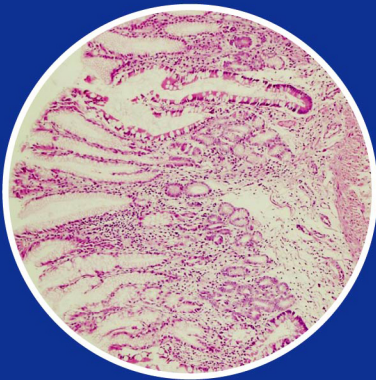
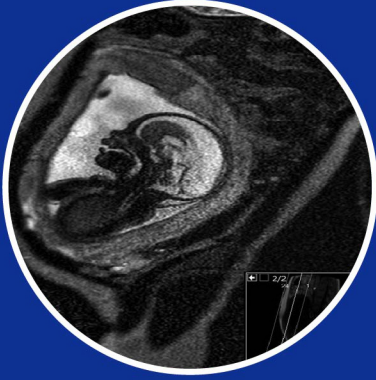




DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

- **Doğum sonrası dönemdeki annelerde depresif belirtilerle ilişkili etmenler: Toplum tabanlı kesitsel bir çalışma**
Ümran KOLUKIRIK, Hatice ŞİMŞEK, Alp ERGÖR
- **Düşük maliyetli bir fruktozamin testinin otomasyonu, laboratuvar performansı ve klinik yararlılığının değerlendirilmesi**
Tuncay KÜME ve ark.
- **Türkiye’de serbest eczanelerde antitrombotik tedavi ile ilgili sunulan farmasötik bakım hizmetlerinin değerlendirilmesi**
Elif ERTUNA, Mehmet Zuhuri ARUN
- **Manyetik rezonans görüntülemenin fetal anomalilerin tanı ve yönetimine katkısının retrospektif bir kohortta analizi**
Semir KÖSE ve ark.
- **Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi ile CD133+/CD44+ prostat kanser kök hücrelerinin iki boyutlu ve üç boyutlu ortamdaki hücresel farklılıklarının belirlenmesi**
Günnur GÜLER, Eda AÇIKGÖZ, Gülperi ÖKTEM
- **Laparoskopik sleeve gastrektomi spesmenleri histopatolojik olarak incelenmeli mi? Bir üniversite hastanesinin 246 hastadaki deneyimi**
Serhan DERİCİ, Koray ATİLA, Özgül SAĞOL
- **Cerrahi olarak tedavi edilmiş hipokampal sklerozlu hastalarda lobektomi materyallerindeki neokortikal patoloji varlığının lateralizasyona ve nöbete etkisi**
Gönül GÜVENÇ, Ceren KIZMAZOĞLU
- **Acil serviste Li-Heparinli tüp kullanımı ve yenilenen acil test panelinin troponin I sonuç verme süresi üzerine etkisi**
Yeşim GÜVENÇ DEMİRAGCI ve ark.

CİLT : 33
YIL : 2019
SAYI : 1





DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt / Volume : 33

Sayı / Issue : 1

Yıl / Year : 2019



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: Doç. Dr. Sefa KURT

Cilt: 33

Sayı: 1

Yıl: 2019

Sayfa: 1 - 107

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI

ISSN: 1300-6622

EISSN: 2602-3148

Yayın No: 09.0100.0000.000/BY.019.122.989

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 Yaygın Süreli Akademik Hakemli Dergidir.

4 ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık) yayımlanır.

Ulakbim (Dergi Park) Online Yayın Tarihi: 27.03.2019

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

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 : 17.05.2019

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 2019 yılındaki bu ilk sayısında hem temel tıp bilimleri, hem de klinik bilimlerden farklı konularda sekiz araştırma makalesi, bir olgu sunumu ve bir derleme yer almaktadır.

Bu sayımızda prostat kanseri kök hücrelerinin makromoleküler özelliklerinin incelendiği bir temel bilim araştırması dikkati çekmektedir. Tanısal klinik laboratuvar bilimleri alanında, troponin I sonuç verme süresi üzerine etkili faktörlerin ele alındığı bir araştırma yanı sıra fruktozaminin analitik performansı ve klinik yararlılığını ortaya koyan bir araştırma yer almaktadır. Tanısal radyoloji alanındaki bir araştırma makalesinde ise fetal anomalilerin tanısında manyetik rezonans görüntülemenin yeri incelenmektedir.

Klinik bilimlerde, cerrahi alanındaki araştırmalar bu sayımızda ön plandadır. Hipokampal skleroz olgularında temporal lobektomi uygulamasının ve morbid obezite olgularında laparoskopik sleeve gastrektomi uygulamasının sonuçlarını inceleyen iki araştırma makalemiz mevcuttur.

Doğum sonrası annelerde depresif belirtilerin incelendiği bir araştırma ve ülkemizde serbest eczanelerde antitrombotik tedavi ile ilgili sunulan farmasötik bakım hizmetlerinin değerlendirildiği bir araştırma toplum sağlığına yönelik araştırmalara örnek teşkil etmektedir.

İnsan genomunun yaklaşık %1-5'inden sorumlu olduğu ve protein kodlayan genlerin en azından %30'unu kontrol ettiği bilinen miRNA'ların kanser biyobelirteci olarak over kanserindeki önemine dair derlemede bu güncel konudaki literatür bilgileri sunulmaktadır.

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

Saygılarımla,

Yayın Kurulu Adına

Başeditör

Prof. Dr. Canan Çoker

İçindekiler

Araştırma Makaleleri

Doğum sonrası dönemdeki annelerde depresif belirtilerle ilişkili etmenler: Toplum tabanlı kesitsel bir çalışma

Factors Related With Depressive Symptoms among Postpartum Mothers: A Community-Based, Cross-Sectional Study

Ümran KOLUKIRIK, Hatice ŞİMŞEK, Alp ERGÖR. 1 - 8

Düşük maliyetli bir fruktozamin testinin otomasyonu, laboratuvar performansı ve klinik yararlılığının değerlendirilmesi

Automation, Evaluation the Laboratory Performance and Clinical Usefulness of a Low Cost Fructosamine Assay

Tuncay KÜME, Canan COKER, Abdurrahman ÇÖMLEKÇİ, Fırat BAYRAKTAR, Funda DOĞRUAK, Banu ÖNVURAL. 9 - 17

Türkiye’de serbest eczanelerde antitrombotik tedavi ile ilgili sunulan farmasötik bakım hizmetlerinin değerlendirilmesi

Evaluation of Pharmaceutical Care Services for Antithrombotic Therapy Provided In Community Pharmacies in Turkey

Elif ERTUNA, Mehmet Zuhuri ARUN. 19 - 32

Manyetik rezonans görüntülemenin fetal anomalilerin tanı ve yönetimine katkısının retrospektif bir kohortta analizi

A Retrospective Cohort Analysis on the Contribution of Fetal Magnetic Resonance Imaging to the Diagnosis and Management of Sonographically Detected Fetal Abnormalities

Semir KÖSE, Fatma Ceren SARIOĞLU, Dilay GÖKDENİZ, Handan GÜLERYÜZ, Sabahattin ALTUNYURT 33 - 43

Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi ile CD133+/CD44+ prostat kanser kök hücrelerinin iki boyutlu ve üç boyutlu ortamdaki hücresel farklılıklarının belirlemesi

Determination of Cellular Differences of CD133+/CD44+ Prostate Cancer Stem Cells in Two-Dimensional and Three-Dimensional Media by Fourier Transformation Infrared Spectroscopy

Günnur GÜLER, Eda AÇIKGÖZ, Gülperi ÖKTEM 45 - 56

Laparoskopik sleeve gastrektomi spesmenleri histopatolojik olarak incelenmeli mi? Bir üniversite hastanesinin 246 hastadaki deneyimi

Should Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Specimens Be Examined Histopathologically? Experience of Two Hundred Forty-Six Patients in University Hospital

Serhan DERİCİ, Koray ATİLA, Özgül SAĞOL 57 - 67

Cerrahi olarak tedavi edilmiş hipokampal sklerozlu hastalarda lobektomi materyallerindeki neokortikal patoloji varlığının lateralizasyona ve nöbete etkisi

The Effect of Neocortical Pathology on Lateralization and Seizure Outcome in Lobectomy Materials in Surgically Treated Hippocampal Sclerosis Patients

Gönül GÜVENÇ, Ceren KIZMAZOĞLU 69 – 81

Acil serviste Li-Heparinli tüp kullanımı ve yenilenen acil test panelinin troponin I sonuç verme süresi üzerine etkisi

The Effect of Neocortical Pathology on Lateralization and Seizure Outcome in Lobectomy Materials in Surgically Treated Hippocampal Sclerosis Patients

Yeşim GÜVENÇ DEMİRAĞCI, Fatma TANELİ, Ece ONUR, Zeki ARI, Beyhan CENGİZ ÖZYURT, Habib ÖZDEMİR, İsmail TAŞTAN, Cevval ULMAN 83 - 91

Derlemeler

Over Kanserinde mikro RNA'lar

Micro RNAs In Ovarian Cancer

Hüsnü Töre YAVUZSEN, Safiye AKTAŞ, Hasan Bahadır SAATLİ, Zekiye SULTAN ALTUN. 93 - 101

Olgu Sunumları

Cantrell pentalojisi: Olgu sunumu

Pentalogy of Cantrell: A Case Report

Ali Cenk ÖZAY, Özlen EMEKÇİ ÖZAY, Erkan ÇAĞLIYAN, Sabahattin ALTUNYURT 103 - 107

Yazarlara Bilgi. I – VI

Doğum sonrası dönemdeki annelerde depresif belirtilerle ilişkili etmenler: Toplum tabanlı kesitsel bir çalışma

FACTORS RELATED WITH DEPRESSIVE SYMPTOMS AMONG POSTPARTUM MOTHERS: A COMMUNITY-BASED, CROSS-SECTIONAL STUDY

Ümran KOLUKIRIK, Hatice ŞİMŞEK, Alp ERGÖR

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

ÖZ

Amaç: Çalışmanın amacı Manisa'nın bir ilçesinde doğum sonrası depresyon (DSD) belirti sıklığını ve DSD belirtisi ile ilişkili etmenleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel tipteki araştırmanın evrenini Manisa İli Alaşehir İlçesi'nde 2016 yılında canlı doğum yapan kadınlar (n=1464) oluşturmaktadır. Örnek büyüklüğü 345 olarak hesaplanmıştır. Araştırmanın bağımlı değişkeni DSD belirtisi varlığıdır ve Edinburg Postpartum Depresyon Ölçeği (EPDÖ) ile belirlenmiştir. Bağımsız değişkenler sosyoekonomik, psiko-sosyal ve doğurganlığa ilişkin etmenleri içermektedir. Veri yüz-yüze görüşme yöntemi ile toplanmış ve ki-kare, t testi ve lojistik regresyon analizi ile çözümlenmiştir.

Bulgular: Katılımcıların %24,7'sinde depresif belirti saptanmıştır. DSD belirtisi görülme riski ilkökul mezunu ve altı öğrenimi olanlarda 4,4 kat, geniş ailede yaşayanlarda 2,8 kat, depresyon öyküsü olanlarda 3,1 kat, premenstrüel sendrom öyküsü olanlarda 4,8 kat, eşinin desteği az olanlarda 2,8 kat ve hayatında ciddi stres olan kadınlarda 9,4 kat anlamlı olarak fazladır.

Sonuç: Her dört kadından birinde DSD belirtisi saptanmıştır. Öğrenim düzeyinin düşüklüğü, geniş ailede yaşama, depresyon ve premenstrüel sendrom öyküsü olması, eş desteğinin olmaması, ciddi stres varlığı DSD belirti riskini arttırmaktadır. DSD değerlendirmesi birinci basamakta doğum sonu bakım yönetim rehberinde yer almakta olup, doğum sonrası izlemlerinde EDPÖ'nün rutin uygulanması önemlidir.

Anahtar Sözcükler: doğum sonrası depresyon, risk etmeni, Edinburg Postpartum Depresyon Ölçeği

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to determine the prevalence of postpartum depression (PPD) symptoms in a district of Manisa and identifying the factors related with the PPD symptom.

Material and Method: The universe of this cross-sectional study was taken as the live-born women in Alaşehir District in Manisa in 2016. The smallest sample size was calculated as 345. Dependent variable was the existence of postpartum depression symptoms. It was evaluated with Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS). The independent variables include socioeconomic, fertility and psycho-social factors. Data were collected by face-to-face interviews and analyzed with chi-square, t test, logistic regression analysis.

Hatice ŞİMŞEK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı
35340 Balçova-İZMİR

 <https://orcid.org/0000-0001-7209-485X>

Results: Depressive symptom prevalence was 24.7%. The risk of having PPD symptoms was 2.8 times more in the large family, 4.4 times more in women who are illiterate or primary school graduates, 3.1 times more in women with a history of depression, 4.8 times more in women with a history of premenstrual syndrome, 2.8 times more women with fewer husband support, 9.4 times more in women with severe stress in their lives.

Conclusion: One in four women was determined to have PPD symptom. The low level of education, living in large family, depression story, premenstrual syndrome story, less spouse support and serious stress in life increase the risk of PPD symptoms. It is important that routine postpartum implementation of EPDS is followed.

Keywords: postpartum depression, risk factors, Edinburg Postpartum Depression Scale

Doğum sonrası depresyon (DSD) anneyi, bebeğini ve ailesini etkileyen majör sağlık sorunlarından biridir. DSD için en riskli dönemin doğumdan sonraki 6 ay olduğu belirtilmektedir (1). DSD'nin başlangıç zamanı DSM 5'te 'postpartum 4 hafta içinde' olarak belirtilirken DSM 5'te tanıma "peripartum başlangıç" eklenmiştir (2). Başlangıç zamanı ICD-10'da postpartum 6 haftadır (3). Rehberlerdeki tanımlara karşın bazı araştırmacılar da başlangıç doğum sonrası 6 ay-1 yılı kapsayan şekilde almayı önermektedirler (1, 4).

DSD sıklığı çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. DSD prevalansı, 143 çalışmayı içeren bir sistematik derlemede %0 - 60 arasında değişmektedir (5). Başka bir sistematik derlemede öz bildirim ölçekleri ile yapılan değerlendirmelerde gebelikteki depresyon ve DSD için %20 - 30'a ulaşan oranlar elde edilirken, klinik görüşme teknikleri ve tanısal ölçütler kullanıldığında bu oranın düştüğü belirtilmektedir. Aynı çalışmada, öz bildirim ölçeği ile DSD belirti prevalansı, gelişmiş ülkelerde %1,9 - 82,1 arasında, gelişmekte olan ülkelerde %5,2 - 74,0 arasında değişmektedir (6). Öyleyse sonuçlar değerlendirilirken tanı yöntemi, yapıldığı yer, kullanılan ölçeğin kesim noktası, doğum sonrası yapılış zamanları göz önünde bulundurulmalıdır.

