması kontrol altına alınamayan hastaya aortoenterik fistül ön tanısı ile arter fazında batın bilgisayarlı tomografi çekilmesi planlandı. Çekilen bilgisayarlı tomografide aort diseksiyonu şüphesi olan hasta kalp damar cerrahisi ve genel cerrahi klinikleri tarafından acil operasyona alındı. Operasyonda; hastanın treitz ligamenti seviyesinde daha önceden aorta konulan greft ile duodenum arasında fistül traktı saptandı ve trakt açıldı. Aorttadan kanama mevcut olan hastanın aorttaki açıklığı tamir edildi. Takiben duodenumdaki defekt primer tamir edildi. Duodenumdaki tamir alanını korumak için pilor kapatıldı ve treizden 50 cm distaldeki ince barsak ansı mideye gastroenterostomi şeklinde anastomoz edildi. Hasta postoperatif takip için genel cerrahi yoğun bakım kliniğine devredildi. Cerrahi yoğun bakımda takibi devam eden hasta postoperatif 5. günde yaşamını yitirmiştir.

Tablo 1: Laboratuvar Bulguları

LABORATUVAR BULGULARI			
WBC	14.400/mm <sup>3</sup>	FERRİTİN	93 ng/mL
HB	9,1g/dL	BUN	26 mg/dL
PLT	173.000/mm <sup>3</sup>	KRE	1.8 mg/dL
APTT	28,3 sn	NA	137 mmol/L
PT	11,9 sn	K	4.6 mmol/L
INR	1.08	AST	21U/L
FE	16 µg/dL	ALT	16 U/L
IUBC	183 mg/dL		



Resim-1 ve Resim-2: Çıkan aorta 34 mm, inen aorta 27 mm ve abdominal aorta 28 mm çapında, inen ve abdominal aorta duvarında kalsifikasyon ve diseksiyon şüphesi veren görünüm mevcut,

## TARTIŞMA

Gastrointestinal kanamalar, günümüzde gelişmiş tanı, tedavi yöntemleri ve yoğun bakım şartlarına rağmen mortalitesi hala %10 olan ciddi klinik tablolardır(3). Amerika Birleşik Devletleri'nde, Gİ kanama nedeniyle yılda 300.000'in üzerinde hastanın hastaneye yatış gereksinimi olmaktadır(4).

Gastrointestinal kanama, üst Gİ kanama (UGIB), orta Gİ kanama (MGIB) ve alt GI kanama (LGIB) olmak üzere üç kategoriye ayrılır. GI kanamanın kaynağı, Ampulla Vateri ile terminal ileum arasında olduğunda, MGIB olarak tanımlanır(5,6). Bunun dışında kanama belirtileri olup aşikar kanama gösterilemeyen kanamalar "okült kanama", rutin muayene ve incelemelerle kanama odağı belirlenemeyen kanamalar "obscure" (kaynağı belli olmayan) kanama olarak değerlendirilmektedir. Aşikâr kanamalar hematemez, melena veya hematokezya şeklinde olabilir(7).

Tüm Gİ kanamalarda ilk yapılması gereken hastanın hemodinamisinin stabilizasyonunun sağlanması, kan ürünleri ihtiyacının değerlendirilmesi ve alınan ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile kanama odağının belirlenmesidir. Gİ kanamalı bir hastadaki kanamanın

değerlendirilmesinde yapılacakların arasında kanamanın kesin kaynağı olan diğer lezyonları saptamak için acil endoskopi bulunmalıdır(1).

Endoskopi ile tanı konulamayan olgularda tanı için anjiyografi, sintigrafi ve enteroskopi gibi diğer yöntemlere başvurulmalıdır. Ayrıca son zamanlarda, kapsül endoskopisinin klinik kullanımına başlanmasından bu yana, Ampulla Vateri'den terminal ileuma kadar olan ince bağırsak kanamaları kolayca belirlenebilmektedir(8).

Aorto-enterik fistül, aorta ile Gİ kanal arasında fistül formasyonu gelişmesidir. Primer ve sekonder tipleri tarif edilmiştir(9,10). Primer AEF(PAEF) abdominal aort anevrizması ve infeksiyöz aortit sonrasında, sekonder AEF(SAEF) ise abdominal aortik cerrahisi sonrası aortta vasküler protezlerin erozyonu sonucunda oluşmaktadır(11). Fistüller abdominal aortada torasik aortaya oranla (% 56 vs% 44) daha sık görülmektedir(12). Abdominal aortada gözlenen olguların yaklaşık üçte birinde fistüller aortik greftin proksimali ile duodenum arasında görülmektedir(13-17). PAEF 'nin yıllık insidansı milyonda yaklaşık 0.007, SAEF'nin yıllık insidansı yaklaşık % 1'dir (% 0.6-2)(18).

Aorto-enterik fistüllerin tanısı ve tedavisi, nonspesifik ve kısıtlı klinik prezentasyonu nedeniyle zorlaşmaktadır(19,20). PAEF olgularının %25'inden azında klasik semptomlar olarak belirtilen GI kanama, karın ağrısı ve pulsatil karın kütlesi görülmektedir(21). Tipik olarak çoğunlukla kendiliğinden duran hafif bir Gİ kanamadan(haberci kanama) 1-2 hafta sonra oluşan şiddetli bir kanama ile kendini göstermektedir. Haberci kanama ile tahriş arasındaki zaman aralığının, saatler ile aylar arasında değiştiği bilinmektedir(22). SAEF'li bir hasta klinik olarak kendini üst veya alt GI kanamaları, sepsis ve/veya hemodinamik instabilite şeklinde gösterebilir. Bugüne kadarki en yaygın bildirilen klinik durum, devam eden kanamadan açık hemorojik şoka kadar farklılık gösteren GI kanamadır. Gİ kanamadan sonra, sepsis veya ateş, SAEF'li hastalarda en yaygın görülen klinik tablolardır(23-25). Bizim vakamızın klinik prezentasyonu da haberci kanama şeklinde gelişmiş, dış merkezdeki kanaması kendiliğinden durmuş fakat 3 gün sonra şiddetli bir kanama ile kliniğimize başvurmuştur.

Aorto-enterik fistülde tanı yönteminin seçimi klinik duruma bağlıdır. GI kanama ile hemodinamik olarak stabil olan bir hastada endoskopi ilk tercih edilen yöntemdir(19,26,27). Bununla birlikte, stabil bir hastada sıklıkla aktif kanamaya sahip olmadıkları için endoskopi tanıda yardımcı olmayabilir(19, 22, 26, 28). Endoskopi ile belirlenebilir bir kanama kaynağı bulunamayan olgularda klinik şüphe mevcutsa tanı için bilgisayarlı tomografi (BT) gibi kolay erişilebilir, invaziv olmayan ve daha güvenli radyografik yöntemler tercih edilmelidir(29). BT, aort anevrizmasının boyutu, yeri ve derecesini gösterebilir ve bununla birlikte fistülün yerini saptamaya ek olarak varsa bir enfeksiyonun veya apsenin tanımlanmasına yardımcı olabilir(30). BT taramasında bildirilen sensitivite ve spesifite yaklaşık % 90'dır (sensitivite % 94 ve spesifite % 85) (31). Değişken başarı oranı ile kullanılabilen diğer yöntemler arasında manyetik rezonans görüntüleme, intravasküler ultrason, arteriyografi nükleer taramaları, dijital subtraction anjiyografi, çok detektörlü BT taraması ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (stent greft enfeksiyonu için) bulunmaktadır( 29,32,33).

Aorto-enterik fistülün tedavisinde amaç; kanamanın ve sepsisin kontrolü ve ekstremitenin

kurtarılmasıdır(34). Geçirilmiş aortik cerrahi öyküsü bulunan hastalarda aortoenterik fistül geliştiğinde kanama ve sepsis tablosu oluşmadan erken dönemde tanı konulması ameliyat sırası düşük risk ile tedavi imkânı sağlar(12). AEF'in onarımı perioperatif agresif kan kaybı kontrolü, altta yatan kusurun cerrahi onarımı, ampirik intravenöz antibiyotikler yoluyla enfeksiyon kontrolü ve alt ekstremitelerde perfüzyonun revaskülarizasyonu ve bakımı ile hemodinamik stabilizasyonun sürdürülmesine bağlıdır(12,29). AEF'li hastalarda prognoz, hastanın hemodinamik durumuna, cerrahi tekniğin uygulanmasına ve cerrahi araştırmaya kadar süreye bağlı olabilir. Literatürlerde, PAEF'lerin genellikle ölümcül olduğunu ve toplam mortalite oranı% 80-100 ve perioperatif mortalite oranı% 18-63 olduğunu bildirilmektedir (19,26,27,35,36). SAEF'li hastalarla ilgili bir raporda, ilk aydaki mortalite oranı% 45.8'e, 3 yılda% 34'e ve 5 yılda% 27.4'e ulaştığı bildirilmektedir(25). Farklı bir çalışmada ise mortalite oranı ilk ayda % 40'a yaklaştığı bildirilmektedir(37,38).