Depresyon öyküsü, gebelikte anksiyete ya da depresyon, düşük benlik saygısı, postpartum hüznün, stresli yaşam, zayıf aile ilişkileri ve zayıf sosyal desteğin DSD gelişmesiyle güçlü ilişkili olduğu belirtilmiştir. DSD ile daha zayıf ilişkili risk etmenleri düşük sosyoekonomik durum, bekâr olmak, istenmeyen gebelik, obstetrik stres ve huzursuz bebek varlığıdır (1). Gebelik ve gebelik sonrası

dönemde depresyon gelişimine neden olabilecek etmenlerin bilinmesi, riskli gruba giren annelerin yakından izlenmesi önemlidir. Erken tanı ve tedavinin, hem anne ve bebeğin fiziksel ve psikolojik sağlığı hem de anne-bebek ilişkisi üzerindeki olumlu etkileri unutulmamalıdır (7).

Bu çalışmanın amacı Manisa'nın Alaşehir İlçesi'nde Aile Hekimliği Bilgi Sistemi'ne (AHBS) kayıtlı Mart-Mayıs 2016 tarihlerinde doğum sonrası 4 - 12 haftada olan kadınlarda DSD belirtisi prevalansını ve DSD belirtisi ile ilişkili etmenleri belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel tipteki araştırmanın evreni Manisa İli Alaşehir İlçesi'nde 2016 yılında canlı doğum yapan tüm kadınlardır. Örnek büyüklüğü, Türkiye'deki Edinburg Postpartum Depresyon Ölçeği (EPDÖ) ile yapılan çalışmalardaki DSD sıklığı (%12,5-39,7) dikkate alınarak %25 prevalans, %95 güven düzeyi, %4 mutlak hata payı ile Open Epi-info programı kullanılarak hesaplanmıştır. Evrendeki kişi sayısının bir önceki yıl ile benzer olacağı öngörülerek (n=1464) (8) en az örnek büyüklüğü 345 kişi olarak hesaplanmıştır. Veri toplama dönemi, üç aylık bir dönem olarak (Mart- Mayıs 2016) planlanmıştır.

Çalışmanın bağımlı değişkeni DSD belirtisi varlığıdır. Bağımsız değişkenler sosyodemografik, doğurganlığa ilişkin değişkenler ve sağlık ve psikososyal etmenlerdir. DSD belirtisi varlığını belirlemek için EPDÖ kullanılmıştır. EPDÖ toplum tabanlı DSD riski taramasında kullanılabilecek uygun bir araçtır. EPDÖ'nün Türkçe uyarlaması Engindeniz tarafından gerçekleştirilmiştir (9).

Veri toplama formunun ön testi Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Polikliniği'ne başvuran, 4-12 haftalık bebeği olan 4 anneye yapılmış ve son haline getirilmiştir. Veri yüz yüze görüşme yöntemi ile toplanmıştır. Veri çözümlemesi SPSS 15.0 kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı bulgular yüzde dağılımları ve ortalama±standart sapma ile sunulmuştur. Bağımsız değişkenlerle bağımlı değişken arasındaki ilişki Ki-kare Analizi, t testi ve Lojistik Regresyon Analizi ile çözümlenmiştir. DSD'yi etkileyen etmenler için Lojistik Regresyon modeli tek değişkenli çözümlemede anlamlı bulunan değişkenler, literatür bilgisi ve korele değişkenler göz önünde bulundurularak oluşturulmuştur. Modele gebelik yaşı, kadının öğrenim düzeyi, aile tipi, premenstrüel sendrom varlığı, depresyon öyküsü, evlilikten memnuniyet, bebek bakımında eş desteği ve hayatında ciddi stres varlığı ile gelir-gider algısı alınmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ kabul edilmiştir. Olasılıklar Oranı (OR) değerleri %95 güven aralığında (GA) sunulmuştur.

Etik kurul onayı Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (2016/26-28) alınmıştır. Ayrıca çalışma için Manisa İl Sağlık Müdürlüğü'nden izin alınırken, görüşmeden önce kadınlardan da sözlü onam alınmıştır.

BULGULAR

Araştırmada doğum sonrası 4-12 haftasında olan 316 kadın ile görüşülmüştür (Ulaşma oranı=%91,6). Kadınların 3'ü göç, 19'u red, 6'sı bulunamama, 1'i bebeğinin ölmesi nedeniyle çalışma dışında kalmıştır.

Araştırma grubundaki kadınlar doğum sonrası ortalama $7,9 \pm 2,9$ haftadadır. Kadınların ortalama yaşı $27,5 \pm 5,5$ 'tir (17-45). İlk evlenme yaşı ortalaması $21,4 \pm 4,0$ (14-36), ilk gebelik yaşı ortalaması $22,5 \pm 4,0$ 'tür (15-37). Kadınların tanımlayıcı bulguları Tablo I'de sunulmuştur.

Tablo I: Kadınların sosyo-ekonomik özelliklere göre dağılımı

Özellikler (n=316)	n	%	
Öğrenim durumu			
Okuryazar değil	8	2,5	
Okuryazar	8	2,5	
İlkokul	69	21,9	
Ortaokul	116	36,7	
Lise	62	19,6	
Üniversite ve üzeri	53	16,8	
Yaş grubu			
<20 yaş	9	2,8	
20-24 yaş	104	32,9	
25-29 yaş	86	27,2	
30-34 yaş	78	24,7	
35-39 yaş	36	11,4	
≥ 40 yaş	3	0,9	
Yapılan iş			
Ev kadını-çalışmıyor	269	85,1	
Memur	29	9,2	
İşçi	12	3,8	
Kendi hesabına çalışan	5	1,6	
İşveren	1	0,3	
Gelir-gider algısı			
Geliri giderinden fazla	30	9,5	
Geliri giderine denk	189	59,8	
Geliri giderinden az	97	30,7	
En uzun süre yaşanılan yer			
Kır	Köy	136	43,1
	İlçe kırsalı	30	9,5
Kent	İlçe merkezi	141	44,6
	İl merkezi	9	2,8
Aile tipi			
Çekirdek aile	241	73,3	
Geniş aile	75	23,7	

Bu doğum kadınların %39,9'unun ilk doğumudur. Bebeklerin %56,0'ı erkek, %6,9'u 2500 gram ve daha düşük

doğum ağırlıklı ve %5,3'ünün doğum haftası 37 haftanın altındadır. Bebeklerin %17,6'sında sağlık sorunu olduğu belirtilmiştir. Kadınların %13,3'ünün bu gebeliği istemediği, %44,6'sının doğum sonrası, %44,3'ünün gebelikle ilişkili sorun yaşadığı, %64,6'sının premenstrüel sendrom öyküsü olduğu saptanmıştır. Annelerin %12,0'ının daha önce depresyon tanısı, %4,1'inin DSD tanısı aldığı belirlenmiştir. Birinci derece yakınlarında depresyon öyküsü bulunma oranı %13,0'dır. DSD tanısıyla tedavi almakta olan 2 kadınla birlikte 78 kadında (%24,7) depresyon belirtisi saptanmıştır.

Tek değişkenli analizlerde ortalama yaş, gelir-gider algısı, yaşanılan yer, ortalama postpartum haftası, eşin işi, bebeğin cinsiyeti, doğum ağırlığı ve doğum haftası, bebekte sağlık sorunu varlığı, doğum sayısı, gebeliği isteme, doğumda/ gebelikte sorun yaşanması, annede kronik hastalık varlığı, sigara kullanma, bebek bakımına ilişkin algı, bebek cinsiyetinde memnuniyetle DSD arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Kadının

($p=0,001$) ve eşinin öğreniminin ($p=0,001$) düşük olması, kadının çalışmaması ($p=0,002$), geniş ailede yaşama ($p=0,005$), ortalama evlilik yaşının ($p=0,003$) ve ilk gebelik yaşının ($p=0,001$) düşük olması, premenstrüel sendrom ($p=0,003$), depresyon öyküsü ($p<0,001$), DSD öyküsü ($p=0,006$), ailede depresyon öyküsü ($p<0,001$) varlığı, evlilikten memnun olmama ($p=0,001$), kendi ailesi ($p=0,001$) ve eşinin ailesiyle sorun yaşama ($p=0,006$), eşin bebeğe bakımda desteğinin olmaması ($p=0,012$), ciddi stres varlığı ($p<0,001$) ile DSD belirtisi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Lojistik Regresyon Analizi sonuçları Tablo II'de gösterilmiştir. DSD belirtisi; ilkökul mezunu ve altı öğrenimi olan kadınlarda 4,4 kat, geniş ailede yaşayanlarda 2,8 kat, premenstrüel sendrom öyküsü olanlarda 4,8 kat, depresyon öyküsü olan kadınlarda 3,1 kat, hayatında ciddi bir stres olan kadınlarda 9,4 kat, eşinin desteği olmayanlarda 2,6 kat anlamlı olarak fazladır.

Tablo II: Sosyodemografik ve bireysel etmenlerin doğum sonrası depresyon belirtisi varlığına etkisi

Özellik (Referans grup)	DSD var			
	p	OR	%95 GA	
İlk gebelik yaşı (Sürekli)	0,292	0,95	0,85 - 1,05	
Kadının öğrenim düzeyi (lise ve üzeri)	Ortaokul mezunu	0,335	1,72	0,57 - 5,14
	İlkokul ve altı	0,008	4,45	1,48 - 13,37
Aile tipi (Çekirdek)	Geniş aile	0,014	2,76	1,23 - 6,19
Premenstrüel sendrom (Yok)	Var	0,001	4,75	1,82 - 12,40
Depresyon öyküsü (Yok)	Var	0,026	3,14	1,14 - 8,63
Evliliğinden memnuniyet (İyi)	(Orta/ kötü)	0,202	2,13	0,67 - 6,82
Hayatında ciddi stres (Yok)	Var	<0,001	9,39	3,53 - 24,96
Eş desteği (Çok)	Orta/az	0,019	2,58	1,17 - 5,70
Gelir gider algısı (Geliri giderine eşit ya da fazla)	Geliri giderinden az	0,871	1,07	0,48 - 2,38
Gebelik yaşı(sürekli), kadının öğrenim düzeyi (referans grup: lise mezunu ve üzeri öğrenim düzeyi), aile tipi (referans grup: çekirdek aile), premenstrüel sendrom varlığı (referans grup: yok), depresyon öyküsü (referans grup: yok), evlilikten memnuniyet (referans grup:iyi) eş desteği(iyi), hayatında ciddi stres varlığı (referans grup: yok) ve gelir gider algısı (referans grup: geliri giderine eşit ya da fazla)				

TARTIŞMA

Bu çalışmada, Manisa İli Alaşehir İlçesi'ndeki Aile Hekimliği Sistemine kayıtlı postpartum 4 – 12 hafta arasında olan kadınlara EPDÖ uygulanarak, DSD prevalansı ve DSD'yi etkileyen etmenler belirlenmiştir. Çalışmamızda yaklaşık her dört anneden birinde DSD belirtisi saptanmıştır. Çalışmamızda olduğu gibi EPDÖ ile kesme noktası 12 alınarak DSD prevalansı bir sistematik derlemede %2,6 - 30,5 (6), Türkiye'de yapılmış toplum tabanlı çalışmalarda %12,5 - 31,1 bulunmuştur (10 – 19). Çalışmaların farklı ölçeklerle ya da tanı yöntemleriyle yapılması sıklığı etkilemektedir. Öz bildirim ölçekleriyle yapılan çalışmalarda DSD prevalansı sonuçları belirtiyeye ilişkin olup, klinik tanı değerlidir ve tanı koymaya yardımcı araçlar ve tanısal ölçütler kullanıldığında bu oranın düştüğü bilinmektedir (1). Ayrıca DSD çalışmalarında aynı ölçek kullanılsa bile ölçüm zamanı ve ölçeğin kesme noktası sonuçları etkilemektedir.

Çalışmamızda kadının öğreniminin düşük olması, geniş ailede yaşama, premenstruel sendrom, depresyon öyküsü, hayatında ciddi stres varlığı, eş desteğinin olmaması PPD belirtisi sıklığını anlamlı olarak artırmaktadır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer olarak anne yaşı ile DSD belirtisi arasında ilişki belirtilmemiştir (12, 15, 18, 20 – 25). Çalışmalarda DSD belirtisi varlığında sosyo-demografik özelliklerin etkisinin önemsiz olduğu, sosyoekonomik durumun hafif ya da daha fazla düzeyde etkisi olduğu belirtilmektedir (26). Türkiye'de yapılan toplum tabanlı kesitsel çalışmalarda öğrenim düzeyi düşük olanlarda DSD belirtisi anlamlı olarak fazla bulunmuştur (12, 14, 15, 17, 20, 23, 25). Öğrenim düzeyi yüksekliği, sorunlarla başa çıkabilme becerisinin artması, sosyal yaşamdaki konumunun değişmesi ve sosyal desteğinin artması gibi etmenlere neden olarak DSD için koruyucu etkisi olmuş olabilir. Öğrenim düzeyinin etkili olmadığı çalışmalar da bulunmaktadır (11, 19, 21, 24, 27, 28). Türkiye'deki benzer çalışmalarda (17, 23) ve Hindistan'daki hastane tabanlı bir çalışmada düşük gelirlielerde DSD sıklığı anlamlı olarak fazla bulunmuştur (29). Çalışmamızda gelirin etkili olmamasının nedeni gelir durumunun algı sorularak öznel sonuçlar üzerinden değerlendirilmesi olabilir. Ayrıca araştırma bölgesinin tarım bölgesi olması, kişilerin düzenli

işi olmasa da toprak sahibi olma durumu gibi etmenler de sonucu etkilemiş olabilir.

Aile içi ilişkiler, eş ya da aile desteği, sosyal destek DSD varlığını etkilemektedir. Çalışmamızın sonuçlarına paralel şekilde Aydın, Erzurum ve Konya'da yapılan toplum tabanlı çalışmalarda geniş ailede yaşamak (10, 16, 21, 30); aile ilişkilerinin kötü olması (6, 10, 2, 26); sosyal destek eksikliği (6, 26, 31) DSD riskini artırmakta; bebek bakımına desteğin olması (27) DSD riskini azaltmaktadır. Geleneksel yapının müdahaleci etkisinin geniş aile içinde daha fazla hissedilmesi, desteğe gereksinim duyulan doğum sonrası dönemde aile içindeki çatışmaların etkisinin daha fazla olması bu sonucu doğurmuş olabilir.

Depresyon öyküsü ve gebelikte depresyonun olması DSD açısından orta derecede risk etmeni olarak belirtilmiştir (26). Çalışmamızda olduğu gibi pek çok çalışmada kendisinde ya da ailesinde 'daha önce depresyon tanısı'/'psikiyatrik tedavi geçmişi' olanlarda DSD belirtisi anlamlı olarak fazla bulunmuştur (11, 14, 23, 18, 28, 32). Çalışmamızda ve çalışmalarda premenstruel sendrom öyküsü de DSD açısından risk oluşturmaktadır (12, 21, 23, 33). DSD başlangıcında hormon dalgalanmalarının rolü üzerine çalışılmakla birlikte, henüz ampirik veriler bulunmaktadır (1). Çalışmamızda hayatında ciddi bir stres olan kadınlarda DSD belirtisi anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Japonya'da yapılan bir kohort araştırmasında da aynı sonuç elde edilmiştir (32). DSD'nin gebelik ve postpartum döneme özgü hormonal değişiklikler dışındaki risk etmenleri majör depresyon ile benzerdir ve DSD'yi bir majör depresyon atağı şeklinde tanımlayanlar vardır (1). Ciddi stres depresyon gibi DSD için de risk etmenidir.

Çalışmamızda olduğu gibi ilk gebelik yaşı (30), çocuk sayısı (22, 30), doğum sırasında (16, 34) ve gebelik sürecinde sağlık sorunu yaşama (18), bebeğin doğum kilosu (12, 23, 27), doğum haftası (27), bebekte sağlık sorunu olması (27) ile DSD arasında ilişki saptanmamıştır. Bu değişkenler açısından ilişki saptanan çalışmalar da bulunmaktadır (11, 12, 14, 22, 23, 32).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bir ilçede yapılmış olması nedeniyle tüm ile genellenemez. Öznel değerlendirme

ölçütlerinin kullanılması sıklığı belirleme açısından dezavantaj oluşturmuş olabilir. Ancak alanda bir tarama yöntemi olarak düşünüldüğünde bu kısıtlılık göz ardı edilebilir. Çalışmanın toplum tabanlı olarak yapılması, yaygın kullanılan EPDÖ'nün kullanılması, ulaşma oranının yüksek olması, verinin yüz-yüze görüşme yöntemi ile bir hekim tarafından toplanması çalışmanın güçlü yanlarıdır.

SONUÇ

Manisa İli Alaşehir İlçesi'nde postpartum 4 - 12 haftasında olan her dört kadından birinde DSD belirtisi belirlenmiştir. Öğrenim düzeyinin düşüklüğü, geniş ailede yaşama, depresyon ve premenstruel sendrom öyküsünün olması, eş desteğinin olmaması, ciddi sorun yaşama DSD belirtisi açısından risk oluşturmaktadır. Risk etmenlerine yönelik alınabilecek önlemler DSD'den ve DSD'nin olumsuz sonuçlarından koruyacaktır. Kız çocuklarının okula gitmesi konusunda öncelikle yasal olarak zorunlu olan eğitim-öğrenimin tamamlanması için gerekenlerin yapılması önemlidir. Temel eğitimin artması yönünde özendirme ve çeşitli yaptırımlar ile kadınların öğrenim düzeyinin artması, öğrenim düzeyi artması ile azaltılabilecek tüm sağlık sorunlarında olduğu gibi DSD için de katkı sağlayacaktır. Araştırmamızda sorgulanan ciddi stres sağlık sorunu, ekonomik nedenler ya da aile sorunlarını içermekte olup, gelir eşitsizliklerinin ve toplumsal cinsiyet eşitsizliklerinin azaltılmasına yönelik alınacak tedbirler bu stresi azaltmada toplumsal olarak yarar sağlayacaktır. Psikiyatrik hastalıkların tekrarlama riski olduğundan yakın takibi ile risk etmenlerine yönelik önlemlerin alınmasına dikkat edilebilir. DSD değerlendirmesi birinci basamakta doğum sonu bakım yönetim rehberinde yer almakta olup, doğum sonrası izlemlerinde EPDÖ'nün rutin uygulanması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. O'Hara MW, McCabe JE. Postpartum depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol.* 2013;9: 379-407.
2. DSM-5 (Mental bozuklukların tanısı ve sayımsal el kitabı-5) tanı ölçütleri: Ed: Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, 2013.
3. ICD-10- Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması: Ed: O Öztürk, B Uluğ, Türkiye Sınır ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993.
4. Sharma V, Mazmanian D. The DSM-5 peripartum specifier: prospects and pitfalls. *Arch Women's Ment Health.* 2014;17:171-173.
5. Halbreich U, Karkun S. Cross-cultural and social diversity of prevalence of postpartum depression and depressive symptoms. *J Affect Disord.* 2006;91:97e111.
6. Norhayati MN, Nik Hazlina NH, Asrenee AR, Wan Emilin WMA. Magnitude and risk factors for postpartum symptoms: a literature review. *J Affect Disord.* 2015;175:34-52.
7. Apter G, Devouche E, Gratier M. Perinatal mental health. *J Nerv Ment Dis* 2011;199:575-977.
8. TUIK. Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi. İnternet erişimi: http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1059 (Erişim tarihi:19.06.2018).
9. Engindeniz AN, Küey L, Kültür S. Edinburgh Doğum Sonrası Depresyon Ölçeği Türkçe formu geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. Bahar Sempozyumları Kitabı içinde, Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara, 1996:51-52.
10. Arslantaş H, Ergin F, Balkaya NA. Aydın il merkezinde doğum sonrası depresyon sıklığı ve ilişkili risk etmenleri. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2009;10:13-22.
11. Dindar I, Erdogan S. Screening of Turkish women for postpartum depression within the first postpartum year: the risk profile of a community sample. *Public Health Nursing* 2007;24:176-183.
12. Durukan E, İlhan MN, Bumin MA, Aycan S. Postpartum depression frequency and quality of life among a group of mothers having a child aged 2 weeks-18 months. *Medical Journal of Trakya University* 2011;28:385-393.

13. Gülseren L, Erol A, Gülseren S, Küey L, Kılıç B, Ergör G. From antepartum to postpartum: a prospective study on the prevalence of peripartum depression in a semiurban Turkish community. *J Reprod Med.* 2006;51:955-960.
14. Gümüş AB, Keskin G, Alp N, Özyar S, Karsa A. Postpartum depresyon yaygınlığı ve ilişkili değişkenler. *Yeni Sempozyum Dergisi* 2012;50:145-154.
15. Inandi T, Bugdayci R, Dundar P, Sumer H, Sasmaz T. Risk factors for depression in the first postnatal year: A Turkish study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2005;40:725-30.
16. Kirpinar İ, Gözümlü S, Pasinlioğlu T. Prospective study of postpartum depression in eastern Turkey prevalence, socio-demographic and obstetric correlates, prenatal anxiety and early awareness. *J Clin Nurs* 2010;19:422-431.
17. Nur N, Çetinkaya S, Bakır DA, Demirel Y. Sivas il merkezindeki kadınlarda postnatal depresyon prevalansı ve risk faktörleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;26:55-59.
18. Sünter A, Güz H, Canbaz S, Dünder C. Samsun il merkezinde doğum sonrası depresyonu prevalansı ve risk faktörleri. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 2006;3:26-31.
19. Ayvaz S, Hocaoğlu Ç, Tiryaki A, Ak İ. Trabzon il merkezinde doğum sonrası depresyon sıklığı ve gebelikteki ilişkili demografik risk etmenleri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2006;17:243-251.
20. Ak M. Doğum sonrası ilk altı ayda maternal depresyon sıklığı ve etkileyen faktörler. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2010;7:39-42.
21. Aydın N, Inandi T, Karabulut N. Depression and Associated Factors Among Women Within Their First Postnatal Year in Erzurum Province in Eastern Turkey. *Women Health* 2005;41:1-12.
22. Efe ŞY, Taşkın L, Eroğlu K. Postnatal depression and effecting factors in Turkey. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2009;10:14-20.
23. Inandi T, Elci OC, Ozturk A, Egri M, Polat A, Sahin TK. Risk factors for depression in postnatal first year, in eastern Turkey. *Int J Epidemiol.* 2002;31:1201-1207.
24. Tahaoğlu AE, Toğrul C, Külahçioğlu Mİ et al. Factors affecting postpartum depression in Diyarbakır. *Perinatal Journal* 2015;23:26-29.
25. Atasoy N, Bayar U, Sade H ve ark. Doğum sonrası dönemde depresif belirti düzeyini etkileyen klinik ve sosyodemografik risk etkenleri. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi* 2004;14:252-257.
26. Stewart DE, Robertson E, Dennis CL, Grace SL, Wallington T. Postpartum depression: Literature review of risk factors and interventions. *Toronto Public Health* 2003. Available from: http://wwwlive.who.int/entity/mental_health/prevention/suicide/lit_review_postpartum_depression.pdf
27. Gülnar D, Sunay D, Çaylan A. Risk factors related with postpartum depression. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi* 2010;20:141-148.
28. Mitra M, Iezzoni LI, Zhang J, Long-Bellil LM, Smeltzer SC, Barton BA. Prevalence and Risk Factors for Postpartum Depression Symptoms Among Women with Disabilities. *Matern Child Health J.* 2015;19:362-72.
29. Shivalli S, Gururaj N. Postnatal depression among rural women in South India: do socio-demographic, obstetric and pregnancy outcome have a role to play? *PLoS One* 2015;10: e0122079.
30. Özdemir S, Marakoğlu K, Çivi S. Konya İl Merkezinde Doğum Sonrası Depresyon Riski ve Etkileyen Faktörler. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2008;7:391-398.
31. Yağmur Y, Ulukoca N. Social support and postpartum depression in low-socioeconomic level postpartum women in Eastern Turkey. *Int J Public Health.* 2010;55: 543-549.

32. Tachibana Y, Koizumi T, Takehara N et al. Antenatal risk factors of postpartum depression at 20 weeks gestation in a Japanese sample: psychosocial perspectives from a cohort study in Tokyo. PLoS One. 2015;10:e01424101012.
33. Buttner MM, Mott SL, Pearlstein T, Stuart S, Zlotnick C, O'Hara MW. Examination of premenstrual symptoms as a risk factor for depression in postpartum women. Arch Women's Ment Health 2013;16:219-25.
34. Ocaktan ME, Çalışkan D, Öncü B, Özdemir O, Köse K. Bir sağlık ocağı bölgesinde doğum öncesi ve doğum sonrası depresyonun değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2006;59:151-157.

Düşük maliyetli bir fruktozamin testinin otomasyonu, laboratuvar performansı ve klinik yararlılığının değerlendirilmesi

AUTOMATION, EVALUATION THE LABORATORY PERFORMANCE AND CLINICAL USEFULLNESS OF A LOW COST FRUCTOSAMINE ASSAY

Tuncay KÜME¹, Canan ÇOKER¹, Abdurrahman ÇÖMLEKÇİ², Fırat BAYRAKTAR², Funda DOĞRUAK³, Banu ÖNVURAL¹

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

²Endokrinoloji Bilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir

³Narlidere Dinlenme ve Bakımevi, İzmir

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı düşük maliyetli bir fruktozamin ölçüm yöntemini otoanalizöre uyarlamak ve optimize etmek; daha sonra serum fruktozamin seviyesi ile uzun dönemli komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Yaşları ortalama 60 ± 20 sağlıklı kontroller ($n = 146$) ile yaşları ortalama 61 ± 11 diyabetik deneklerde ($n = 353$) serum fruktozamin ve HbA1c düzeyleri ölçüldü. Fruktozamin ölçümü için "Nitrobluetetrazolium yöntemi" otoanalizöre uyarlandı ve diformazanın yeterli çözünmesinin sağlanması ile ürik asit interferansının matematiksel düzeltilmesi yapılarak optimizasyonu sağlandı. Otomatize yönetimin gün içi ve günler arası tekrarlanabilirliği sırasıyla %0.7 ($n=20$) ve %2.5 ($n=20$) olarak saptandı.

Bulgular: Ortalama fruktozamin konsantrasyonu DM'lerde ($342 \pm 74 \mu\text{mol/L}$) kontrol grubuna ($270 \pm 47 \mu\text{mol/L}$) göre belirgin yüksekti ($p < 0.01$). Bu kesitsel çalışma, DM'un uzun dönemli komplikasyonlarıyla ilgili olmadığını gösterdi ($p > 0.05$). Bununla beraber HbA1c ile korele bulundu ($r = 0.817$, $p < 0.01$).

Sonuç: Fruktozamin testi; ucuz, otomasyona uygun ve basit bir test olması yanında, gliseminin izlenmesinde yararlı bir laboratuvar parametresidir. Fakat fruktozamin seviyesi ile uzun dönemli komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi belirlemek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Tip 2 diyabetes mellitus, diyabetik komplikasyonlar, nonenzimatik glikozilasyon, glisemik kontrol, glikozile serum proteinleri, fruktozamin.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to optimise and automate a low cost fructosamine assay and then to investigate the relationship between serum fructosamine levels and long-term complications.

Material and Method: Serum fructosamine and HbA1c were measured in non-diabetic controls ($n = 146$) with a mean age of 60 ± 20 and diabetic subjects ($n = 353$) with a mean age of 61 ± 11 . The optimization of fructosamine analysis by nitrobluetetrazolium method requires the optimal solubility of diformazan and

Tuncay KÜME

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
35340 İnciraltı-İZMİR

 <https://orcid.org/0000-0003-3440-3513>

mathematical correction of uric acid interference. The within-day imprecision and between-day imprecision of the automated method were 0.7% (n=10) and 2.5% (n=10) respectively.

Results: Mean fructosamine concentrations were significantly increased in DM ($342 \pm 74 \mu\text{mol/L}$) compared with control group ($270 \pm 47 \mu\text{mol/L}$) ($p < 0.01$). This cross-sectional study suggested that fructosamine concentration was not related to long-term complications of DM ($p > 0.05$). Yet, it is found to be highly correlated with HbA1c ($r = 0.817$, $p < 0.01$).

Conclusion: Fructosamine test may be a useful laboratory parameter for monitoring glycemia also being an inexpensive, appropriate for automation and relatively simple test. Thus prospective studies are necessary to determine the relationship between fructosamine levels and long-term complications.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, diabetic complications, nonenzymatic glycation, glycemic control, glycated serum proteins, fructosamine.

Diabetes Mellitus (DM), uzun dönemde vücudun çeşitli organ ve sistemlerinde hasarlar, fonksiyon kusurları ve yetersizliklerle seyreder. DM'nin erken teşhisi ve sıkı hiperglisemi tedavisi DM'li hastaların morbidite ve mortalitesini düşürür. (1,2). Kan şekeri ve glikozile proteinler gibi tıbbi biyokimya testleri DM tanısı ve tedavi izlemi açısından önemli bir role sahiptir. Spesifik proteinlerin nonenzimatik glikozilasyonu, yarı ömürleri boyunca maruz kaldıkları glukozun konsantrasyonu ile orantılıdır; bu nedenle DM'de glisemik durumun izlenmesinde yararlıdır. Ayrıca tedavinin etkinliğini değerlendirmek, tedavideki ayarlamaları yönlendirmek ve mümkün olan en iyi kan şekeri kontrolünü sağlamak için de kullanılırlar (3-5).

Serumdaki proteinlerinin nonenzimatik glikozilasyonunu yansıtan fruktozamin, glisemik kontrolü değerlendirmek için yararlı olan basit bir testtir ve ilk olarak 1983 yılında Johnson ve arkadaşları tarafından bildirildi (6). Daha sonraki çalışmalarda, serum fruktozamin düzeylerinin HbA1c düzeyleri ile korele olduğu bildirilmiştir (7). Fruktozamin ölçümünün HbA1c'ye kıyasla birçok avantajı vardır; teknik basitlik, düşük maliyet ve daha kısa test süresi gibi. Aynı zamanda, ortalama glukoz seviyesinin daha kısa vadeli değişimlerini yansıttığı için de avantajlıdır. Fruktozaminin, HbA1c tahminine glisemik kontrolün bir göstergesi olarak güvenilir bir alternatif olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte diyabetik bakımdaki yararlılığı ve rolü tartışmalıdır; bu nedenle

günümüzde klinisyenler tarafından daha az kullanılmaktadır. (8,9).