Yeni tarama ve tedavi metotlarıyla, günümüzde çok sık karşılaşılan Gİ kanama nedenlerine gerek radyolojik gerekse endoskopi ve medikal yöntemler ile daha efektif müdahale edilebilmektedir fakat hastalığın tanısının konmasında mevcut yöntemlerle birlikte hastadan alınan anamnez çok önemli bir rol oynamaktadır. Vakamızda her ne kadar hastadan alınan ayrıntılı anamnez ve çekilen ct anjiyografi sonrasında AEF şüphesi ile operasyon yapılsa da hastalığın mortal seyri kaçınılmaz olmuştur. Bu nedenle mortalitesi yüksek olan AEF'nin ayırıcı tanı olarak farkındalığı ve gerekli tedbirlerin önceden öngörülerek ivedilikle ele alınması gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Hauser SC. Gastrointestinal Sistemin Vasküler Hastalıkları. İçinde: Goldman L, Schafer AI. Cecil Medicine. Çev. Ed. Ünal S. Ankara, Güneş Tıp Kitapevi; 2011: s.1068.
2. Tuncer MM. Gastrointestinal Sistem Kanamaları. İçinde: Altıparmak MR, Hamuryudan V, Sonsuz A, Yazıcı H. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 2. Baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitapevi; 2012, s.1008
3. Uzunismail H. Gastrointestinal Kanamalar İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi



- Etkinlikleri İç Hastalıklarında Aciller Sempozyum Dizisi No: 29, Mart 2002; s. 181-190
4. Cutler JA, Mendeloff AI. Upper gastrointestinal bleeding. Nature and magnitude of the problem in the U.S. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 90S – 96S.
  5. ASGE Standards of Practice Committee, Pasha SF, Shergill A, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, et al. The role of endoscopy in the patient with lower GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2014; 79: 875–885.
  6. Okazaki H, Fujiwara Y, Sugimori S, Nagami Y, Kameda N, Machida H, et al. Prevalence of mid-gastro-intestinal bleeding in patients with acute overt gastrointestinal bleeding: multi-center experience with 1,044 consecutive patients. *J Gastroenterol.* 2009; 44: 550–555.
  7. Pınarbaşı B, Kaymakoğlu S. Gastrointestinal Sistem Kanamalarına Yaklaşım. *Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005; 12: 117-129.
  8. Nakamura T, Terano A. Capsule endoscopy: past, present, and future. *J Gastroenterol.* 2008; 43: 93–9.
  9. Başer M, Arslantürk H, Kisli E, Arslan M, Öztürk T, Uygan I, Kotan C. Primary aortoduodena l fistula due to a swallowed sewing needle: a rare cause of gastrointestinal bleeding. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2007; 13: 154-7.
  10. CHO YP, et al. Staged surgery for chronic primary aortoduodenal fistula in a septic patient. *J Korean Med Sci*, 2004, 19: 302-304.
  11. Paksoy M. Gastrointestinal Sistem Kanamalarında Cerrahi Tedavi İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu 11-12 Ocak 2001, İstanbul, s. 309-319
  12. Antoniou GA, Koutsias S, Antoniou SA, Georgiakakis A, Lazarides MK, Giannoukas AD. Outcome after endovascular stent graft repair of aortoenteric fistula: A systematic review. *J Vasc Surg* 2009; 49: 7829.
  13. Cendan JC, Thomas JB, Seeger JM. Twenty-one cases of aortoenteric fistula: Lessons for the general surgeon. *Am Surg* 2004; 70: 5837.
  14. Luo CY, Lai CH, Wen JS, Lin BW. Secondary aortocolic fistula: case report and review of the literature. *Ann Vasc Surg* 2010;24:256.e5-12.
  15. Senadhi V, Brown JC, Arora D, Shaffer R, Shetty D, Mackrell P. A Mysterious Cause of Gastrointestinal Bleeding Disguising Itself as Diverticulosis and Peptic Ulcer Disease: A Review of Diagnostic Modalities for Aortoenteric Fistula. *Case Rep Gastroenterol* 2010;4:510-517.
  16. Armstrong PA et al. Improved outcomes in the recent management of secondary aortoenteric fistula. *J Vasc Surg.* 2005;42:660-666.
  17. Temizkan V, Uğur M, Alp İ, Uçak A, Yılmaz AT. Sekonder aortoenterik fistül. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2013;21:1150-1151.
  18. Vu QD, Menias CO, Bhalla S et-al. Aortoenteric fistulas: CT features and potential mimics. *Radiographics.*2009;29:197-209.
  19. Shehzad KL, Riaz A, Meyrick-Thomas J. Primary aortoduodenal fistula – a rare clinical entity. *J R Soc Med Sh Rep.* 2010;1:7.
  20. Peck JJ, Eidemiller LR. Aortoenteric fistulas. *Arch Surg.* 1992; 127: 1191–3; discussion 1193–1194.
  21. Saers SJ, Scheltinga MR. Primary aorto-enteric fistula. *Br J Surg.* 2005;92:143–52
  22. Tareen AH, Schroeder TV. Primary aortoenteric fistula: two new case reports and a review of 44 previously reported cases. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1996; 12: 5–10.
  23. Champion MC, Sullivan SN, Coles JC, Goldbach M, Watson WC. Aortoenteric fistula. Incidence, presentation recognition, and management. *Ann Surg* 1982; 195: 31417.
  24. Armstrong PA, Back MR, Wilson JS, Shames ML, Johnson BL, Bandyk DF. Improved outcomes in the recent management of secondary aortoenteric fistula. *J Vasc Surg* 2005; 42: 6606.
  25. Biro G, Szabo G, Fehervari M, Munch Z, Szeberin Z, Acsady G. Late outcome following open surgical management of secondary aortoenteric fistula. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 12219.

26. Bissacco D, Freni L, Attisani L, Barbetta I, Dallatana R, Settembrini R. Unusual clinical presentation of primary aortoduodenal fistula. *Gastroenterol Rep*. 2015; 170-174.
27. Saers SJ, Scheltinga MR. Primary aortoenteric fistula. *Br J Surg*. 2005; 92: 143-52.
28. Finch L, Heathcock RB, Quigley T, Jiranek G, Robinson D. Emergent treatment of a primary aortoenteric fistula with N-butyl 2-cyanoacrylate and endovascular stent. *J Vasc Interv Radiol*. 2002; 13: 841-3.
29. Xiromeritis K, Dalainas I, Stamatakos M, Filis K. Aortoenteric fistulae: Present-day management. *Int Surg* 2011; 96: 26673.
30. Herdrich BJ, Fairman RM. How to manage infected aortic endografts. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2013; 54: 595604.
31. Low RN, Wall SD, Jeffrey RB, Sollitto RA, Reilly LM, Tierney LM. Aortoenteric fistula and perigraft infection: Evaluation with CT. *Radiology* 1990; 175: 15762.
32. Sharif MA, Lee B, Lau LL, Ellis PK, Collins AJ, Blair PH, et al. Prosthetic stent graft infection after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2007; 46: 4428.
33. Maternini M, Tozzi P, Vuilleumier H, Von Segesser LK. Intravascular ultra sound: One more tool to diagnose aortoduodenal fistula. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32: 5424.
34. Antoniou GA, Koutsias S, Antoniou SA, Georgiakakis A, Lazarides MK, Giannoukas AD. Outcome after endovascular stent graft repair of aortoenteric fistula: A systematic review. *J Vasc Surg* 2009; 49: 782-9.
35. Hohman D, Noghrehkar D, Sorensen V, Taylor E. Primary Aortoduodenal Fistula. *The Internet Journal of Internal Medicine*. 2008; 8: 1.
36. Jolanta, Šumskienė, et al. Aorto-duodenal fistula: a rare but serious complication of gastrointestinal hemorrhage. A case report. *Acta Medica Lituanica*, 2016, 23.3: 165.
37. Moulton S, Adams M, Johansen K. Aortoenteric fistula. A 7 year urban experience. *Am J Surg* 1986; 151: 60711.
38. Malik, Mohammad U.; Ucbilek, Enver; Sherwal, Amanpreet S. Critical gastrointestinal bleed due to secondary aortoenteric fistula. *Community Hosp Intern Med Perspect*, 2015, 5.6: 29677.

# Perineal yerleşimli epidermal kist: Olgu sunumu

## AN EPIDERMAL CYST LOCALIZED IN PERINEUM: A CASE REPORT

Ali Cenk ÖZAY<sup>1</sup>, Özlen EMEKÇİ ÖZAY<sup>1</sup>, Dilay GÖKDENİZ<sup>2</sup>, Gülnar NURİYEVA<sup>3</sup>, Erkan ÇAĞLIYAN<sup>4</sup>, Meral KOYUNCUOĞLU<sup>5</sup>, Berrin ACAR<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kıbrıs

<sup>2</sup>Osmancık Devlet Hastanesi, Çorum

<sup>3</sup>Hebrew Üniversitesi Hadassah Tıp Fakültesi, Mt.Scopus Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kudüs, İsrail

<sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir

<sup>5</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZ

Benign epidermal kistler, epidermal dokunun dermis ya da subkütanöz dokuya invajinasyonu sonucu gelişmektedir. Çoğunlukla travmaya sekonder olarak gelişmektedir. Bu olgu kliniğimize vulvar kaşıntı ve genital bölgede kitle nedeniyle başvurdu. Tedavide cerrahi total eksizyon uygulandı. Vulvar bölgede şişlik ile başvuran hastalarda epidermal kist olasılığı düşünülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Vulvar kitle, epidermal kist, inklüzyon kisti


### ABSTRACT

Benign epidermal cysts are developed by intussusception of the epidermal tissue to dermis or subcutaneous tissue. Most frequently it occurs secondary to trauma. This patient was admitted to our clinic with vulvar itching and a mass in the genital area. Surgical excision was performed. Possibility of epidermal cysts in patients with vulvar swelling should be considered.