Bu çalışmada "Nitrobluetetrozolum (NBT) Yöntemi" ile düşük maliyetli bir fruktozamin testinin otoanalizöre uyarlanmasını gerçekleştirmeyi ve testin laboratuvar performansını değerlendirdikten sonra tip 2 DM'nin uzun dönemli komplikasyonlarla ilişkisini ortaya koyarak klinik yararlılığını değerlendirmek amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Tasarımı

Bu çalışma; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Endokrinoloji Polikliniği'nde izlenen hastalarda 9 aylık sürede gerçekleştirilecek şekilde kesitsel-gözlemsel bir araştırma olarak tasarlandı.

Olgu Seçimi ve Örnek Toplama

Çalışmaya olgu grubu olarak "American Diabet Assosiation (ADA)" kriterlerine göre T2DM tanısı alan 353 ve kontrol grubu olarak da diyabet olmayan 146 birey dahil edildi. Kontrol grubu için; Narlıdere Dinlenme ve Bakımevi sakini ve DEÜTF hastanesi çalışanı gönüllü bireylerden seçildi. Etik Kurul Onayı alındıktan sonra, çalışmaya alınacak tüm olgular çalışmadan yazılı olarak bilgilendirilerek imza ile onayları alındı. Olgu ve kontrol gruplarına ait demografik ve klinik özellikler Tablo I'de özetlenmiştir.

Tablo I: Olgu ve kontrol gruplarına ait demografik ve klinik özellikler

	Kontrol	Diyabetik
Sayı (n)	146	353
Demografik özellikler:		
Yaş (yıl)	60 ± 20	61 ± 11
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	62/ 84	126/ 227
Klinik özellikler:		
Vücut ağırlığı (kg)	69 ± 14	74 ± 11
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	25.4 ± 4.7	28.5 ± 5.0
Hastalık süresi (yıl)	-	10 ± 9
Ailesel diyabet	19 (13)	205 (58)
Sigara içme	37 (25)	49 (14)
Alkol	14 (10)	15 (4)
Egzersiz	28 (19)	85 (24)

Not: Veriler Ortalama ± SD veya Sayı (n) olarak gösterilmiştir

Kan örnekleri, gece açlığı sonrası venöz yolla vakumlu düz tüplere alındı, 30 dakika içinde santrifüj edildi, serumlar rutin testler için derhal analiz edildi ve bir porsiyon fruktozamin testi için -60 C° de analize kadar saklandı. 24 saatlik idrar örnekleri ise mikroalbumin tayini için idrar kaplarına toplandı.

Diabetik Komplikasyonlar

Tip 2 diyabetik hastalara ait makrovasküler (kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalık) ve mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) uzun süreli komplikasyonlar hasta dosyalarından elde edilen verilere göre değerlendirildi.

Nefropati üriner mikroalbuminüriyle, retinopati göz hastalıkları uzmanı tarafından yıllık yapılan fundus muayenesiyle ve nöropati klinik nörolojik muayeneyle (periferik sensorimotor nöropati) değerlendirildi; makrovasküler hastalık ise hipertansiyon, hiperkolesterolemi, kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler olayların varlığı ile belirlendi.

Laboratuvar Analizleri

Fruktozamin, nitroblue tetrazolium (NBT)'nin alkali pH'ta indirgenmesine dayanan NBT yöntemiyle ölçüldü. Phillipou ve ark. NBT reaksiyon ürününün zayıf çözünürlüğünü bildirdi (10). Daha sonra, Taş ve ark. çeşitli deterjanları deneyerek çözünürlük için en uygun koşulları

belirlediler (11). Bu çalışmada; en yüksek rengin üretildiği deterjan konsantrasyonunu bulma deneylerini takiben Boehringer Mannheim/Hitachi 912 analizöründe fruktozamin analizi optimize edildi ve uyarlandı. Fruktozamin konsantrasyonları, 525 nm'de 10 ile 15 dakika arasında ölçülen absorbans aracılığıyla hesaplandı. Daha sonra, endojen ürat interferansı için fruktozamin sonuçları düzeltildi: "fruktozamin (µmol / L) = düzeltilmemiş fruktozamin (µmol / L) - [ürat (µmol / L) × 0,817]". Otomatize yöntemin gün içi ve gün arası kesinliği, sırasıyla % 0,7 (n = 20) ve % 2,5 (n = 20) saptandı.

HbA1c, Cobas Integra 400 analizöründe Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) tarafından onaylanmış immünotürbidimetrik yöntemle ölçüldü. Gün içi ve günler arası kesinliği sırasıyla % 0,8 (n = 20) ve % 2,3 (n = 20) saptandı.

Serum glukoz, kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, albumin, total protein, ürat ve idrar mikroalbumin konsantrasyonları da Boehringer Mannheim/Hitachi 747 analizöründeki Roche Diagnostics reaktif kitleri kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel Analizler

Fruktozamin ve HbA1c arasındaki ilişki doğrusal regresyon analiziyle elde edildi. Fruktozamin ve HbA1c ile uzun vadeli komplikasyon kategorileri arasındaki farklar

Student t testi ve sign testi ile test edildi. Tüm hesaplamalar kişisel bir bilgisayarda "SPSS® for Windows" istatistik yazılımı kullanılarak yapıldı. Tüm hipotez kontrollerinde önem seviyesi $p < 0,05$ olarak alındı.

BULGULAR

Olguların Özellikleri

Ailesel diyabet varlığı, diyabetik grupta kontrol grubuna göre daha fazla idi. Ayrıca diyabetik grupta kontrol grubuna göre; sigara içme ve alkol tüketim oranları daha düşük iken, egzersiz oranları daha yüksekti. (Tablo I). Bu

muhtemelen diyabetiklerin aldığı eğitiminden kaynaklanmaktadır.

DM' de Glisemik Kontrol Belirteçi Olarak Değeri

Sağlıklı ve diyabetiklerde serum fruktozamin konsantrasyonları Tablo II'de gösterilmiştir. Ürat interferansı için matematiksel olarak düzeltilmiş ve albümin için normalize edilmiş fruktozamin konsantrasyonları diyabetlerde sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$).

Tablo II: Olgu ve kontrol gruplarına ait bazı biyokimyasal özellikler

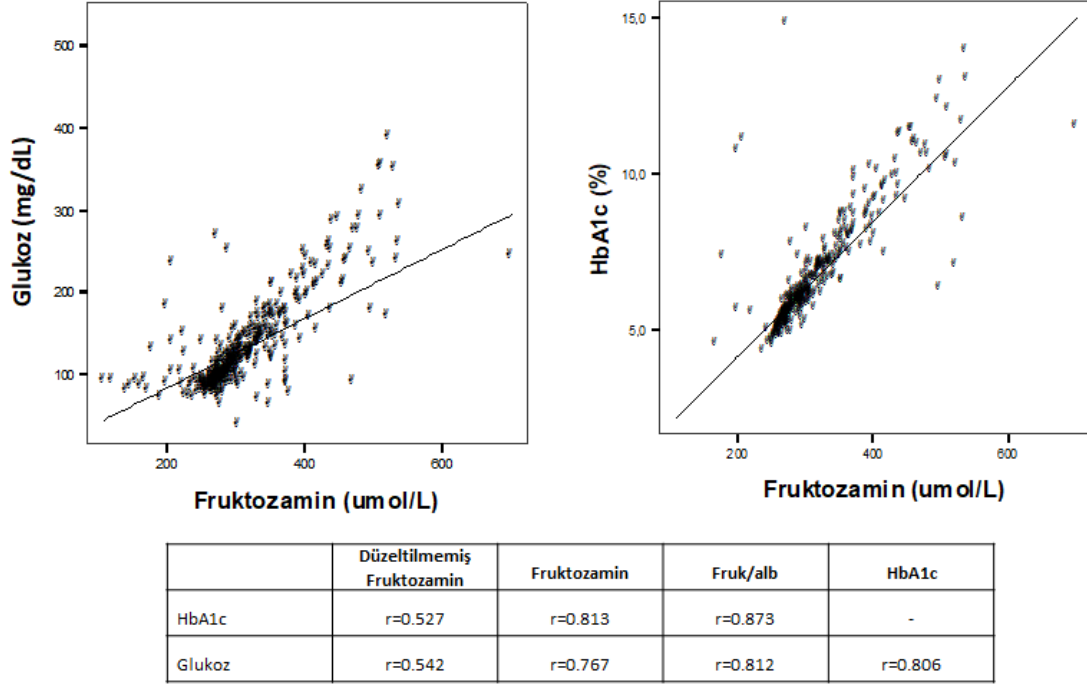
	Kontrol	Diyabetik	P değeri
Sayı (n)	146	353	
Glukoz (mg/dL)	91 ± 16	153 ± 61	<0,001
Ürat (mg/dL)	5,2 ± 1,7	5,2 ± 1,6	
Albumin (mg/dL)	4,4 ± 4	4,5 ± 4	
Düzeltilmemiş-Fruktozamin (µmol/L)	519 ± 73	590 ± 85	<0,001
Fruktozamin (µmol/L)	270 ± 48	342 ± 76	<0,001
Fruk/alb (µmol/g)	6,2 ± 1,4	7,8 ± 2,3	<0,001
HbA _{1c} (%)	5,5 ± 0,6	7,4 ± 1,9	<0,001

Not: Veriler Ortalama ± SD veya Sayı (%) olarak gösterilmiştir.

Fruktozamin, HbA_{1c} ve Glukoz Arası Uyumluluk

Fruktozamin ile HbA_{1c} konsantrasyonları ($r = 0,813$, $p < 0,001$) ve fruktozamin ile glukoz konsantrasyonları

($r=0,767$, $p < 0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (Şekil 1). Regresyon doğrusunun denklemi "HbA_{1c} = (0,021 x fruktozamin) + 0,129" and "Glukoz = (0,57 x fruktozamin) - 49,6" idi.



Şekil 1: Fruktozamin, HbA_{1c} ve glukoz konsantrasyonları arasındaki korelasyon

Uzun Dönemli Diyabetik Komplikasyonlarla İlişkisi

Komplikasyonlu diyabetiklerde; hastalık süresi, sistolik ile diastolik kan basıncı, hipertrgliseritemi, hiperkolesterolemi ile hiper LDL-kolesterolemi ve mikroalbuminüri

komplikasyonsuz diyabetiklere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Komplikasyon varlığına göre tip 2 diyabetiklerin özellikleri Tablo III'de özetlenmiştir.

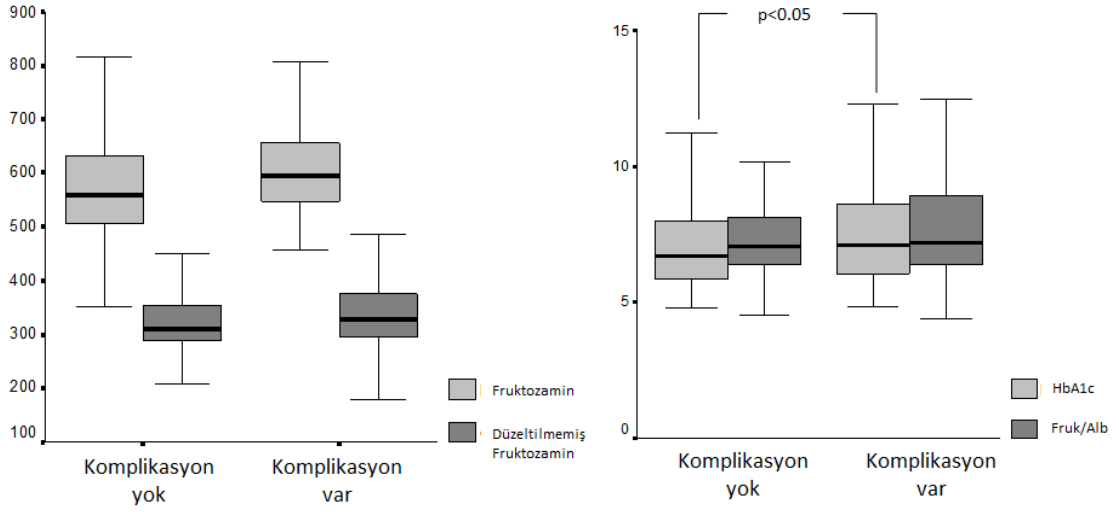
Tablo III: Komplikasyon varlığına göre tip 2 diyabetiklerin özellikleri

	Type 2 Diyabetik		P değeri
	Komplikasyon yok	Komplikasyon var	
Sayı (n)	102	251	
Hastalık süresi (yıl)	7,3 ± 6,1	10,5 ± 7,2	< 0,001
Vücut kitle indeksi (kg/ m ²)	27,8 ± 4,2	28,7 ± 5,2	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	122 ± 18	143 ± 23	<0,001
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	75 ± 9	83 ± 13	<0,001
Trigliserit (mg/dL)	142 ± 79	176 ± 151	<0,05
Kolesterol (mg/dL)	170 ± 26	200 ± 42	<0,001
HDL-kolesterol (mg/dL)	44 ± 11	47 ± 16	
LDL-kolesterol (mg/dL)	99 ± 23	121 ± 33	<0,001
İdrarda albümin atılımı (mg/24-saat)	9,0 ± 16,0	121,5 ± 501,6	0,001

Not: Veriler Ortalama ± SD veya Sayı (n) olarak gösterilmiştir.

En az bir uzun süreli komplikasyona sahip diyabetik hastaların (n=251) herhangi bir komplikasyon olmaksızın (n=102) fruktozamin, c-fruktozamin konsantrasyonları ve fruk / alb oranı ile karşılaştırılma; bu iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını gösterdi. Fakat HbA1c değerleri için, komplikasyonu olan veya olmayan diyabetikler arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fark vardı (p<0,05) (Şekil 2).

Komplikasyona göre diyabetikler değerlendirildiğinde; hastalık süresine göre kısa, orta, uzun komplikasyonlara göre sınıflandırılan gruplarda da hiçbirinin fruktozamin konsantrasyonundaki artışın anlamlı olmadığını ortaya koymuştur (p> 0,05). Fakat glukoz ve HbA1c değerleri arasında anlamlı fark vardı (p<0,05) (Tablo IV).



Şekil 2: Serum fruktozamin konsantrasyonu ile uzun dönemli komplikasyonlar arasındaki ilişki.

Tablo IV: Komplikasyon varlığına göre diyabetlilerde fruktozamin ve HbA1c konsantrasyonları

	n	Hastalık süresi (yıl)	Glukoz (mg/dL)	HbA1c (%)	Fruktozamin (µmol/L)	Fruk/alb (µmol/g)
Komplikasyonsuz diyabet	102	7,3 ± 6,1	142 ± 51	7,0 ± 1,6	329 ± 68	7,4 ± 1,6
Komplikasyonlu diyabet	251	10,5 ± 7,2*	157 ± 65*	7,5 ± 2,0*	348 ± 79	7,9 ± 2,5
Kısa süreli komplikasyonlarla diyabet (<10 yıl)	125	8,5 ± 6,8	148 ± 56	7,2 ± 1,8	340 ± 79	7,5 ± 1,9
Orta süreli komplikasyonlarda diyabet (10-15 yıl)	77	11,1 ± 7,2*	151 ± 60	7,6 ± 2,0*	348 ± 78	7,9 ± 2,0
Uzun süreli komplikasyonlarda diyabet (≥15 yıl)	49	15,6 ± 5,9*	191 ± 85*	8,2 ± 2,2*	353 75	8,0 ± 3,9

Komplikasyonlar; hastalık süresine göre kısa süreli (dislipidemi, hipertansiyon gibi), orta süreli (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık gibi) uzun süreli (nöropati, retinopati, nefropati gibi) olarak üç grupta değerlendirilmiştir.

*p<0,05

TARTIŞMA

Glisemik kontrol ve diyabetik komplikasyonlarla ilişkiyi ortaya koyan "Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)" ve "United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)" isimli iki büyük prospektif (kohort) çalışmada da kullanılan HbA1c, diabetes mellitusta glisemik kontrolün en iyi göstergesi olarak kabul edilir. Bu çalışmalar bilim dünyası tarafından kabul edilir ve tip 1 ile tip 2 diyabetiklerde terapötik strateji için kılavuz olarak kullanılırlar (1, 2). Bunlar ve daha sonra bunları destekleyen çalışmalara bağlı olarak HbA1c, ADA'nın önerdiği tam ve tedavi kriterlerine de girmiştir. Fakat fruktozamin ölçümünün, diyabetin izlenmesi ve HbA1c ile korelasyonu konusunda literatürde farklı sonuçlar içeren birçok çalışma olduğundan klinik yararlılığı tam olarak ortaya konamamıştır (11-15). Narbone ve arkadaşları, fruktozamin ve HbA1c arasındaki yüksek korelasyonun, kullanılan testlerin kalitesi ve deneklerin dikkatli seçimi ile ilişkili olduğu ileri sürmüştür (12). Bu çalışmada, daha önce bildirilmiş bazı çalışmalarla paralel sonuçlar elde edilmiş ve fruktozaminin DM'de glisemik durum için güvenilir bir belirteç olduğu ve HbA1c ile yüksek korelasyon gösterdiği bulunmuştur (3-9). Geniş bir kohort çalışmasında (AMORIS), tip 1 veya tip 2 diyabetli olgularda fruktozamin, açlık kan şekeri ve HbA1c arasında güçlü korelasyon bulunmuş ve fruktozaminin klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda hipergliseminin yararlı bir biyobelirteci olabileceği vurgulanmıştır (16).

Hiperglisemi, kan ve dokularda protein glikozilasyonu sıklıkla sıkı şekilde bağlantılıdır. Bu nedenle kandaki glukoz seviyeleri, kanda HbA1c ve fruktozamin seviyeleri ile dokulardaki "İleri Glikozilasyon Ürünleri" düzeyleri arasında yüksek korelasyon gösterir. Diyabetik uzun süreli komplikasyonlar, dokularda uzun yaşam süresi olan glikozile proteinlerin birikmesiyle gelişir ve ilerler. Bu birikim, hipergliseminin süresi ve seviyesinin bir fonksiyonudur. Bunu göstermek amacıyla, uzun dönemli komplikasyonların daha yaygın görüldüğü T2DM'li hasta grubu üzerinde bu çalışma planlandı. T2DM'deki uzun dönem komplikasyonların mevcut olmasının, hipergliseminin süresi ve seviyesine göre belirlenen glikozile protein düzeyleri ile ilişkili olduğu bu çalışmada saptandı.

ADA, fruktozamin testinin HbA1c testine eşdeğer olmadığı düşünülmektedir. Bu görüşün en önemli dayanağı, fruktozamin ölçümlerinin spesifik bir analiz metoduyla elde edilememesidir (10). NBT indirgemesine dayalı fruktozamin ölçüm yöntemi, renkli ürünlerin (diformazanın) kötü çözünmesinden, spesifik olmayan indirgeyici ajanlar ile plazmadaki üratın interferansından ve plazmadaki albümin ile toplam protein konsantrasyonlarından önemli ölçüde etkilenir. Bu çalışmada; Taş ve arkadaşlarının önerdiği reaksiyonun 10 dakikasından sonra nonspesifik indirgeyici ajanlarının tüketilmesini, deterjanlarla optimal diformazan çözündürülmesini, reaksiyonda ürat etkileşiminin matematiksel olarak düzeltilmesini ve albümin ile total protein için normalizasyonu sağlayan yöntem kullanılmıştır (10). Rodriguez ve arkadaşlarının, 20.114 hastada ölçülen fruktozamin, HbA1c ve serum proteinleri sonuçlarını inceledikleri retrospektif çalışmada fruktozaminin albümin ve total protein ile korele olduğu ve fruktozaminin albümin veya total proteine göre düzeltilmesinin HbA1c ile olan korelasyonunu arttırdığı belirlenmiştir (17). Bunun ötesinde fruktozaminin bir negatif akut faz reaktanı niteliğinde olduğu ve bu nedenle özellikle akut hastalık durumlarında ancak albümine göre düzeltilmiş fruktozaminin kullanılabilceği bildirilmiştir (18).

Bu çalışmada; fruktozamin, düzeltilmemiş-fruktozamin konsantrasyonu ve fruk / alb oranının DM'nin uzun dönem komplikasyonlarıyla ilişkili olmamasına rağmen, HbA1c konsantrasyonunun DM'in uzun dönem komplikasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu gösterildi. Bu durum, nonenzimatik glikozilasyonu etkileyen; hipergliseminin şiddeti ve süresi, dokuların glukozu geçirgenliği, protein yarı ömrü ve proteinlerdeki serbest amino grubu sayısı gibi çeşitli faktörlerle ilişkili olabilir.

Diğer taraftan; literatürde kısa, orta, uzun süreli glisemik göstergeler (sırasıyla anlık gösterge glukoz, aylık gösterge fruktozamin ve 3-aylık gösterge HbA1c) arasındaki uyumsuzluk hakkında bazı çalışmalar mevcuttur. RM Cohen ve arkadaşları; HbA1c ile fruktozamin ölçümleri arasındaki uyumsuzluğu glikozilasyon boşluğu ("glycosylation gap") olarak adlandırarak bildirmişlerdir

(8). Ayrıca McCarter ve arkadaşları ise; HbA1c ile glukoz ölçümleri arasındaki uyumsuzluğu hemoglobin glikasyon indeksi ("hemoglobin glycation index") olarak adlandırarak bildirmişlerdir (9). Bu durum hücre içi (hemoglobin için) ile hücre dışı (plazma proteinleri için) arasındaki glikozilasyon farklılığıyla açıklanmaktadır. Hemoglobin bir doku proteini olarak kanda bulunan eritrosit içinde korunur ve kandaki herhangi bir faktör doğrudan etki edemez; fruktozamin ise kandaki herhangi bir faktörün etkisine açıktır.

Fruktozamin testi, uygun analiz yöntemi ve denekler seçilirse glisemi izlemek için yararlı bir laboratuvar parametresi olarak kabul edilir. Fruktozamin ölçümü; cerrahi öncesi veya sonrası, gestasyon, glukokortikoid tedavi ve antidiyabetik tedavi değişimi gibi glisemik durumun kısa süreli izlenmesinin önem taşıdığı veya hemolitik anemiler gibi HbA1c'nin glisemik izlem için uygun olmadığı durumlarda HbA1c'ye alternatif olarak kullanılabilir. Ayrıca bu test; ortalama glukoz seviyesindeki daha kısa süreli değişimleri yansıtır, daha hızlıdır, teknik olarak yapması daha basittir ve maliyeti de HbA1c'den daha düşüktür.

Glikozile proteinlerin birikimi, dokuda belirli bir seviyeyi aştıktan sonra hücrelerin, dokuların ve organların işlevlerini etkiler. Hücre içi ve hücre dışı glikozilasyon varyasyonlarından sorumlu süreçlerin belirlenmesi, mümkün olan en iyi glukoz kontrolü ve diyabet komplikasyonlarının önlenmesi için de yeni tedavilerin geliştirilmesine yol açabilir.

SONUÇ

Bu çalışmada laboratuvar açısından; NBT yöntemiyle fruktozamin analizinde diformazan'ın optimal çözünürlüğünün sağlanmasının, ürik asid interferansının matematiksel olarak düzeltilmesinin, fruktozamin ölçümünün otomasyonu için açık ve 15.dk kadar absorbans okumaya uygun otoanalizörün ve birlikte rutinde ürik asid ile albumin ölçümünün gerekli olduğu saptandı. Klinik açıdan; fruktozamin düzeylerinin diyabetiklerde yüksek olarak saptandığı, diğer glisemi kontrol belirteçleri ile korele olduğunu ama uzun süreli komplikasyonlarla anlamlı ilişkisi olmadığı ortaya kondu. Gelecek prospektif (kohort) çalışmalar, fruktozamin düzeyleri ile uzun süreli

komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi ve bu süreçlerden sorumlu mekanizmaları belirlemede yararlı olacaktır.

Teşekkür

Bilgi paylaşımı için S. Taş'a, laboratuvar olanakları için H. Abacıoğlu'na ve poliklinik olanakları için S. Yeşil'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.*1993; 329: 977-986.
2. Irene M Stratton, Amanda I Adler, H Andrew W Neil, David R Matthews, Susan E Manley, Carole A Cull, David Hadden, Robert C Turner, and Rury R Holman. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
3. Baker JR, O'Connor JP, Metcalf PA, Lawson MR, Johnson RN. Clinical usefulness of estimation of serum fructosamine concentration as a screening test for diabetes mellitus. *Br Med J* 1983;287:863-867
4. Lim YS, Staley MJ. Measurement of plasma fructosamine evaluated for monitoring diabetes. *Clin Chem* 1985;31:731-733
5. Austin GE, Wheaton R, Nanes MS, Rubin J, Mullins RE. Usefulness of fructosamine for monitoring outpatients with diabetes. *Am J Med Sci* 1999; 318: 316-323
6. Johnson RN, Metcalf PA, Baker JR. Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic control. *Clin Chin Acta* 1983; 127: 87-95
7. Cohen RM, Holmes YR, Chenier TC, Joiner CH. Discordance between HbA1c and fructosamine: evidence for a glycosylation gap and its relation to diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2003; 26:163-7.
8. McCarter RJ, Hempe JM, Gomez R, Chalew SA. Biological variation in HbA1c predicts risk of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:1259-64.

9. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JJ, Nathan D, Peterson CM, Sacks DB. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1761-73.
10. Phillipou G, Seaborn CJ, Phillips PJ. Re-evaluation of the fructosamine reaction. *Clin Chem*. 1988;34:1561-4.
11. Tas S, Zein El Din R. Automated fructosamine assay with improved accuracy used to quantify nonenzymatic glycation of serum proteins in diabetes mellitus and chronic renal failure. *Clin Chem* 1990; 36: 1825-1830
12. Narbonne H, Renacco E, Pradel V, Portugal H, Vialettes B. Can fructosamine be a surrogate for HbA(1c) in evaluating the achievement of therapeutic goals in diabetes? *Diabetes Metab*. 2001 ;27:598-603.
13. Furuseth K, Bruusgaard D, Rutle O, Vaaler S. Fructosamine cannot replace HbA1c in the management of type 2 diabetes (NIDDM). *Scand J Prim Health Care*. 1994; 12:219-24.
14. Jerntorp P, Sundkvist G, Fex G, Jeppsson JO. Clinical utility of serum fructosamine in diabetes mellitus compared with hemoglobin A1c. *Clin Chim Acta*. 1988;175:135-42.
15. Derr R, Garrett E, Stacy GA, Saudek CD. Is HbA(1c) affected by glycemic instability? *Diabetes Care*. 2003 ;26:2728-33.
16. Malström H, Walldius G, Grill V, Jungner I, Gudbjörnsdottir S, Hammor N. Fructosamine Is a Useful Indicator of Hyperglycaemia and Glucose Control in Clinical and Epidemiological Studies – Cross-Sectional and Longitudinal Experience from the AMORIS Cohort. *PLoS One*.2014; 9: e111463.
17. Rodríguez-Segade S, Rodríguez J, Camiña F. Corrected Fructosamine improves both correlation with HbA_{1c} and diagnostic performance. *Clin Biochem* 2017; 50:110-115.
18. Garman E, Chadburn AJ, Abbas R, et al. Fructosamine: A negative acute phase reactant. *J Diabetes Sci Technol*. 2018; 12:234-235.

Türkiye’de serbest eczanelerde antitrombotik tedavi ile ilgili sunulan farmasötik bakım hizmetlerinin değerlendirilmesi

EVALUATION OF PHARMACEUTICAL CARE SERVICES FOR ANTITHROMBOTIC THERAPY PROVIDED IN COMMUNITY PHARMACIES IN TURKEY

Elif ERTUNA, Mehmet Zuhuri ARUN

Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Antitrombotik ilaçlar birçok farklı hastalığın tedavisinde kullanılan yüksek riskli ilaçlardır. Bu çalışmanın amacı, Türkiye’deki serbest eczacıların antitrombotik tedavi ile ilişkili faaliyetlerinin nitelik ve içeriğinin belirlenmesi ve serbest eczacıların antitrombotik tedavi yönetimine katkıda bulunabilecek farmasötik bakım aktivitelerine yaklaşımlarının belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Web ortamında hazırlanan kesitsel anket çalışmasına Türkiye’de 53 ilden 321 eczacı kendi kendine uygulama yöntemiyle katılmıştır. Ankette evet/hayır soruları, kapalı uçlu çoktan seçmeli sorular, yarı kapalı uçlu çoktan seçmeli sorular, 0-100 arası derecelendirme ve 5 noktalı Likert ölçeği kullanılmıştır.