**Keywords:** Vulvar mass, epidermal cyst, inclusion cyst

### ALİ Cenk ÖZAY

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim  
Dalı, Kıbrıs

 [orcid.org/0000-0003-1756-979X](https://orcid.org/0000-0003-1756-979X)

Benign epidermal kistler, epidermal dokunun dermis ya da subkütanöz dokuya invajinasyonu sonucu gelişmektedir (1). Vücudun yüz, boyun, sırt, ekstremiteler gibi çeşitli bölgelerinde görülmekle birlikte, perineal bölge yerleşimi nadir olarak karşımıza çıkmaktadır (2 – 5). Çoğunlukla travmaya sekonder olarak gelişmektedir, boyutu ise 1-5 cm arasında değişmektedir (6). Cerrahi total eksizyon temel tedavi prensibidir.

### OLGU

Vulvar kaşıntı ve genital bölgede kitle nedeniyle Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, jinekoloji polikliniğine başvuran 45 yaşındaki hasta, bu şikayetlerinin periyodik olarak tekrarladığını belirtti. Hasta jinekolojik öyküsünde, gravida 2 ve paritesi 2, doğumlarını epizyolu normal doğum olarak yapmış ve 2 yıldır mevcut olan düzensiz menstruel kanama tariflemekteydi. Herhangi bir

jinekolojik cerrahi veya travma öyküsü yoktu. Yapılan fizik muayenede pubik bölgede sol lateralde 2 adet 3-4 cm çapında ve 1 adet 0,5-1 cm çapında ağrısız mobil kitlesel lezyonlar izlendi (Şekil 1). Kistlerden birinin spontan drene olduğu izlendi aspirat kültürü alındı. Spekulum muayenesinde serviks ve vajen olağan izlendi. Transvajinal ultrason görüntülemeye patolojik bulgu saptanmadı. Kist içeriğinden alınan aspirat kültürü sonucunda üreme saptanmadı. Yapılan yüzeysel ultrason sonucu 'pubis inferior sol lateralinde 41x26 mm ve vulva inferior sol lateralde 17x12 mm boyutunda heterojen iç yapıda, belirgin vasküler kodlanmasız olmayan, solid görünüm izlenmiştir. Vulva orta kesim sol lateralinde 35x10 mm boyutunda kalın duvarlı, içinde ilk planda artmış atenuasyona bağlı hiperekoik olarak görünen ve mikrokojeniteler izlenen kistik lezyon izlenmiştir.' şeklinde raporlandı. Bu görünüm lenfadenopati lehine yorumlanabileceği gibi, söz konusu bölgenin benign natürlü bir lezyonu olabileceği belirtildi. Hastanın ayırıcı tanısında sifiliz, tüberküloz, HIV enfeksiyonu ekarte edildi. Tetkiklerde üriner trakt enfeksiyonları saptanmadı. Genital sürüntü kültüründe üreme olmadı. Hastaya eksizyonel biyopsi yapılması planlandı. Vulvar kitlenin tamamı rüptüre olmadan eksize edildi (Şekil 2,3). Kist etrafındaki vulvar dokudan biyopsi alındı. Histopatoloji sonucu epidermal kist, etraf doku liken sklerozis olarak belirtildi (Şekil 4). Hasta postop 2. günde komplikasyon izlenmeden taburcu edildi.



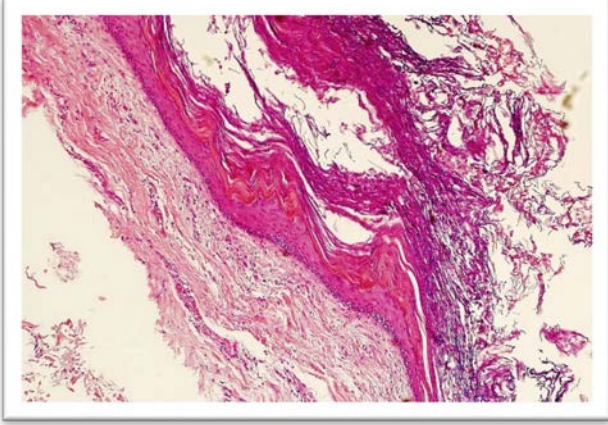
Şekil 1: Preoperatif görüntü, sol vulvar yerleşimli kistik lezyon



Şekil 2: Postoperatif görüntü-kitle eksizyonu sonrası primer sütürasyon yapıldı.



Şekil 3: Vulvar kistin makroskobik patoloji materyali



Şekil 4: Skuamöz epitel ile döşeli kistik yapı içinde keratin lamelleri izlenmektedir

#### TARTIŞMA

Epidermal kistler, epidermal dokunun olduğu her yerde; yüz, boyun, sırt, ekstremiteler, vulvada gelişebilir. Travma ve derinin kapatılması sırasında cilt fragmanlarının travmatik dikilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Genellikle 1-5 cm çapında olmakla birlikte, literatürde 12 cm çapa ulaşmış vulvar epidermal kist olgusu da bildirilmiştir (2). Epidermoid kist duvarı oldukça ince olduğundan rüptüre olmaya yatkındır. Kist apeksinde yüzeysel bir giriş deliği bulunur ve beyaz renkli kokulu akıntı öyküsü bu hastalarda sıktır (2, 7). Bu olguda hasta periyodik olarak genital bölgede oluşup kaybolan, beyaz akıntılı lezyonlar tariflerken kötü koku şikayeti yoktu.

Ayırıcı tanısında benign vulvar tümörler, fibroma, endometrioma, epizyotomi hattında inklüzyon kisti, hemanjiyom, hemanjioperisitom, granüler hücreli tümör, malign tümörler (karsinom, endodermal sinüs tümörü, rabdomyosarkom, epitelioid, hemanjiendoitelioma, lenfoma, metastatik odaklar), enfeksiyöz nedenler (sifiliz, tbc, HIV) düşünülmelidir (8).

Vulvar epidermal kistlerin nadiren malign transformasyon gösterebileceği literatürde belirtilmiştir (9, 10). Komşu dokularla olan sınırları belirlemek ve nöromusküler anatomik yapılanmayı ortaya koyabilmek için MR inceleme yapılabileceği belirtilmektedir. Johnson ve arkadaşları, flex-coil MR görüntüleme yönteminde

yardımcı olabileceğini göstermiştir (6). Bizim olgumuzda enfektif nedenler dışlandı. MR incelemesi yerine yüzeysel ultrasonografi tercih edildi.

Etyolojisinde en önemli faktör travma olarak gösterilen epidermal kistler, epizyotomiye sekonder de gelişebilmektedir. Bu olguda travma öyküsü olmasa da liken skleroza bağlı olarak gelişen kronik kaşıntı durumunun, vulvar bölgede travma yaratmış olabileceği ve etyolojide rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle ultrapotent steroid içerikli ajanlar ile kaşıntı semptomlarının giderilmesi, bu hastalarda epidermal kist oluşumunu engelleyebilir. Literatürde, epidermal kist olgularında, cerrahi eksizyon opsiyonel tedavi olarak belirtilmektedir. Kesin tanı histopatolojik olarak konulmaktadır.

Sonuç olarak; epidermal kist; yüz, boyun ve ekstremiteler daha sık olmakla birlikte vulva, klitoris gibi nadir lokalizasyonlarda da gelişebilmektedir. Bu nedenle vulvar bölgede şişlik ile başvuran hastalarda epidermal kist olasılığı da düşünülmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Pehlivan M, Özbay PÖ, Temur M, Yılmaz Ö, Gümüş Z, Güzel A. Epidermal cyst in an unusual site: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2015;8C:114-6.
2. Yang WC, Huang WC, Yang JM, Lee FK. Successful management of a giant primary epidermoid cyst arising in the labia majora. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2012;51:112-4.
3. Nucci R, Fletcher CD. Liposarcoma (atypical lipomatous tumors) of the vulva: a clinicopathologic study of six cases, *Int. J. Gynecol. Pathol.*1998; 17: 17-23.
4. Isaacson D, Turner ML. Localized vulvar syringomas. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1979; 1:352-356.
5. Larrabee R, Kylander DJ. Benign vulvar disorders. *Postgrad. Med.* 2001; 109:151-164.
6. Johnson LT, Lara-Torre E, Murchison A, Garcia EM. Large epidermal cyst of the clitoris: a novel diagnostic approach to assist in surgical removal. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013;26:e33-5.

7. Falleti J, Cuccunu A, Mignogna C. Proliferating trichilemmal cyst of the vulva. *Clin Exp Dermatol.* 2009; 34: e459-60.
8. Beurdeley M, Cellier C, Lemoine F, Dacher JN, Vivier PH. Imaging of a primitive clitoral epidermoid cyst. *Pediatr Radiol.* 2012;42:764-7.
9. Sze S, Richmond I, Bickers A, Saha A. Squamous cell carcinoma arising from a vulval epidermal cyst. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42:1623-1626.
10. Wollina U, Langner D, Tchernev G, França K, Lotti T. Epidermoid Cysts - A Wide Spectrum of Clinical Presentation and Successful Treatment by Surgery: A Retrospective 10-Year Analysis and Literature Review. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6:28-30.

# Gebelikte over torsiyonu ve ovaryopeksi

## OVARIAN TORSION AND OVARIOPEXY IN PREGNANCY

**Buğra ŞAHİN<sup>1</sup>, Gizem CURA<sup>1</sup>, Fatih ÇELİK<sup>1</sup>, Banuhan ŞAHİN<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, AFYONKARAHİSAR

<sup>2</sup>Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, AMASYA

### ÖZ

Yirmi sekiz yaşında, gebeliğinin 33. haftasında olan bir hasta merkezimize ciddi sol alt kadran ağrısı ile başvurdu. Dokuz cm boyutundaki sol over kistine bağlı over torsiyonu ön tanısı kondu. Genel anestezi altında torsiyone over düzeltilerek kanlanması sağlandı ve tekrardan torsiyone olmaması için ovaryopeksi operasyonu ile over uterusu sabitlendi. Bebek sezaryen ile doğurtuldu. Hasta, post op on beşinci gününde kontrole çağrıldı ve dopler ultrasonografi ile over kan akımı yeniden değerlendirildi. Antepartum cerrahi müdahale güvenli kabul edildiği halde, abdominal cerrahi gebe bir kadın ve fetus için bazı riskler taşır. Bu yüzden klinik karar, adneksiyal kitlenin karakteri, gebelik haftası, gebelik beklentisi ve overin tekrar kanlanmasına göre verilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Over torsiyonu, ovaryopeksi, gebelik

### ABSTRACT

A patient, aged 28 years and 33 weeks of pregnancy, admitted to our center with severe left lower quadrant pain. Ovarian torsion due to a 9 cm left ovary cyst was prediagnosed. The patient underwent general anesthesia and was corrected for torsioned ovary, blood was supplied, and the ovary was successfully fixed to the uterus by ovariopexy in order to avoid recurrence of torsion. The baby was born with a cesarean section. The patient was called to the control on the fifteenth day postop and the blood flow was re-evaluated by doppler ultrasonography. Although antepartum surgery is considered safe, abdominal surgery carries some risks for a pregnant woman and the fetus. Therefore, the clinical decision should be made according to the characteristics of the adnexal mass, the pregnancy week, pregnancy expectancy and reperfusion of the ovary.

**Keywords:** Ovarian torsion, ovariopexy, pregnancy

## Buğra ŞAHİN

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,

AFYONKARAHİSAR

 orcid.org/0000-0003-0492-3085

Over torsiyonu, overin arteriyel ve venöz damarlarının bulunduğu pedinkülünün, kan akımını engelleyecek şekilde parsiyel veya tam tur olacak şekilde kendi ekseninde dönmesidir [1].

Over boyutun artması, serbest mobilite ve uzun pedikül predispozan faktörlerdir. Kesin etyoloji belirsizdir.

Sıklıkla dermoid ve seröz kistadenomlarda görülür [2].

Tamamen torsiyon; venöz - lenfatik blokaja, staz - venöz konjesyona, kanama ve nekroza sebep olur. Kist duvarı gerilir ve hatta bazen yırtılır. Hasta genellikle akut başlangıçlı ve şiddetli karın ağrısı ile başvurur [3].

Gebelik sırasında adneksiyal torsiyon nadir görülür ve görülme sıklığı yaklaşık yüzbinde 1 – 5 arasında olduğu bildirilmektedir [4]. Gebelik sırasında ute-rusun büyümesine paralel olarak tanı koymada olan güçlükler artmaktadır. Tanıya yardımcı olması bakımından; ultrasonografi (USG), Doppler USG ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemleri kullanılabilir [5,6]. Ayırıcı tanıda akut appendisit, over kist rüptürü, renal kolik, dejenere miyom gibi diğer akut batın yapan nedenler düşünülmelidir [5, 6, 7].

Erken tanı alan hastalar torsiyon komplikasyonları engellenirken; tanısı geciken hastalarda adneks ve over kaybedilebilir, hatta geciken tanılarda potansiyel olarak ölümcül olabilen tromboflebit veya peritonit görülebilir [3].

### OLGU

28 yaşında gebe hasta karın kasık ağrısı şikâyetiyle servismize başvurdu. Son adet tarihine göre 33 haftalık olduğu anlaşıldı. Bugün öğle saatlerinde başlayan şiddetli sol kasık ağrısı olduğunu belirten hasta, ağrısının şiddetinin gittikçe arttığını ve karnının sol yanına doğru yayıldığını belirtti.

Hasta anamnezinde ilk gebeliği olduğu, bu gebeliğinin de dış merkezde intra uterin inseminasyon (İÜİ) ile olduğunu belirtti. Ayrıca özgeçmişinde ek bir özellik olmadığı, ek bir hastalık ve ilaç kullanımının olmadığını da söyledi. Ayrıca daha önceden batın içi bir operasyon geçirmediğini de belirtti. Hastanın yapılan USG'sinde fetal kalp atımı pozitif olan fetus, verteks geliş olup, ölçümleri yaklaşık 34-35 hafta ile uyumlu amnion sıvı indeksi olağan, plasentası anteriorda, tahmini fetal ağırlığı 2500 gr olarak ölçüldü. Umbilikal arter dopler USG bulguları normal olarak izlendi. Ek olarak USG'de hastanın ilateral multikistik overlerinin izlendiği bunlarında her bir kistin ortalama 4x5 cm, genel over boyutlarının da 9x10 cm civarında olduğu saptandı (Resim 1, 2, 3). Hastanın batın muayenesinde akut batın bulguları mevcuttu. Ayrıca defans ve rebound da izlendi. Hastanın akut batının olması ve over kistlerin aşırı büyük olmasından dolayı hastada Doppler USG yapıldı, over kan akımı net olarak değerlendirilemedi. Pelvik muayenesinde kanama yok, su gelişi yok, açıklığı yok ve servikal uzunluğu 31 mm olarak

ölçüldü. Non-reaktif stress testi (NST) reaktif, kontraksiyonu izlenmedi.



Resim 1: Sağ over multikistik yapıda



Resim 2: Sol over içinde multikistik alanlar



Resim 3: Sol over torsiyonu



Hasta over torsiyonu ve akut batın ön tanısıyla gözlem altına alındı, rutinleri istendi. Tek doz celestone yapıldı, hidrasyon başlandı. Kan sonuçlarında bir patoloji saptanmadı. Ayrıca genel cerrahi ve üroloji konsültasyonlarında ek bir patolojik bulgu saptanmadı. Hidrasyona rağmen şikâyetleri geçmeyen hastanın batın MR raporunda alt batın sağ lateral kesiminde lobüle konturlu septasyonlar gösteren yaklaşık 90x60 mm boyutlarında kistik lezyon saptandı. Alt batın sol kesiminde gestasyonel kese komşuluğunda lobüle konturlu septasyon gösteren yaklaşık 100x65 mm boyutlarında kistik lezyon izlendi. Bu görünümün overlere ait olabileceği düşünüldü.

Birkaç saatlik gözlem sonunda hastanın şikâyetlerinin artması, akut batın halinin de devam etmesi ve beyaz küre (WBC) yüksekliğinin de olması üzerine (13,000/mm<sup>3</sup> den 20,000/mm<sup>3</sup> e yükseliş) operasyon kararı alındı. Hastaya ve eşine durumu hakkında bilgi verildi. Anestezi ile görüşülüp ilk planda spinal anestezi ile diagnostik laparotomi planlandı. Ancak spinal anestezinin etkin olmaması üzerine genel anesteziyeye dönüldü. Fetusun genel anesteziden etkilenmemesi için ve fetusun ölçümleri 34 – 35 hafta ile uyumlu olup celeston da yapılmasından dolayı sezaryen planlandı. Batına pfannenstiel kesi ile girildi. Batın katları teker teker geçildikten sonra uterusu girilerek kız fetus 6 – 8 apgarla 2320 gr olarak doğdu. Hastanın overlerine bakıldığında soldaki overin hemorajik 3 tam tur torsiyone hemorajik görünümde ve ortalama 8x9 cm olduğu, sağdaki overin ise multikistik yapıda ortalama 7x8 cm olduğu izlendi (Resim 4, 5). Hastanın sol overi detorsiyone edildi. Öncelikle hastanın sezaryen operasyonu bitirildi. Uterus sütüre edilip biraz beklendikten sonra torsiyone overin görünümünün normale yavaş yavaş döndüğü izlendi. Hasta yaşının 28 olması, ilk gebeliği olması ve tedavi ile gebe kalmış olması nedeni ile oofektomi uygulanmadı. Daha sonra 2,0 vicrille tuba kenarından over, uterus sol lateral duvarına fikse edildi (ovaryopeksi operasyonu) (Resim 6). Sağ overdeki polikistik görünümdeki multikistik koterle delindikten sonra aspire edildi. Hastanın batını kapatıldı. İntraop ve postop dönemde komplikasyon gelişmedi. Postop sabahında hastanın USG' sinde her iki over boyutunun küçüldüğü ve ortalama sol over boyutunun

5x6cm'e gerilediği izlendi (Resim 7). Ayrıca hastaya tromboembolik komplikasyon gelişmesin diye postop 8. saatte düşük doz heparin başlandı. Hastanın WBC sayısı da de normal değerlere gerilemişti. Postop ikinci gününde önerilerle taburcu edildi.