Bulgular: Eczacılar verdikleri farmasötik bakım hizmetlerinin %21,84 ± 1,05’inin antitrombotik tedavi görmekte olan hastalara yönelik olduğunu bildirmiştir. Eczacıların %99,1’inin birden fazla antitrombotik ilaç hakkında bilgi verdiği belirlenmiştir. Eczacıların sadece %33,0’ü antitrombotik ilaçların kullanıldıkları tıbbi durumlar ve ilgili tedavi protokolleri ile ilgili bilgi düzeylerinin yeterli olduğunu düşündüğünü bildirmiştir. Verilen çeşitli farmasötik bakım hizmetleri ile eczacıların bilgi düzeyi arasında zayıf pozitif korelasyon bulunmaktadır. Eczacılar hastaların %82,2’sinin ilaçları/tedavileri konusunda bilgisinin yeterli olmadığını düşünmesine rağmen %85,7’si hastalara yazılı bilgilendirme materyali vermemektedir. Eczacıların farmasötik bakım hizmeti sağlarken hastalar ile ilgili faktörlerden en çok kullandığı diğer ilaçlar (%88,8), yaş (%78,8), sağlık okuryazarlığı (%72,9) ve eğitim durumunu (%71,7) dikkate aldığı belirlenmiştir. Eczacıların diğer sağlık profesyonellerinin eczacı hizmetlerine verdikleri öneme ilişkin öz değerlendirme sonucu ile olası tedavi sorunları için hekimle iletişime geçme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf pozitif korelasyon bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları Türkiye’de antitrombotik tedavi yönetiminde serbest eczacıların sundukları farmasötik bakım hizmetleri ile ilgili bir çerçeve sunmaktadır. Sonuçlar doğrultusunda serbest eczacılık hizmetlerin geliştirilmesi ülkemizde güvenli ve etkin antitrombotik ilaç kullanımının artışına katkı sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: antitrombotik tedavi, farmasötik bakım, serbest eczacılık hizmetleri

Elif ERTUNA

Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı
35040 Bornova-İZMİR

 <https://orcid.org/0000-0001-9061-146X>

ABSTRACT

Objective: Antithrombotic drugs are high risk drugs used in treatment of various conditions. The purpose of this study was to determine the nature of pharmaceutical care activities related to antithrombotic therapy management and the attitudes of community pharmacists in this area.

Material and Method: 321 pharmacists from 53 provinces of Turkey completed this cross-sectional self-administered web-based survey. The questionnaire consisted of yes/no, closed-ended multiple choice, semi-closed multiple choice, 0-100 rating and 5-point Likert scale questions.

Results: 21.84 ± 1.05% of the pharmaceutical care services provided by pharmacists were directed toward patients using antithrombotic drugs. 99.1% of pharmacists provided information on more than one antithrombotic drug. Only 33.0% of the pharmacists reported that their knowledge on antithrombotic drugs was adequate. There was a weak positive correlation between the pharmacists' level of knowledge and various pharmaceutical care services provided. Although pharmacists don't think that 82.2% of patients have enough knowledge about treatments, 85.7% don't hand out written information to patients. Other drugs (88.8%), age (78.8%), health literacy (72.9%) and education status (71.7%) were the most frequently considered factors while providing pharmaceutical care services. There was a weak positive correlation between pharmacist's perceived value for pharmacy services by other healthcare professionals and frequency of communication with physicians for possible treatment problems.

Conclusion: The results of this study provide a framework for pharmaceutical care services provided by community pharmacists in the management of antithrombotic therapy in Turkey. The improvement of community pharmacy services may contribute to the increase of safe and effective antithrombotic drug use in our country.

Keywords: antithrombotic therapy, pharmaceutical care, community pharmacy services

Antitrombotik ilaçlar; koroner arter hastalığı ve akut koroner sendromlar, atriyal fibrilasyon, venöz tromboembolizm, strok, periferik arter hastalığı ve kalp kapağı hastalıkları gibi tromboemboli ile seyreden hastalıklar ve bunların komplikasyonlarının önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır (1-3). Yıllardır standart tedavide kullanılmakta olan K vitamini antagonistleri (ör. varfarin), aspirin, heparinler ve trombosit agregasyon inhibitörleri (ör. klopidogrel) gibi ilaçlara ek olarak son yıllarda geliştirilen direkt oral antikoagülanlar (ör. dabigatran, rivaroksaban) gibi yeni ilaçlar da sıklıkla tedavide kullanılmaya başlanmıştır (1). Antitrombotik ilaçların neden olduğu majör komplikasyon kanamadır; ancak yeterli dozda kullanılmamaları da tromboembolik olaylara bağlı ölüm riskini artırır (4-6). Antitrombotikler ilaca bağlı advers etki ve hastaneye yatırılma olaylarının başlıca nedenleri arasında olduğundan, antitrombotiklerle tedavi edilen hastaların takip edilmesi önemlidir (7).

Antitrombotik ilaç kullanmakta olan hastaların hastalıkları, kullandıkları ilaçlar ve ilaç kullanım becerileri,

tedavi ile ilişkili risklerin azaltılması ve sağlıklı yaşam alışkanlıkları konularında eğitilmesi tedavi yönetiminin önemli bir bileşenidir. Kanıta dayalı antikoagülan tedavi yönetimi kılavuzunda (American College of Chest Physicians) K vitamini antagonisti kullanan hastalara sistematik ve koordine bir şekilde hasta eğitimi verilmesi, sistematik INR takibi, izlem değerlendirmeleri yapılması ve hasta ile sonuçlar konusunda iyi iletişim kurulması önerilmektedir (8). Bununla birlikte, eğitim klinisyenler açısından zaman alıcı olduğu ve hasta açısından ise bilgi yüklemesi altında ezilmelerine neden olduğu için bu hastaların eğitimi genellikle ihmal edilmektedir.

En uygun hasta eğitim stratejilerinin belirlenmesi amacıyla tıbbi literatürün tarandığı bir çalışmada, varfarin tedavi kalitesinin artırılması için eğitim içeriğinin standardize edilmesi, eğitimin hekim, hemşire ve eczacılar tarafından efektif bir şekilde verilmesi ve eğitim çıktılarının valide edilmiş ölçüm yöntemleri ile değerlendirilmesi önerilmektedir (9).

Eczacıların varfarin tedavisi yönetimine katkılarının

klirik sonuçlarının incelendiği bir meta-analiz çalışmasında, total kanama olaylarının azaldığı ve varfarin ile ilişkili diğer komplikasyonlarda azalma eğilimi olduğu bildirilmiştir (4). Rutin sağlık hizmetleri alan hastalarla karşılaştırıldığında eczacı tarafından yönetilen antikoagölan servislerinde ayakta bakım alan hastalarda antikoagölasyon kontrolünün daha iyi olduğu, kanama ve tromboembolik olay sayısının daha az olduğu ve bu hastaların sağlık hizmetlerini daha az kullandıkları bildirilmiştir (10). Benzer şekilde, eczacı tarafından yönetilen kolaboratif antikoagölasyon polikliniklerinde yapılan rivaroksaban tedavisi takibinin birinci basamak sağlık hizmetlerinde yapılanlar kadar güvenli olduğu bildirilmiştir (11). Locke ve ark., antikoagölan tedavileri eczacılar tarafından yönetilen hastaların rutin tedavi alan hastalara kıyasla daha az hastaneye yatırılmayı gerektiren advers olay yaşadığını bildirmiştir (5). Aynı çalışmada, hastaneye yatması gereken hasta sayısının da tedavisi eczacı tarafından yönetilen grupta daha az olduğu ve bu nedenle hasta maliyetlerinin azaldığına da dikkat çekilmiştir.

Varfarin ile karşılaştırıldığında yeni antikoagölan ilaçların, etkilerinin hızla başlaması/bitmesi, ilaç etkileşmelerinin az olması ve düzenli takip gereksinimi bulunmaması gibi birçok avantajları bulunur (1). Bununla birlikte, varfarin kullanan hastaların tedaviye uyumu INR takibi ile belirlenebilmektedir, ancak diğer antikoagölanlar için sadece hasta tarafından bildirilen uyum ile değerlendirme yapılabilmektedir (2, 12). Bu nedenle, yeni ilaçları kullanan hastaların izlenmesi ve eğitilmesi önemlidir (2). Belçika’da serbest eczanelerde yapılan bir çalışmada, antitrombotik ilaçların sıklıkla ilaç ile ilgili problemlere neden olduğu ve serbest eczacıların bu problemleri belirlemek, değerlendirmek ve çözmekte önemli rol üstlendikleri bildirilmiştir (7).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada varfarin kullanan hastaların acil servise başvuruları incelenmiştir. Bu çalışmada hastaların %59’unun varfarin ile etkileştiği kanıtlanmış olan ajanları kullandığı, hastaların %86,7’sinin varfarin doz ayarı için, düzenli aralıklarla kontrollere geldiğini bildirmesine karşın, düzenli geldiğini ileten bu hastalardan %23,1’inin bir aydan daha nadir aralıklarla kontrole geldiği, hastaların %56,6’sının şikayet

gelişmesinden üzerinden 12 saat geçtikten sonra acile başvurduğu saptanmıştır (13). Bu bulgular ülkemizde hekim ve eczacıların ilaç etkileşmeleri konusunda dikkatli olmaları gerektiğine ve tedavi yönetiminde hasta eğitiminin iyileştirilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Eczacılık hizmetlerinin niteliği bütün dünyada olduğu gibi Türkiye’de de değişmeye devam etmektedir ve Türkiye’de serbest eczanelerde sunulan eczacılık hizmetlerinin kapsamı farmasötik bakım ve klinik eczacılık hizmetlerini de yoğun olarak içerecek şekilde gelişmektedir. Bununla birlikte, Türkiye için görece yeni olan farmasötik bakım kavramına ilişkin kayıtlı rutin programlar bulunmamaktadır (14). Türkiye’de yapılan bir çalışmada iyi eczacılık uygulamaları açısından araştırmanın yapıldığı bölgedeki serbest eczanelerde yapılan eczacılık uygulamalarının yetersiz olduğu bildirilmiştir (15). Dünya çapında, eczacıların antitrombotik tedavi yönetiminde tedavi sonuçları üzerindeki olumlu etkileri görüldüğünden bu alandaki rolleri giderek artmaktadır. Bununla birlikte, bildiğimiz kadarıyla Türkiye’de eczacıların antitrombotik tedavi yönetimine yaklaşımları ve katkıları araştırılmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada, Türkiye’deki serbest eczacıların antitrombotik tedavi ile ilişkili faaliyetlerinin nitelik ve içeriğinin belirlenmesi ve serbest eczacıların antitrombotik tedavi yönetimine katkıda bulunabilecek farmasötik bakım aktivitelerine yaklaşımlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu kesitsel anket çalışması web ortamında hazırlanmış (SurveyMonkey; <http://www.surveymonkey.com>) ve serbest eczacılara Aralık 2017 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında elektronik ortamda çalışma anketi gönderilmiştir. Eczacılara uygulanmadan önce anketin denenmesi amacı ile herhangi bir ön test yapılmamıştır. Çalışmaya katılan eczacılara 24 zorunlu ve 1 koşullu-opsiyonel olmak üzere toplam 25 soru sorulmuştur. Anketin tamamlanma süresi ortalama olarak 8 dakika olarak bulunmuştur. Ankette evet/hayır soruları, kapalı uçlu çoktan seçmeli sorular, yarı kapalı uçlu çoktan seçmeli sorular, 0-100 arası derecelendirme ve 5 noktalı Likert ölçeği (Hiçbir zaman ile her zaman arasında veya kesinlikle katılmıyorum ile kesinlikle katılıyorum arasında

değişen) kullanılmıştır. Toplanan bilgiler arasında demografik bilgiler, hasta bilgilendirme ve farmasötik bakım aktiviteleri, serbest eczacıların antitrombotik tedavi yönetimine ilişkin algı ve yaklaşımları bulunmaktadır.

Elektronik ortamda hazırlanan anketin linki çeşitli bölge eczacı odalarının web siteleri, eczacı dernek ve grupları aracılığı ile gönderilmiştir. Linkin gönderildiği eczacılar çalışmaya katılmayı reddetme konusunda özgür bırakılmıştır. Araştırma etiğine ilişkin gizlilik, çalışmaya katılma veya katılmama özgürlüğü, anketin herhangi bir aşamasında çalışmayı bırakma özgürlüğü ve anonimlik gibi ilkelere uyulmuştur. Örneklem sayısı Toklu (15) ve Papastergiou'nun (2) çalışmalarından elde ettiği sonuçlar göz önüne alınarak 0.05 örnekleme hatasına göre hesaplanmıştır. 321 eczacı kendi kendine uygulama yoluyla anketi doldurulmuştur.

İstatistik

Veriler surveymonkey yönetim panelinden excel dosyası olarak alınmıştır. Nominal ve ordinal data frekans ve yüzde değer olarak özetlenmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 25.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Sorulara verilen yanıtlar arasında korelasyonun değerlendirilmesinde Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. Çalışmada $P \leq 0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Yanıt Verenlerin Özellikleri

Çalışmaya Türkiye'de 53 ilden 321 eczacı katılmıştır.

Çalışmaya katılan eczacıların %57,6'sı kadın (n=185), %42,4'ü erkektir (n=136). Katılımcıların yaş ortalaması $36,60 \pm 0,51$ 'dir. Çalışmaya katılan eczacıların eczanelerinin %62,6'sı merkez ilçede, %31,8'i ilçede ve %5,6'sı kasaba, belde veya köydedir (sırasıyla n=201, 102 ve 18). Eczacılar eczanelerinin konumlarını şu şekilde tanımlamıştır: %26,8'i semt eczanesi, %46,4'ü Aile Sağlığı Merkezi yakını semt eczanesi, %20,9'u hastane yakını, %3,7'si özel dal merkezi ve benzeri sağlık merkezi yakını, %1,9'u Alışveriş merkezi içinde veya yakınında. Çalışmaya katılan eczacıların büyük çoğunluğu (%86,3; n=277) eczanelerinde tek eczacı çalıştığını belirtmiştir.

Antitrombotik tedaviler hakkında bilgi düzeyleri ve yararlanılan kaynaklar

Ankete katılan eczacıların gerek kendilerinin gerekse hastaların ilaçlar/tedavileri konusundaki bilgi düzeylerini değerlendirmeleri istenmiştir. Eczacıların büyük çoğunluğu (%82,2; n=264) hastaların ilaçları/tedavileri konusundaki bilgi düzeylerinin yetersiz olduğunu düşündüklerini bildirmişlerdir (Tablo I). Kendi kendine yaptıkları değerlendirme sonucunda eczacıların sadece %33,0'ü (n=106) antitrombotik ilaçların kullandıkları tıbbi durumlar ve ilgili tedavi protokolleri ile ilgili bilgi düzeylerinin yeterli olduğunu düşündüğünü bildirmiştir (Tablo I). Farmasötik bakım hizmeti sağlarken eczacılar en çok Türkçe elektronik bilgi kaynaklarından (%92,2; n=296) ve ilaçların kullanma talimatı ve kısa ürün bilgilerinden (%73,8; n=237) yararlandıklarını belirtmiştir (Tablo I).

Tablo I: Antitrombotik tedaviler hakkında bilgi düzeyinin değerlendirilmesi ve farmasötik bakım hizmetinde yararlanan kaynaklar

	Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Kesinlikle katılıyorum
<i>Hasta bilgi düzeyi yeterli</i>	106 (%33)	158 (%49,2)	37 (%11,5)	17 (%5,5)	3 (%0,9)
<i>Eczacı bilgi düzeyi yeterli</i>	28 (%8,7)	64 (%19,9)	123 (%38,3)	100 (%31,2)	6 (1,9)
Farmasötik Bakım hizmetinde yararlanan bilgi kaynakları					
Türkçe elektronik bilgi kaynakları					296 (%92,2)
İlacın kullanma talimatı ve kısa ürün bilgisi					234 (%72,9)
Referans kitaplar					66 (%20,6)
Tıbbi ürün tanıtım elemanları tarafından sağlanan dokümanlar					62 (%19,3)
İngilizce kanıta dayalı tıp veri tabanları					29 (%9)
Diğer (internet arama motorları, meslek içi eğitim notları, eczacılar arası bilgi paylaşımı)					9 (%2,8)

Eczacıların Farmasötik Bakım Hizmeti Verme Nedenleri, Hizmetin Niteliği ve İçeriği

Eczacıardan antitrombotik tedavi görmekte olan hastalara verdikleri ilaç bilgi danışmanlığı ve farmasötik bakım hizmetlerinin toplam verdikleri farmasötik bakım hizmetleri içindeki oranını 0-100 arası derecelendirme yöntemi kullanarak değerlendirmeleri istenmiştir. Eczacılar antitrombotik tedaviye yönelik hizmet oranlarının $21,84 \pm 1,05$ olduğunu bildirmiştir, ancak çalışma kapsamında eczacıların hizmet verdikleri diğer konuların neler olduğu saptanmamıştır.