Postop on beşinci gününde kontrole çağrılan hastaya yapılan Doppler USG' de sol overde kan akımı olağan izlendi ve sol over boyutlarının 4x3 cm e kadar gerilediği izlendi (Resim 8 ve 9). Ayrıca sağ overi de normofoliküler olarak izlendi. Hastanın WBC sayısı da normal sınırlarda idi.



Resim 4: Torsiyone sol over – hemorajik görünümde ve boyutu artmış



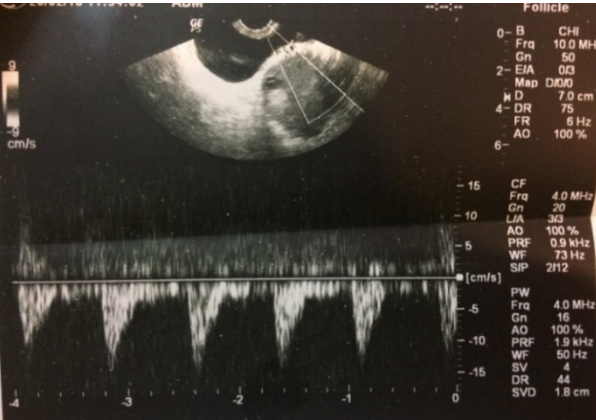
Resim 5: Detorsiyone olmuş sol over ve multikistik boyutu artmış sağ over



Resim 6: Ovaryopektisi sonrası sol over



Resim 7: Postop ilk gün sol over boyutu belirgin küçülme izlendi



Resim 8: Sol overde olağan kan akımı



Resim 9: Sol over boyutunda küçülme izlendi

## TARTIŞMA

Adneksial torsiyon gebelik sırasındaki akut abdomenin nadir sebeplerinden biridir. Görülme sıklığı ortalama 1/5000 gebelik olup, sıklıkla (%60) 1. trimesterde görülür [8, 9]. Adneksiyal torsiyon sıklıkla in vitro fertilizasyon (IVF) tedavisi için yapılan ovaryan stimülasyon sonrası daha sık izlenmektedir [10]. Gebelik sırasında adneksiyal kitleye yaklaşım klinisyen için zor bir karar olup, gebelikte abdominal cerrahi, hem anne hem de fetus açısından risklidir [11, 12]. Bizim vakamızda spontan gebe olmayıp yardımcı üreme teknikleriyle gebe kalmıştı. Olgumuzda da torsiyona bağlı akut batın, preterm doğum, potansiyel perinatal veya maternal mortalite söz konusu olacağı için operasyon kararlaştırılmıştır.

Gebelikle ilişkili kist komplikasyonları olarak; kist torsiyonu, rüptürü (%2), enfeksiyonu, malign oluşumu (%6), idrar retansiyonuna sebep olması, doğum kanalına bası yapıp doğumu engellemesi ve fetüsün malprezentasyonu sayılabilir [2, 13, 14]. Gebe olmayan kadınlarda olduğu gibi, gebe kadınlarda da torsiyon tedavisi konservatif veya radikal olabilmektedir. Konservatif tedavi olarak kistin detorsiyonu yapılabilir. Teorik olarak iskemik adneksin detorsiyonu sonrası tromboembolik komplikasyonlardan korkulur, ancak detorsiyon sonrasında literatürde bildirilen tromboemboli riski, % 0,2 olarak bildirilen adneksiyal torsiyon sonrası oluşan tromboemboli riskinden fazla değildir [2].

Ovaryopeksi, torsiyonun tekrarlamasını önlemek için uygulanabilir. Radikal tedavi olarak ise; iskemik adneksin detorsiyonu sonrası nekrotik görünümde olan veya canlı görüntüsüne dönmeyen adneks uygulanabilecek ooferektomi veya salpingooferektomidir [2]. Şüpheli vakalarda alınan frozen örneğinin sonucuna göre malign olgularda evreleme cerrahisi uygulanmalıdır. Cerrahi yöntem olarak açık cerrahi veya laparaskopi uygulanabilir. Laparaskopi 1. ve 2. trimesterde uygulanması önerilir. Bizim vakamızda detorsiyon sonrası over görünümü tekrar sağlandığı için ve görünümü malign düşünülmediği için hastamıza ovariopeksi yapıp, postopta tromboembolik olay gelişmesin diye düşük doz heparin başlanmıştır. Operasyon frozen patolojik incelemenin bir saatte gerçekleştirilmek zorunda kalınmış; ayrıca vaka 3. trimesterde olduğundan laparaskopi yapılamamıştır.

Torsiyon adneksin kendi etrafında dönmesi sonucu önce venöz staz sonrası arteriyel kan akımının kesilmesi ile sonuçlanır. Eğer arteriyel kan akımı 36- 48 saat'den fazla kesilirse adneksiyal nekroz ile sonuçlanır [15]. Ovaryan torsiyon sıklıkla ovaryan kitle veya büyümüş over dokusu ile birlikte görülmekle beraber, normal olan olgularda bildirilmiştir. Adneksiyal dokunun neden torsiyone olduğu tam olarak açıklanamamakla beraber, uzun tubaya bağlı artmış adneksiyal mobilite ve uzun utero-ovaryan ligament suçlanmaktadır [16, 17]. Bizim olgumuzda da torsiyone over detorsiyone edilip bir miktar beklendikten sonra kanlanması tekrardan gözlendikten sonra ovaryopeksi operasyonu yapılmıştır. Ayrıca hastanın şikâyetleri ile operasyon süresi arasında ortalama 12 saat geçmiş olduğundan tam olarak nekroz izlenmemiştir.

Basit kistektomi belirgin malignite yokluğunda uygulanabilir. Önceleri, hipoksi sebebiyle oluşan toksik maddelerin periferik dolaşıma girmesi ve embolinin önlenmesi için pedikülün detorsiyonu önerilmeyenken, şimdilerde ovaryan kanlanmanın sağlanması ile canlı ovaryan dokunun detorsiyonunda sistemik bir komplikasyon görülmemektedir [2]. Bizim olgumuzda da torsiyone over detorsiyone edilip bir miktar beklendikten sonra kanlanması tekrardan gözlenmiştir. Ooferektomi uygulanmamıştır.

Geç trimester ovaryan torsiyon nadir olarak saptanan bir durum olup, tanısı genellikle zordur. Ovaryan torsiyon bulguları genellikle non spesifik olup, akut appendisit ve renal kolik gibi durumlarla sıklıkla karışır. Büyüyen uterusun overleri normal yerinden itmesi sonucu ultrasonografinin yeri kısıtlıdır. Eğer geç trimesterde ovaryan torsiyon şüphesi varsa, magnetik rezonans tanı için yardımcı olabilir [7,18]. Bizim olgumuzda ultrasonografide saptanan kitle manyetik rezonans ile teyit edildikten sonra ve genel cerrahi ile üroloji konsültasyonları sonrası renal kolik ve akut appendisit dışlandıktan sonra tespit edilmiştir. Ovaryan torsiyonun laboratuvar bulguları non spesifik olup, bizim olgumuzda sadece beyaz küre yüksekliği dikkati çekmiştir.

Sonuç olarak; adneksiyal torsiyon gebelik sırasında nadir olarak ortaya çıkmakta ise de gebelik sırasında akut batın tablosu ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Erken teşhis organ koruyucu cerrahi yapmaya imkân sağlayabilir. Bunun karar verilmesinde hastanın yaşı, sonradan gebelik beklentisi, overin detorsiyone edildikten sonra yeniden kanlanması ve tekrardan torsiyone olmasın diye ovaryopeksi operasyonu yapılmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Jeffcoate N. Torsion of the pelvic organs. Principles of Gynaecology. Butterworth & Co. Ltd London, 1975.280-282.
2. Hoover K, Jenkins TR. Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2011;205:97-102.
3. Huchon C, Fauconnier A. Adnexal torsion: a literature review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;150:8-12.
4. Hasson J, Tsafirir Z, Azem F. Comparison of adnexal torsion between pregnant and nonpregnant women. Am J Obstet Gynecol 2010;202:536-539.
5. Ashwal E, Krissi H, Hirsch L. Presentation, diagnosis, and treatment of ovarian torsion in premenarchal girls. J Ped Adoles Gynecol 2015;28:526-529.

6. Vijayalakshmi K, Reddy GM, Subbiah VN, Sathya S, Arjun B. Clinico-pathological profile of adnexal torsion cases: a retrospective analysis from a tertiary care teaching hospital. *J Clin Diagn Res* 2014;8:OC04-7.
7. Born C, Wirth S, Stähler A, Reiser M. Diagnosis of adnexal torsion in the third trimester of pregnancy: a case report. *Abd Imag* 2004;29:123-127.
8. Mancuso A, Broccio G, Angio L. Adnexal torsion in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:83-84.
9. Glanc P, Salem S, Farine D. Adnexal masses in the pregnant patient a diagnostic and management challenge. *Ultrasound Q*. 2008;24:225-240.
10. Morice P, Louis-Sylvestre C, Chapron C, Dubuisson JB. Laparoscopy for adnexal torsion in pregnant women. *J Reprod Med* 1997;42:435-439.
11. Whitecar MP, Turner S, Higby K. Adnexial masses in pregnancy: A review of 130 cases undergoing surgical management. *Am J Obstet Gynecol* 1999;191:19-24.
12. Bassi A, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Effect of Pregnancy on the Management and Outcomes of Ovarian Torsion: A Population-Based Matched Cohort Study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018; 25: 1260-1265.
13. Michel E. Rivlin. Surgery and Trauma in Pregnancy. In: Rivlin ME, Martin RW, Wisner WL (Eds). *Manual of Clinical Problems in Obstetrics and Gynecology*, 5th Ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000:126-130.
14. Martin JR, Martin RW, Morrison JC. Surgical Diseases and Disorders in Pregnancy. In: Pernoll ML (Ed). *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*, 7th Ed. Connecticut, Appleton and Lange, 1991:480-492.
15. Hasiakos D, Papakonstantinou K, Kontoravdis A, Gogas L, Aravantinos L, Vitoratos N. Adnexal torsion during pregnancy: report of four cases and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008;34:683-687.
16. McCrea RS. Uterine adnexal torsion with subsequent contralateral recurrence. *J Reprod Med* 1980;25:123-124.
17. Germain M, Rarick T, Robins E. Management of intermittent ovarian torsion by laparoscopic oophoropexy. *Obstet Gynecol* 1996;88:715-717.
18. Young R, Cork K. Intermittent Ovarian Torsion in Pregnancy. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2017;1:108-110.

# Tıbbi Bulmaca – Geçen Sayının Yanıtı

Hayri Üstün Arda, Taner Çamsarı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D, Nefroloji B.D.

70 yaşındaki erkek hasta kan basıncı ölçümlerinin yüksek seyretmesi üzerine Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuruyor. Yapılan tam idrar tahlilinde proteinüri ve hematüri saptanması üzerine hasta Nefroloji Polikliniği'ne yönlendiriliyor. Hastanın öyküsü ayrıntılı bir şekilde alındığında, kanlı balgam şikâyetinin de olduğu öğreniliyor. Hastanın serum kreatinin değeri 2.6 mg/dL, 24 saatlik idrarında 3,3 gram protein kaybı ve MPO-ANCA +++, saptanıyor. Bunun üzerine renal parankim kalınlıkları normal olan hastaya böbrek yetmezliğinin nedenini aydınlatmak amacıyla tru-cut iğne ile kapalı böbrek biyopsisi yapılıyor. Biyopsi sonucunda ışık mikroskopik incelemede 24 glomerülün üçünde nekroz ve altı glomerülde ise sellüler ve fibrosellüler ekstrakapiller proliferasyon (yarımay) ve bazal membranlarda belirgin şekilde kalınlaşma; immünfloresan incelemede bazal membranlarda IgG membranöz granüler++, IgM: ++, mezangiyal C3c: ++ ve C4d ince granüler membranöz paternde (+) boyanma; ayrıca IgG-4 negatif boyanma saptanıyor. Serum Fosfolipaz-A2-reseptör antikoruna negatif olarak rapor ediliyor. Ayrıca kanlı balgam nedeni ile hastaya yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi de çekiliyor (Resim 1).



**Hastanın böbrek biyopsisi sonucu ve bilgisayarlı tomografi bulguları eşliğinde olası tanınız nedir?**

**Resim 1:** Hastanın yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi

**TANI:** Malignansiye ikincil membranöz glomerülonefrit ve p-anca pozitifliği ile seyreden hızlı ilerleyen glomerülonefrit

Malignite ilişkili ANCA pozitif hızlı ilerleyen glomerulonefrit vakaları nadir de olsa, olgu sunumu şeklinde literatürde bulunmaktadır. Sunulan hastamızda da akciğer tomografisinde görülen bulgular sonrası, kitleye yönelik yapılan transtorasik biyopsi ile squamöz olmayan akciğer kanseri tanısı konmuş ve hasta birincil hastalığının tedavisi amacıyla ilgili bölümlere yönlendirilmiştir. Nadir de olsa özellikle membranöz glomerülonefrit zemininde gelişmiş, hızlı ilerleyen glomerulonefrit hastalarında malignitelerin de etiyolojik bir faktör olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Özellikle serum PLA2-R antikoruna negatif olan ve böbrekte biyopsisinde immunohistokimyasal olarak IgG-4 boyanması olmayan membranöz glomerülonefritli hastalarda malignansi gibi ikincil nedenler de araştırılmalıdır.



## 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 yayımlanan kitapların tanıtımı bu bölümde yer alır. Yazarlar da bu bölümde kitaplarının değerlendirilmesi için başvurabilirler.

## YAZIM BİÇEMİ

Kısaltmalar ilk geçtiği yerde açık olarak belirtilmeli, başlıklarda kısaltma kullanılmamalıdır.

Kısaltmalar özetten sonraki bölümde bir çerçeve içinde tanımlanabilir.

İlaçların piyasa ismi yerine jenerik ismi yeğlenmelidir.

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

Gereksiz dipnotlardan kaçınılmalıdır.



Makale aşaşıdaki başlıkları içeren b6l6mlerden oluşmalıdır.

### **Başlık**

Aşaşıdaki bilgileri içerir:

1. Yazının başlığı: Kısa kapsayıcı ve anlaşılır olmalıdır.
2. Yazının daha 6nce 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.

### **6zet**

T6rke ve ingilizce 6zet, b6l6ml6 6zetlerde (araştırma yazıları) 250, b6l6ms6z 6zetlerde (g6zden geçirme, olgu sunumu) 150 kelimedenden daha uzun olmamalı ve b6l6ml6 6zetler aşaşıdaki gibi yapılandırılmalıdır:

### **Amaç (Objective)**

Yazının birincil amacı

### **Gereç ve Y6ntem (Material and method)**

Veri kaynakları, araştırma tipi, hastalar ya da çalışmaya katılanlar, g6r6şme/değerlendirmeler ve temel 6l6mler

### **Bulgular (Results)**

Ana bulgular

### **Sonuç (Conclusion)**

Doğrudan klinik uygulamalar, çıkartılacak sonuç belirtilmelidir.

Olgu sunumlarında, g6zden geçirme yazılarında 6zetlerin yapılandırması gerekmez.

### **Anahtar s6zc6kler (Key words)**

3-10 adet T6rkiye Bilim Terimleri (<http://bilimterimleri.com>)'nden seçilen anahtar kelimeler bu b6l6mde yer almalı, bu kurala titizlikle uyulmalıdır.

*Başlık ve 6zetler İngilizce ve T6rke d6zenlenmelidir.*

## **YAZININ METNİ**

Orijinal makalelerin metinleri aşaşıdaki şekilde d6zenlenmelidir:

### **Giriş**

“Giriş” diye başlık yazılmadan direkt olarak konuya geçilmelidir, giriş b6l6m6nde çalışmanın yapılmasını gerekli kılan kaynaklar ve çalışmanın amacı kısaca yazılır.

### **Gereç ve Y6ntem**

Çalışma grubuna ilişkin 6zellikler, kullanılan materyalin kaynağı ve değerlendirme y6ntemlerinin uygulama biçimleri ve g6venirliğine ilişkin kaynakların ayrıntılı betimlenmesini, deneklerin bilgilendirilmiş onayını ve deneysel çalışmalarda etik kurul

görüşünü içerir. Yöntem çalışmaların aynen yinelenebileceği düzeyde açıklama gerektirir. Kullanılan istatistiksel 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:* Pugazhennthi 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 kuruluşa:* 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 Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993.

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

## **TABLO, ŞEKİL ve RESİMLER**

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.

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, bilimsel ve etik sorumluluğunun tarafımıza ait olduğunu, diğer yazarlara ulaşılmasını halinde; tüm yazarların çalışmadan haberdar olduklarını ve diğer yazarların sorumluluklarını, makalenin birinci yazarı olarak üzerime aldığımı kabul ve beyan ederim.

Yazar adı	Orcid ID	E-posta	Tarih	İmza
1.			.../.../20...	
2.			.../.../20...	
3.			.../.../20...	
4.			.../.../20...	
5.			.../.../20...	
6.			.../.../20...	
7.			.../.../20...	
8.			.../.../20...	
9.			.../.../20...	
10.			.../.../20...	

## 2018 Yılında Yayımlanan Makaleleri Değerlendiren Hakemler Dizini/Referee Index

Derya ADIBELLİ	Ömer Faruk KARATAŞ
Ömer AKÇALI	Pembe KESKİNOĞLU
Nazlı AKSOY KALA	Teoman KILIÇ
Zekiye ALTUN	Yesim KİRAZLI
Berrin AVCI	Ahmet KOÇ
Cengiz AYDIN	Semra KOÇTÜRK
Özer BADAĞ	Tuncay KÜME
Yasemin BASKIN	Sefa KURT
Ayşe Hilal BATI	Ömer KUTLU
Serdar BAYRAK	Timur MEŞE
Tolga BİNBAY	Berna MUSAL
Ahmet Merih BİRLİK	Işıl MUTAF
Dilek BÜYÜKKAYA BESEN	Ersel ONRAT
Özlem CAN GÜRKAN	Sema OZAN
Serap CİLAĞER MICİLİ	Zeliha ÖCEK
Leyla CİNEL	Fatoş ÖNEN
İdil ÇETİN	Murat ÖRMEN
Esen DEMİR	Ayşegül ÖZERDEM
Necdet DEMİR	Aylin ÖZGEN ALPAYDIN
Senem DEMİRDEL	Hayri ÖZSAN
Murat Sait DOĞAN	Abdullah SAYINER
Nuray DUMAN	Abdurrahman ŞAHİN
Murat DURDU	Mahmut ŞAHİN
Selda ERENŞOY	Hatice ŞİMŞEK
Kemal ERGİN	Hülya ŞİRZAI
Gül ERGÖR	Yavuz Emre ŞÜKÜR
Ayşe EROL	Fatma TANELİ
Ayşe GELAL	Cahit TAŞKIRAN
Özlem GIRAY BOZKAYA	Akça TOPRAK ERGÖNEN
Türkan GÜNAY	Hülya TOSUN YILDIRIM
Sinan GÜVEN	Gamze TUNA
Ahmet Turan IŞIK	Pars TUNÇYÜREK
Oya İTİL	Nevbahar TURGAN
Şule KALKAN	Meral TÜRK
Burhan Hakan KANAT	Dursun TÜRKMEN
Cüneyt Orhan KARA	