Eczacıların %85,7'si (n=275) antitrombotik tedavi gören hastalarına kullanma talimatı haricinde yazılı bilgilendirme materyali vermediklerini bildirmiştir. Ayrıca, yazılı materyal vermeyen eczacıların %38'i (n=122) başka sağlık kurumlarında da bilgilendirme materyali verilmediğini, % 44,2'si (n=142) ise herhangi bir yazılı materyal sağlanıp sağlanmadığı konusunda bilgisi olmadığını bildirmiştir.

Eczacıların antitrombotik tedavi gören hastalarına farmasötik bakım hizmeti verme nedenleri sorulmuştur. Eczacıların büyük çoğunluğu (%96; n= 308) birden fazla neden olduğunu belirtmiştir, Eczacıların ankette seçtikleri farmasötik bakım hizmeti verme nedeni sıklığı değerlendirildiğinde medyana 4 olarak bulunmuştur. Yanıtlar incelendiğinde en sık karşılaşılan hizmet verme nedenlerinin %73,5 ile antitrombotik tedaviye ilk kez

başlanacak olması ve %69,8 ile hastayı kanama riski konusunda uyarma ve bilgilendirme olduğu saptanmıştır. Tablo II'de farmasötik bakım hizmeti verme nedenlerinin tam listesi bulunmaktadır.

Tablo II: Eczacıların antitrombotik tedavi gören hastalara farmasötik bakım hizmeti verme nedenleri

Neden	Eczacı sayısı n (%)
Antitrombotik tedaviye ilk defa başlanacak olması	236 (%73,5)
Hastayı artan kanama riski konusunda uyarma/kanama belirtileri konusunda bilgilendirme	224 (%69,8)
Hastanın tedavisine eklenen veya değiştirilen ilaçların olası ilaç etkileşmelerinin değerlendirilmesi	159 (%49,5)
Antitrombotik tedavide doz/ilâç değişikliği	150 (%46,7)
Sağlık Uygulama Tebliği ödeme koşulları, farmakoekonomi	147 (%45,8)
Antitrombotik tedavi gören hastanın kullandığı/kullanmak istediği reçetesiz/bitkisel ilâç hakkında bilgi talep etmesi	146 (%45,5)
Kanama olayı/belirtisi ile karşılaşılmaması	126 (%39,3)
Antitrombotik tedavi gören hastanın uyunc problemleri	121 (%37,7)
İlâca erişim problemleri	95 (%29,6)
İlâca bağlı kanama dışındaki diğer advers etkiler	57 (%17,8)

Eczacıların büyük çoğunluğu (%99,1; n=318) birden fazla antitrombotik ilâç veya ilâç grubu hakkında farmasötik bakım hizmeti verdiklerini belirtmiştir. Eczacıların medyan 6 antitrombotik ilâç veya ilâç grubuna yönelik farmasötik bakım hizmeti verdiği hesaplanmıştır. Varfarin, aspirin, ADP reseptör antagonistleri, faktör Xa inhibitörleri ve düşük molekül ağırlıklı heparinler ve direkt trombin inhibitörleri hizmet verilen başlıca ilâç gruplarıdır (Tablo III). Eczacıların hakkında farmasötik bakım hizmeti verdikleri ilâçlar ve ilâç grupları Tablo III'te listelenmiştir.

Tablo III: Eczacıların hakkında farmasötik bakım hizmeti verdikleri ilâçlar veya ilâç grupları

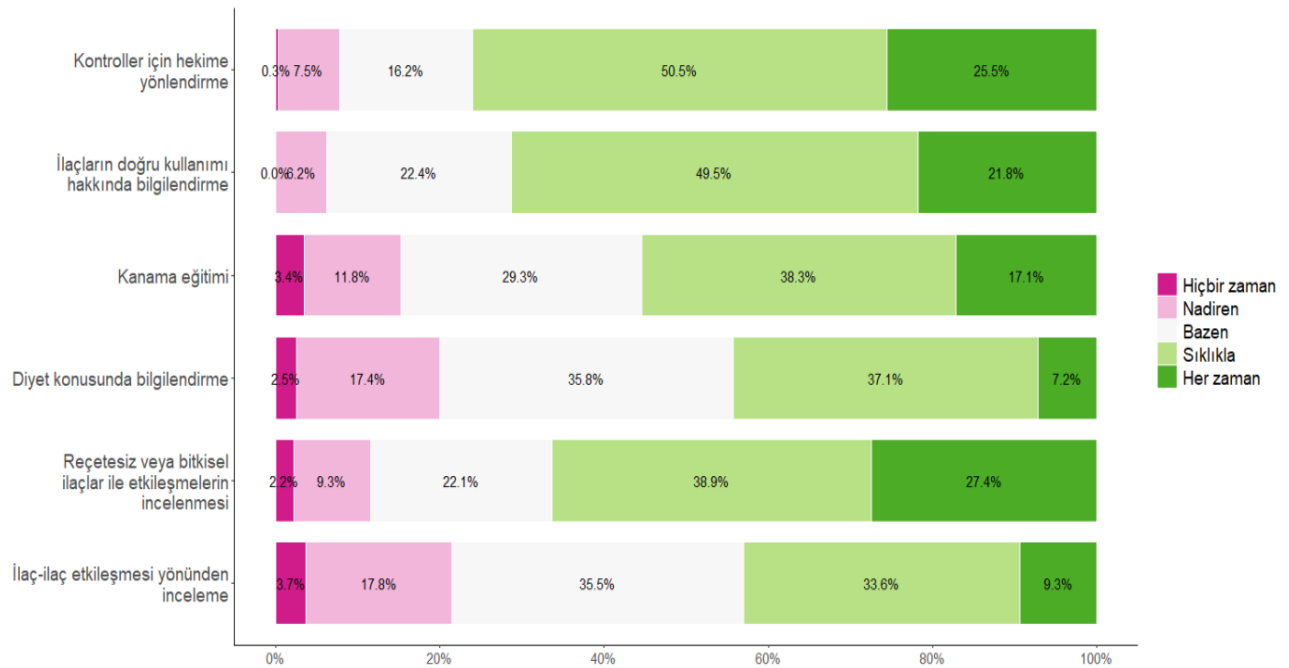
İlaçlar veya ilâç grupları	Eczacı sayısı n (%)
Varfarin sodyum	305 (%95,0)
Düşük doz aspirin	281 (%87,5)
ADP Reseptör Antagonistleri	251 (%78,2)
Faktör Xa inhibitörleri	229 (%71,3)
Düşük molekül ağırlıklı heparinler	223 (%69,5)
Direkt trombin inhibitörleri	186 (%57,9)
Trombosit agregasyon inhibitörleri (asetilsalisik asit hariç)	124 (%38,6)
Heparin	35 (%10,9)
Antitrombotik enzimler	9 (%2,8)
Trombosit glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri	8 (%2,5)
Hiçbiri	1 (%0,3)

Antitrombotik tedavi gören hastalara farmasötik bakım hizmeti sağlanırken eczacılar tarafından dikkate alınan faktörlerin başında hastanın kullandığı diğer ilâçlar (%88,8), hastanın yaşı (%78,8), hastanın sağlık okuryazarlığı (%72,9) ve hastanın eğitim durumu (%71,7) gelmektedir. Tablo IV'te eczacılar tarafından dikkate alınan faktörlerin tamamı listelenmiştir.

Tablo IV: Antitrombotik tedavi gören hastalara farmasötik bakım hizmeti sağlanırken eczacılar tarafından dikkate alınan faktörler

Hasta ile ilgili faktörler	Eczacı sayısı n (%)
Hastanın kullandığı diğer ilaçlar	285 (%88,8)
Hastanın yaşı	253 (%78,8)
Hastanın sağlık okuryazarlığı	234 (%72,9)
Hastanın eğitim durumu	230 (%71,7)
Hastanın en az 2 kronik rahatsızlığının olması	140 (%43,6)
Hastanın sosyoekonomik durumu	121 (%37,7)
Hastanın kullandığı ilaç sayısının 4’ten fazla olması	120 (%37,4)
Hastanın yakın zamanda uzun süre hastanede yatmış olması veya hastaneden taburcu olduktan sonra tekrar hastaneye yatırılması	95 (%29,6)
Diğer	
Hasta yakını veya bakıcısının bilgisi	2 (%0,6)
Yok	1 (%0,3)

Eczacıların çeşitli konularda farmasötik bakım hizmeti verme sıklıkları Şekil 1’de verilmiştir. Bu hizmetler sırasıyla şu şekildedir: Gereken durumlarda hastaları kontrol muayenesi veya laboratuvar tetkiki için hekime yönlendirme sıklığı, hastalara antitrombotik ilaçların doğru kullanımı konusunda bilgi verme sıklığı, hastalara kaza ve yaralanmaların önlenmesi, uygun kişisel bakım, uygun spor faaliyetleri gibi kanama riskini azaltmak için alınabilecek önlemler konusunda hastaları bilgilendirme sıklığı, besin-ilaç etkileşmesi sık görülebilecek ilaçları kullanan hastalara diyetleri konusunda bilgi verme sıklığı, hastanın reçetesiz ilaç ve/veya bitkisel ürün talep ettiği durumlarda ilaç etkileşmeleri ve/veya tedavi sonuçlarının değişmesi bakımından tedaviyi değerlendirme sıklığı ve hastaların tedavisine ilaç eklendiğinde veya ilaç dozu değiştirildiğinde güncel reçeteyi ilaç etkileşmeleri yönünden inceleme sıklığı.



Şekil 1: Eczacıların farmasötik bakım hizmeti verme sıklıkları (n=321)

Eczacıların kendi kendilerine bildirdikleri bilgi düzeyi ile verdikleri bazı farmasötik bakım hizmetlerinin verilme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf pozitif korelasyon bulunmuştur (Tablo V).

Tablo V. Spearman korelasyon testi sonuçları.

	Korelasyon katsayısı	P değeri
A ile B	0,292	0,000
A ile C	0,230	0,000
A ile D	0,251	0,000
A ile E	0,209	0,000
A ile F	0,225	0,000
G ile H	0,254	0,000

A: Eczacıların antitrombotik ilaçlar kullandıkları tıbbi durumlar ile ilgili bilgi düzeyleri konusunda öz değerlendirmeleri
B: Hastaları ilaçların doğru kullanımları konusunda bilgilendirme sıklığı
C: Besin-ilaç etkileşmesi sık görülebilen ilaçları kullanan hastaları diyetleri konusunda bilgilendirme sıklığı
D: Hastaları kanama riskini azaltmak için alınabilecek önlemler konusunda bilgilendirme sıklığı
E: Hasta reçetesiz/bitkisel ilaç talep ettiğinde tedaviyi ilaç etkileşmeleri yönünden inceleme sıklığı
F: Hastaların tedavisine ilaç eklendiğinde ve/veya ilaç dozu değiştirildiğinde reçeteyi ilaç etkileşmeleri yönünden inceleme sıklığı
G: Hekim ve diğer sağlık profesyonellerinin eczacılık hizmetine verdiği önem konusunda eczacıların öz değerlendirmeleri
H: Hastanın tedavisinde meydana gelebilecek olası bir problem ile ilgili olarak hekim ile iletişime geçme sıklığı

Diğer sağlık profesyonelleri ile ilişkiler ve eczacıların hizmetlerine yönelik değer algısı

Antitrombotik ilaçlarla tedavi gören hastaların

tedavisinde hekim, hemşire, eczacı ve hastanın yakın işbirliğinin gerekliliği konusunda eczacıların görüşleri sorgulanmıştır. Eczacıların büyük çoğunluğu (%96,3; n=309) antitrombotik tedavi yönetiminde yakın işbirliğinin gerekli olduğunu belirtmiştir.

Hastanın tedavisinde meydana gelebilecek ilaç etkileşmesi olasılığı gibi olası bir problemle ilgili olarak eczacıların %15,9'u her zaman, %26,5'i sıklıkla, %27,7'si bazen, %21,8'i nadiren ve %8,1'i hiçbir zaman hekim ile iletişime geçtiğini belirtmiştir (sırasıyla, n=51, 85, 89, 70 ve 26).

Eczacıların verdikleri hizmetlerin hekim ve diğer sağlık profesyonelleri tarafından ne kadar önemsendiğini değerlendirmeleri istenmiştir. Ankete katılan eczacıların sadece %28,1'i (n=90) verdikleri hizmetlerin hekim ve diğer sağlık profesyonelleri tarafından önemsendiğini düşündüğünü bildirmiştir. Bu öz değerlendirme sonucu ile hekimle iletişime geçme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf pozitif korelasyon bulunmuştur (Tablo V).

Eczacılara antitrombotik tedavi konusunda verdikleri farmasötik bakım hizmetlerinin tedavi sonuçlarına ne düzeyde katkı verdiğini düşündükleri sorulmuştur. Eczacılar tedavi sonuçlarına katkılarının 100 üzerinden $57,98 \pm 1,34$ düzeyinde olduğunu düşündüklerini belirtmiştir.

TARTIŞMA

Serbest eczaneler; hastalarla sık aralıklarla ve kolayca iletişim kurulabilen, reçete bilgileri ve ilaçların yeniden yazdırılması gereken zamanlara anında erişim olması nedeniyle hatırlatma yapılabilen ve hastaların gerektiğinde randevusuz bir şekilde eğitim, tedaviye uyum gibi konularla ilgili destek alabildikleri yerler olmaları nedeniyle sağlık sisteminde benzersiz bir yere sahiptir. Bununla birlikte, Türkiye'de serbest eczanelerde birçok kronik hastalık ve ilaçla ilgili informal biçimde sunulmakta olan farmasötik bakım hizmetlerinin niteliği, içeriği ve sunum şekline ilişkin çok sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmada, Türkiye'deki serbest eczacıların yüksek riskli ilaçlar olan antitrombotik ilaçlarla tedaviye katkılarının ve tedavi ile ilişkili farmasötik bakım aktivitelerine yaklaşımlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Kardiyovasküler ilaçlarla tedavi gören hastalarda tedaviye uyumsuzluk büyük bir toplumsal sağlık problemidir. Tedaviye uyumun artırılması, advers olayların azaltılması ile ilişkili çeşitli araştırmalarda yapılan girişimlerin şu başlıklar altında toplanabileceği bildirilmiştir; (1) hastalara hastalıkları ve tedavileri hakkında bilgi ve eğitim sağlanması, (2) hastaların tedavi yönetimi ile ilişkili kararlara katılmalarını teşvik etme, (3) ilaç kullanımı ile ilişkili becerilerin öğretilmesi, (4) sağlıklı yaşam veya sağlığın iyileştirilmesine yönelik davranış değişikliklerinin teşvik edilmesi, (5) hastaların tedavilerini kendi kendilerine yönetme desteğinin sağlanması, (6) tedavinin neden olduğu advers olayların ve hastalık komplikasyonlarının önlenmesi veya yönetilmesini kapsayan risk ve zararların en aza indirgenmesine yönelik stratejiler ve (7) sağlık hizmetlerinin sunum kalitesinin iyileştirilmesi ve hizmete erişim konusundaki engellerin ortadan kaldırılmasına yönelik stratejiler (16). Bu alanlarda hastalara hizmet veren eczacıların çeşitli kronik hastalıklarda tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi, hastaların tedaviye uyumlarının artırılması ve kanıta dayalı kılavuzlara uygun tedavi uygulanması konularında önemli rol aldıkları kanıtlanmıştır (11, 17, 18).