2018 Yılı Yazar Dizini / *Author Index*DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi / *Journal of DEU Medical Faculty* 2018; 32 (1 – 3)**A-B-C-Ç-D**

- Acar B, 265  
Açıkgöz A, 99  
Açıkgöz E, 201  
Adalı Y, 201  
Ağababaoğlu İ, 173  
Ağalar C, 131  
Akarsu M, 131  
Akgün MF, 99  
Aktuğ H, 201  
Altay C, 131  
Altıparmak İH, 77  
Aslan Ö, 1  
Astarcioglu İ, 131  
Atabey N, 173  
Aydın B, 237  
Aydın R, 33  
Aydın S, 89  
Bahadır H, 89  
Baykan N, 53  
Bayraktar G, 9  
Beşli F, 77  
Beyitler İ, 65  
Biçer Yeşilay A, 77  
Bolatkale M, 191  
Bozan MB, 15  
Cecen E, 99  
Cevlik AD, 145  
Cura G, 269  
Çağlıyan E, 265  
Çakmakoglu Ş, 173  
Çalık Kocatürk D, 201  
Çay F, 157  
Çelik F, 269  
Çetin BŞ, 123  
Dal MB, 15  
Dayı A, 99  
Değirmenci AK, 145  
Demirbağ R, 77  
Demircan T, 151  
Dereli MD, 23  
Derici S, 131, 145  
Dikkaya F, 33  
Dilek B, 47, 161, 213  
Doğan F, 15  
Doruk S, 251  
Duman K, 15

**E-F-G**

Egeli T, 131

Ekmekçi Özay Ö, 265

Ekmekçi S, 227

El Ö, 47, 161, 213

Engin O, 47, 161, 213

Erbayraktar B, 111

Erdem S, 111

Erdoğan SB, 47

Ergon MC, 23

Ergün K, 111

Erkus ME, 77

Erol F, 15

Ersöz H, 173

Gelal A, 1

Girgin M, 157

Gökdeniz D, 265

Gökmen HM, 213

Günay T, 89

Güney D, 259

Güngör Albayrak E, 259

Güngören F, 77

Gürel Ç, 201

Gürel D, 173

Gürgen SG, 69

**H-I-İ-J-K-L**

Hapa O, 161

Kanat BH, 15

Kantar Y, 53

Kara B, 167

Karakaşlı A, 213

Karataş G, 161

Kars Fertelli T, 183

Keçeci S, 251

Keskinoglu P, 111

Kılınç G, 219

Kır M, 123, 151

Kıvrak E, 141

Kızıl R, 213

Kızılca Ö, 151

Kocaoğlu NM, 99

Korkut B, 99

Koyuncuoğlu M, 265

Kunt R, 59

Kurşun BB, 59

Küme T, 123



**M-N-O-Ö**

Nuriyeva G, 265  
 Olguner M, 227  
 Oltulu F, 201  
 Onur E, 69  
 Öktem G, 201  
 Öncü B, 151  
 Öncü Ş, 1  
 Özay AC, 265

Özbilgin M, 131  
 Özdemir N, 173  
 Özdül B, 201  
 Özer E, 227  
 Özkan Tuncay F, 183  
 Özkan Z, 15  
 Özkardeşler S, 131  
 Öztop İ, 173

**P-R-S-Ş**

Pekkolay H, 9  
 Pirimoğlu ZM, 9  
 Polat Y, 15  
 Reyhanioğlu DA, 167  
 Sakin Ö, 9  
 Sayın O, 69

Sözen S, 15  
 Şahin B, 269  
 Şahin B, 269  
 Şahin E, 47, 213  
 Şahin M, 259  
 Şengün İŞ, 59, 167

**T-U-Ü-V-Y-Z**

Tanrıverdi Z, 77  
 Tekmen I, 243  
 Tertemiz KC, 251  
 Tuc Yücel A, 69  
 Tuncay FÖ, 41  
 Tunç B, 23  
 Tunçok Y, 111  
 Uçku SR, 1  
 Umur N, 69  
 Uysal A, 201  
 Ünal N, 123, 151

Ünek T, 131  
 Yakar Ş, 53  
 Yavaşoğlu A, 201  
 Yıldırım G, 167  
 Yıldırım P, 47  
 Yıldırım R, 33  
 Yılmaz F, 243  
 Yılmaz N, 123  
 Yur M, 15  
 Zihni C, 151



## 2018 Yılı Konu Dizini

### A-B-C-Ç-D

Acil Servis Birimi, 53  
 Acil, 15, 16, 17, 19, 20, 53, 54, 56, 117, 145, 146, 158, 159, 191, 193, 198, 199, 237, 238, 239, 260, 261  
 Ampütasyon, 168, 170, 213, 214, 215, 216, 217  
 Amyand Herni, 145, 146, 147, 148, 149  
 Antenatal Hidronefroz, 65  
 Aort Diseksiyonu, 259, 260  
 Aorto-Enterik Fistül (AEF), 259, 260, 261, 262  
 Apandisit, 145, 146, 147, 148, 149  
 Ayak Deformiteleri, 161  
 Bazal Ganglia Hastalıkları Anestezi 141  
 Beslenme, 56, 70, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 113, 135, 137, 138, 220  
 Beyin Natriuretik Peptid (BNP), 123, 125, 126, 127, 129  
 Bilgisayarlı Tomografi, 53, 54, 56, 147, 157, 158, 254, 260, 262

### E-F-G

Elektif, 15, 16, 17, 18, 19, 20  
 Elektrokardiyografi (EKG), 54, 77, 78, 79, 81, 85, 125, 152, 153  
 Embriyonik Kök Hücre (EKH), 201, 204, 205, 208, 209  
 Endometrium Kanseri, 9, 10, 11, 12, 13  
 Epidermal Kist 265, 266, 267  
 Epitelyal Mezenkimal Geçiş (EMG), 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209  
 ERCC1 Proteini, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181  
 Fahr Sendromu, 141, 142  
 Fiziksel Aktivite, 89, 95, 100, 101, 102, 103, 106, 107, 108, 162, 170, 184

### H-I-İ

Hasta Memnuniyeti, 213  
 Hipertansiyon, 34, 35, 36, 77, 78, 79, 81, 82, 124, 169, 250  
 Hipokalsemi, 141  
 Hipoparatiroidizm, 141, 142  
 Hirschsprung Hastalığı (HH), 227, 228, 232, 233, 234  
 Hücre Soyları, 243, 244  
 İlaç, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 24, 34, 62, 69, 70, 71, 79, 80, 92, 104, 111, 113, 116, 118, 133, 142, 152, 153, 174, 221, 237, 238, 239, 240, 270  
 İlaç-İlaç Etkileşimi, 1  
 İleri Yaş, 15, 19, 20, 90, 224

## DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2018; 32 (1 - 3)

Bilişsel Durum, 183, 184, 185, 186, 187, 188  
 Blastosist, 202, 243, 244, 245, 247, 248  
 Brdu, 69, 70, 71, 72, 73, 74  
 Chromagar Candida, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29  
 C-Reaktif Protein (CRP), 60, 66, 146, 191, 192, 193, 195, 196, 197, 198, 199  
 Çocuk, 67, 70, 123, 124, 125, 126, 129, 151, 154, 204, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 248  
 Denge, 43, 44, 49, 74, 79, 99, 102, 103, 106, 108, 167, 169, 170, 216, 220, 244  
 Dijital Patoloji, 227  
 Diş Çürüğü, 219, 220, 223, 224  
 Diyabetik Periferik Nöropati, 167, 168, 169  
 Diyafragma Hernisi, 157, 158  
 Doğumsal Kalp Hastalıkları, 123, 124, 129  
 Drug-Drug Interaction, 2  
 Frontal QRS-T Açısı, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85  
 Gastrointestinal Kanama, 2, 5, 159, 259, 261  
 Gastroduodenal Arter Ligasyonu (GDA), 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138  
 Gebelik, 11, 12, 19, 79, 269, 270, 272, 273  
 Genital Tüberküloz 251, 254, 256  
 Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR), 173, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 204  
 Günlük Yaşam Aktiviteleri, 42, 43, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 214  
 Günlük Yaşam Aktiviteleri, 42, 43, 89, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 214  
 İmmunohistokimya, 69, 70, 71, 72, 173, 74, 175, 179, 180, 227, 229, 231, 232, 233, 234  
 İnfant, 65  
 İnfertilite, 12, 251, 252, 253, 255, 256  
 İnflamasyon, 62, 191, 192, 193, 198, 201, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209  
 İnklüzyon Kisti, 265, 267  
 İnme 48, 50, 59, 60, 62, 216  
 İnorganik Fosfat, 219, 220, 221, 222, 223, 224  
 İnsan, 42, 59, 101, 112, 119, 120, 193, 202, 203, 208, 237,  
 İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim, 237, 238, 239, 240

**J-K-L**

Kalkaneus, 161, 162, 163, 164  
 Kalsiyum, 7, 66, 81, 141, 142, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 233  
 Kanser, 9, 10, 11, 12, 13, 56, 100, 153, 174, 175, 201, 202, 203, 204, 208, 209  
 Karaciğer Nakli, 131, 132, 133, 137, 138  
 Karaciğeri 54, 69, 70, 71, 72, 74, 79, 131, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 152, 163, 194  
 Kardiyotrofin-1, 123, 124, 125  
 Kasık Fıtığı, 145, 146, 147  
 Kas-İskelet Ağrısı, 89  
 Ki-67, 69, 70, 71, 72, 73, 74

**M-N-O-Ö**

MAPK, 201, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209  
 Maya Mantarı İdentifikasyonu, 23  
 Metoklopramid, 69, 70  
 Mevzuat, 114, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 237, 238, 239, 240, 241  
 Mide Volvulusu, 157, 158, 159  
 Morfometri, 227, 232, 233, 234  
 Multipl Skleroz, 41, 42, 62, 43, 44  
 Myoma Uteri, 9, 11, 13  
 Nekrotizan Fasiit, 53, 54, 56

**P-R**

Parapleji, 47, 48, 49, 50  
 PCNA, 70, 71, 72, 74  
 Pelvik Dilatasyon, 65, 67  
 Peritonit, 19, 145, 270  
 Ph, 2, 5, 54, 71, 145, 194, 219, 220, 221, 222, 223, 224  
 Pnömoni Ağırlık Skoru (PAS), (3) ; 191, 193, 194, 196, 197, 198, 199  
 Polifarmasi, 1, 2  
 Postmenopoz, 9  
 Preimplantasyon, 243, 244, 245, 246, 248

**S-Ş-T**

Safra Yolu Komplikasyonu, 131, 138  
 Sağlıklı Yaşam Biçimi, 99, 100, 101, 104, 105, 108,  
 Soğutucu Giysi , 41, 42, 43, 44  
 Sol Ventrikül Hipertrofisi (SVH), 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85  
 Stres Kırıkları, 161, 162, 163, 164

Kistik Fibrozis (KF), 251, 252, 255, 256  
 Klinik Araştırma, 6, 16, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 203, 237, 238, 239, 240  
 Klinik Araştırmacı, 112, 113  
 Komplikasyon, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 50, 54, 131, 132, 133, 134, 135, 137, 138, 159, 167, 168, 169, 198, 266, 270, 271, 272, 273  
 Konstriktif Perikardit, 151, 152, 153  
 Kromojenik Besiyeri, 23, 25, 27, 29  
 Küçük-Hücreli-Olmayan Akciğer Karsinomu (KHDAK), 173, 174, 175, 177, 180, 181  
 Laparoskopik Tedavi, 157

Nörobruselloz, 59, 60, 62  
 Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), 33, 34, 35, 37, 38,  
 Omeprazol, 1, 3, 4, 5, 6, 7  
 Optik Kohorens Tomografi, 33, 35  
 Ovaryopeksi, 269, 271, 272, 273  
 Over Torsiyonu, 269, 270, 271  
 Öğrenciler, 89, 90, 91, 92, 94, 95, 96, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108

Protez, 23, 24, 213, 214, 215, 216, 217, 261  
 Proton-Pompa İnhibitörleri, 1  
 Rehabilitasyon, 47, 48, 49, 50, 170, 188, 214, 216  
 Restriktif Kardiyomiyopati (RKMP), 151, 152, 153, 154  
 Retina Sinir Lifi Kalınlığı, 33  
 Risk Faktörleri, (1.2); 3, 6, 9, 11, 12, 90, 100, 169  
 Rosachrom Candida, 23, 25, 27, 28, 29

Tıp Fakültesi Öğrencisi, 99  
 Toplumda Gelişen Pnömoni, 191, 192  
 Trombosit-Lenfosit Oranı (TLO), 191, 193, 194, 195, 197, 198, 199  
 Tükürük Akım Oranı, 219, 220, 221, 222, 224

**U-Ü-V-Y-Z**

Vaskülit, 59, 60, 62

Ventral Herni, 15, 16, 17, 18, 19, 20

Vulvar Kitle, 265, 266

Yaşam Doyumu, 185

Yaşlılık, 183, 184, 188

Yorgunluk, 41, 42, 43, 44, 70, 74, 161, 162, 163

Yürüyüş, 96, 167, 169, 170



## 2018 Subject index

Journal of DEU Medical Faculty 2018;32 (1-3)

### A-B-C-D

Activities of daily living, 90  
 Amputation, 214  
 Amyand's hernia, 145  
 Anesthesia, 141, 269  
 Antenatal hydronephrosis, 65  
 Aortic dissection, 259  
 Aorto-enteric fistula, 259  
 Appendicitis, 145  
 Balance, 100, 167  
 Basal ganglis diseases, 141  
 Bile tract complication, 132  
 Blastocyst, 243  
 Brain natriuretic peptide, 124  
 BrdU, 70  
 Calcaneus, 161  
 Calcium, 141, 220  
 Cancer, 9, 10, 174, 201, 202  
 Cardiotrophin-1, 123, 124  
 Cell lineage, 243  
 Child(ren), 123, 124, 132, 151, 219, 220

### E-F-G

Elderly, 15, 16, 183  
 Elective, 15, 16  
 Electrocardiography, 78  
 Embryonic stem cell, 202  
 Emergency, 15, 16, 145, 192  
 Emergency unit, 53  
 Endometrial neoplasms, 10  
 Epidermal cyst, 265  
 Epithelial-mesenchymal transition, 202  
 ERCC1 protein, 174

### H-I-J-K-L

Healthy lifestyle, 99, 100  
 Hirschsprung disease, 227, 228  
 Human, 174  
 Hypertension, 77, 78  
 Hypocalcemia, 141  
 Hypoparathyroidism, 141  
 Identification of yeasts, 24  
 Immunohistochemistry, 174, 227, 228  
 Inclusion cyst, 265  
 Infant, 65

CHROMagar candida, 23, 24  
 Chromogenic media, 23, 24  
 Clinical investigator, 112  
 Clinical research, 112  
 Cognitive status, 183  
 Community acquired pneumonia, 191, 192  
 Compassionate use of medicinal products, 237  
 Complications, 16, 48, 131, 132  
 Computed tomography, 53  
 Congenital heart diseases, 124  
 Constrictive pericarditis, 151  
 Cooling suit, 41  
 C-reactive protein, 192  
 Cystic fibrosis, 252  
 Daily life activities, 183  
 Diabetic peripheral neuropathy, 167  
 Diaphragmatic hernia, 157  
 Digital pathology, 228  
 Drug-drug interaction, 2

Faculty of medicine students, 99, 100  
 Fahr's syndrome, 141  
 Fatigue, 41, 161  
 Foot deformities, 161  
 Frontal QRS-T angle, 77, 78  
 Gait, 167  
 Gastric volvulus, 157  
 Gastrointestinal bleeding, 259  
 Genital tuberculosis, 252  
 Groin hernia, 145

Infertility, 251, 252  
 Inflammation, 191, 201, 202  
 Inorganic phosphate, 220  
 Ki-67, 70  
 Laparoscopic treatment, 157  
 Left ventricular hypertrophy, 77, 78  
 Life satisfaction, 183  
 Ligation of gastroduodenal artery, 131, 132  
 Liver, 69, 70, 131, 132  
 Liver transplantation, 131, 132

**M-N-O-P-Q-R**

MAPK, 201, 202  
 Medicine, 99, 100, 111, 237, 251  
 Metoclopramide, 69, 70  
 Morphometry, 228  
 Multiple sclerosis, 41  
 Musculoskeletal pain, 89, 90  
 Myoma uteri, 10  
 Necrotizing fasciitis, 53  
 Neurobrucellosis, 59  
 Non-small-cell lung carcinoma, 174  
 Nutrition, 100  
 Obstructive sleep apnea syndrome, 33, 34  
 Old age, 183  
 Omeprazole, 2  
 Optical coherence tomography, 33, 34  
 Ovarian torsion, 269  
 Ovariopexy, 269  
 Paraplegia, 47, 48  
 Patient satisfaction, 213, 214  
 PCRNA, 70

**S-T-U-V-X-Y-Z**

Saliva flow rate, 220  
 Stress fractures, 161  
 Stroke, 59  
 Students, 89, 90, 99, 100  
 Tooth decay, 219, 220  
 Vasculitis, 59  
 Ventral hernia, 15, 16  
 Vulvar mass, 265

Pelvic dilatation, 65  
 Peritonitis, 145  
 Ph, 219, 220  
 Physical activity, 100  
 Platelet-lymphocyte ratio, 191, 192  
 Pneumonia severity index, 191, 192  
 Polypharmacy, 2  
 Postmenopause, 9, 10  
 Pregnancy, 269  
 Preimplantation, 243  
 Prosthesis, 24, 213, 214  
 Proton pump inhibitors, 2  
 Real-time polymerase chain reaction, 174  
 Regulation, 237  
 Rehabilitation, 48  
 Restrictive cardiomyopathy, 151  
 Retinal nerve fiber thickness, 33, 34  
 Risk factors, 10, 219  
 Rosachrom candida, 24