Eczacıların antitrombotik tedaviye katkılarının incelendiği bir meta analizde, diğer tedavi yönetim modelleri ile karşılaştırıldığında tedavi yönetimine eczacıların katıldığı gruplarda total kanama olaylarının, minör kanama olaylarının, tromboz olaylarının anlamlı bir şekilde azaldığı bildirilmiştir (3). Bir diğer meta analizde de benzer şekilde varfarin tedavi yönetimine eczacıların destek verdiği gruplarda total kanama olaylarının azaldığı, ancak varfarin ile ilişkili diğer komplikasyonlarda sadece istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma eğilimi olduğu gösterilmiştir (4). Zhou ve ark. tarafından yapılan meta analizde ise diğerlerinden farklı olarak eczacıların varfarin tedavi yönetimindeki katkılarının antikoagülasyon kontrolü, güvenilirlik açısından kesin olmadığı; bununla birlikte tedavi yönetimine eczacıların katılmasının hasta memnuniyetini artırdığı bildirilmiştir (19). İngiltere (20) ve Yeni Zelanda’da (21) yapılan araştırmalarda standart tedavi ile karşılaştırıldığında antikoagülen tedavi yönetimine serbest eczanelerin katkı verdiği hastaların INR değerlerinin daha çok terapötik

aralıkta kaldığı [time in therapeutic range (TTR)], ayrıca hasta memnuniyetinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ankete katılan serbest eczacılar verdikleri farmasötik bakım hizmetlerinin %21,8’inin antitrombotik ilaçlara yönelik olduğunu bildirmiştir. Eczacıların tedavi yönetimine olumlu katkıları düşünüldüğünde, Türkiye’deki eczanelerde sağlanan antitrombotik ilaç ve tedavilere yönelik ilaç-bilgi danışmanlığı hizmetlerinin nitelik ve içeriğinin belirlenmesi önemlidir ve bu hizmetlerin geliştirilmesine yönelik stratejilerin belirlenmesini sağlayabilir.

Yapılan uluslararası bir araştırmada, eczacıların yeni antikoagülen ilaçlarla ilgili danışmanlık hizmeti verirken kendilerine daha az güvendikleri saptanmıştır (2). Bizim çalışmamızda da eczacıların yalnızca %33’ü antitrombotik ilaçların kullandıkları durumlar ve tedavi protokolleri konusunda bilgilerinin yeterli olduğunu belirtmiştir. Türkiye’deki serbest eczacıların bilgi gereksinimini karşılamak amacıyla genellikle Türkçe elektronik bilgi kaynakları (%92,2) ve ilaçların kısa ürün bilgisinden (%72,9) faydalandıkları görülmüştür. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu veriler ülkemizde eczacıların ilaç bilgi kaynağı kullanım alışkanlıklarını araştıran diğer bir çalışma ile uyumludur (22). Papastergiou ve ark. yaptığı çalışmada, hastane eczacılarının serbest eczacılarla kıyaslandığında danışmanlık hizmeti verirken kendilerine daha fazla güvendikleri belirlenmiştir (2). Yazarlar bunun nedeninin gerek hastane eczacılarından istenen hizmetlerin nitelik ve çeşitliliğinin gerekse interdisipliner iletişim kurma olanağının eczacıların mesleki gelişimine katkı veriyor olması olabileceğini belirtmiştir (2). Çalışmamızın verileri ülkemizdeki serbest eczacıların literatürü takip ederek kendi kendine öğrenme yoluyla veya meslek içi eğitimlerle bilgilerini güncel tutması gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda eczacıların bilgi düzeyleri ile hastaların gerekli kontroller konusunda hekime yönlendirilme; ilaçların doğru kullanımı, diyet ve kanama riski konusunda bilgilendirilme ve ilaç etkileşimleri açısından reçetelerin incelenme sıklıkları arasında zayıf pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Bu nedenle, eczacıların antitrombotik ilaçlar ve kullandıkları durumlar konusunda bilgilerinin güncel ve yeterli olması hastalara bu alanlarda daha sık hizmet vermeleri yoluyla tedavi sonuçlarının iyileşmesine de

katkıda bulunabilir.

Yeni oral antikoagülanların kullanım sıklığının tartışıldığı bir derlemede (1) 2008 yılından itibaren varfarin ve heparin gibi standart tedavilerin kullanımının giderek azaldığı, buna karşın yeni oral antikoagülanların kullanımının arttığı belirtilmiştir. Yazar non-valvüler atriyal fibrilasyon, venöz tromboembolizm ve pulmoner embolizm tedavisinde yeni oral antikoagülanların zaman içinde varfarinin yerini alacağını düşündüğünü belirtmiştir (1). Çalışmamıza katılan eczacıların çoğunun varfarin, aspirin, ADP reseptör antagonistleri, faktör Xa inhibitörleri ve düşük molekül ağırlıklı heparinler ve direkt trombin inhibitörleri başta olmak üzere birçok antitrombotik ilaç grubu ile ilgili farmasötik bakım hizmeti sağladıkları görülmüştür (Tablo III). Yeni ilaçların artan pazar payı düşünüldüğünde Türkiye'deki serbest eczacıların farklı birçok farmakolojik gruptan ilaç için farmasötik bakım hizmeti veriyor olması olumlu bir durumdur.

Tedavi yönetiminin resmi tıbbi eğitimi olmayan hastalar veya bakıcıları/yakınları tarafından yürütülmesi ayakta tedavi ortamını benzersiz kılmaktadır. Bir sağlık çalışanı tarafından gerekli bilgiler hastaya iletildiğinde hastaların tedavilerinde daha çok sorumluluk alabilecekleri, kanama dahil advers olayların ve taburculuk sonrası tekrar hastaneye yatış oranlarının azalabileceği ve tedavi sonuçlarının olumlu yönde etkilenebileceği belirlenmiştir (23 – 25). Bir sağlık çalışanı tarafından ilaç kullanım talimatı ve tedaviye ilişkin gerekli diğer bilgiler sözlü olarak iletildiğinde hastaların bilgilerin tamamını hatırlaması nadiren mümkün olabilir (23). Bu nedenle, hastalara sözlü olarak gerekli bilgiler verildikten sonra hatırlatma aracı olarak yazılı materyallerin kullanılması yararlı olabilir. Wysowski ve ark. yaptığı bir çalışmada da oral antikoagülanların güvenli kullanımı için hastalara yazılı materyal verilmesinin gerekliliği vurgulanmıştır (26). Çalışmamızda eczacıların %85,7'si antitrombotik tedavi gören hastalarına kullanma talimatı haricinde yazılı bilgilendirme materyali vermediklerini bildirmiştir. Hastalara antitrombotik ilaçlar ile ilgili yazılı bilgilendirme dokümanlarının daha fazla verilmesi tedaviden alınan yararı artırabilir. Diğer yandan ilaç ambalajı veya kullanma talimatındaki bilgileri okuyabilmek için hastanın görme sorunu olmaması; ayrıca bu bilgileri kendi başına

anlayabilmek için belirli bir düzeyde sağlık okuryazarlığı olması gerekmektedir. Çalışmamızda hastalara farmasötik bakım hizmeti verilirken hastanın eğitim durumu ve sağlık okuryazarlığının da yüksek oranda (sırasıyla, %71,7 ve %72,9, Tablo IV) dikkate alındığı saptanmıştır.

Antitrombotik ilaçlar yüksek riskli ilaçlar olarak sınıflandırıldıklarından (27) bu tedaviye yeni başlayacak olan hastalara ilaç-bilgi danışmanlığı hizmeti verilmesi önemlidir. Ayrıca, tedavi sonuçlarını etkileyen en önemli sorunlar kanama ve pıhtılaşma olduğundan hastaların kanama riski konusunda eğitilmesi ve tedavi sonuçlarını etkileyebilecek etkileşmelerin ve tedavi değişikliklerinin eczacılar tarafından değerlendirilmesi önemlidir. Yaptığımız çalışmada da, eczacıların farmasötik bakım hizmeti verme nedenleri değerlendirildiğinde en sık karşılaşılan nedenlerin antitrombotik tedaviye ilk kez başlanacak olması, hastanın artan kanama riski konusunda bilgilendirilmesi ilaç etkileşmelerinin değerlendirilmesi ve antitrombotik tedavide doz/ilaç değişikliği olduğu belirlenmiştir (sırasıyla, %73,5, %69,8, %49,5 ve %46,7, Tablo II). Çalışmamızın sonuçları eczacıların farmakoekonomi ve ilaca erişim problemleri, uyunc problemleri, kanama ve diğer advers etkiler konularında daha az sıklıkta farmasötik bakım hizmeti verdiklerini göstermektedir (sırasıyla, %45,8, %29,6, %37,7, %39,3 ve %17,8, Tablo II). Tedaviye uyumu ve tedavi sonuçlarını etkileyebilecek bu konularda neden daha az hizmet verildiğinin ileri araştırmalarla belirlenmesi yararlı olabilir.

Bilindiği üzere sadece varfarin tedavisinin değil, uyunc sorunları, ilaç etkileşmeleri ve organ fonksiyonlarında zaman içinde meydana gelebilecek bozulmalar nedeniyle tedaviye nispeten daha yakın zamanda girmiş olan yeni oral antikoagülanlarla tedavinin de izlenmesi önerilmektedir (28). İlaç-ilaç, ilaç-bitkisel ürün ve ilaç-besin etkileşmeleri sonucunda kanama veya tromboz gibi istenmeyen sonuçlar gelişebileceğinden çalışmamızda eczacılara bu konulardaki hizmet verme sıklıkları sorulmuştur. Antitrombotik ilaçlarla tedavi gören hastaların tedavisine ilaç eklendiğinde veya ilaç dozu değiştirildiğinde eczacıların %42,9'unun, hasta reçetesiz ilaç ve/veya bitkisel ürün talep ettiği durumlarda eczacıların %66,3'ünün her zaman veya sıklıkla ilaç etkileşmelerini kontrol ettiği belirlenmiştir. Ayrıca,

eczacıların %44,3’ünün besin-ilaç etkileşmesi sık görülebilecek ilaçları kullanan hastalara her zaman veya sıklıkla diyetleri konusunda bilgi verdikleri belirlenmiştir. Eczacıların hastalara farmasötik bakım hizmeti verirken dikkate aldıkları faktörler arasında hastaların kullandığı diğer ilaçlar ilk sırada yer almaktadır (%88,8, Tablo IV). Desmaele ve arkadaşlarının Belçika’daki serbest eczanelerde yürüttükleri bir çalışmada, trombosit agregasyon inhibitörleri, K vitamini inhibitörleri, heparinler ve direkt etkili oral antikoagülanlar ile ilişkili problemler belirlenmiştir (7). Bu kesitsel çalışmada, ilaç ile ilişkili problemlerin %80’inin reçete hazırlama esnasında, %20’sinin ise reçete hastaya sağlandıktan sonra eczacı tarafından ilaç tedavisi yeniden gözden geçirilirken fark edildiği ve teknik nitelikte olmayan problemlerin çoğunun ilaç etkileşmelerinden kaynaklandığı belirlenmiştir. Bu nedenlerle, araştırmacılar tedavinin optimum düzeyde yürütülebilmesi için eczacıların antitrombotik tedavi alan hastaların tedavilerini gözden geçirmelerinin ve izlem değerlendirmesi yapmalarının önemine vurgu yapmıştır (7). Türkiye’deki serbest eczacıların reçete karşılığında ilaç etkileşmelerini daha sık kontrol etmeleri antitrombotik tedaviden alınan sonuçların iyileşmesine ve advers etki sıklığının azalmasına katkıda bulunabilir. Ayrıca, hastanın çok sayıda ilaç kullanıyor olması, komorbid hastalıklarının olması ve sosyoekonomik durumu da advers etki gelişmesi açısından risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir (29). Çalışmamızda eczacıların anılan bu faktörleri daha az dikkate aldıkları belirlendiğinden (sırasıyla, %37,4, %43,6, %37,7, Tablo IV) ülkemizde birinci basamak sağlık hizmetinde görev yapan eczacılar arasında bütün risk faktörleri konusundaki farkındalığın artırılması yararlı olabilir. Çalışmamızda gebelik ve emzirme döneminde güvenli antitrombotik ilaç kullanımına yönelik hizmetler araştırılmamış olmakla birlikte, serbest eczacılar hastaların ilaçlarını kullanmadan önce karşılaştıkları son sağlık çalışanları oldukları için doğurganlık çağındaki kadınların reçeteleri karşılanırken teratojenik potansiyeli olabilecek antitrombotik ilaçlar hakkında hastalara bilgi verilmesi çok önemlidir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada (30) gebelik risk kategorileri arasında zayıf tutarlılık saptandığı ve teratojenite riski değerlendirmesinde epidemiyolojik çalışma sonuçlarının dikkate alınması önerildiğinden,

konu ile ilgili ileri eğitim almamış eczacıların farmasötik bakım hizmeti verirken ülkemizdeki mevcut teratojenite bilgilendirme servislerini kullanmaları yararlı olabilir.

Anket çalışmamıza katılan eczacıların neredeyse tamamı (%96,3) antitrombotik ilaçlarla tedavi gören hastaların tedavisinde hekim, hemşire, eczacı ve hastanın yakın işbirliğinin gerekli olduğunu düşünmektedir. Bununla birlikte, hastanın tedavisinde meydana gelebilecek olası bir problemle ilgili olarak eczacıların sadece %15,9’u her zaman ve %26,5’i sıklıkla hekim ile iletişime geçtiklerini bildirmiştir. Bunun nedeni ülkemizde hekim-eczacı ilişkisinin gelişmemiş olması ve sunulan hizmetlerle ilgili değer algısının kötü olması olabilir. Gerçekten de eczacıların sadece %28,1’i antitrombotiklerle ilgili olarak sundukları farmasötik bakım hizmetlerinin hekimler tarafından önemsendiğini düşündüklerini belirtmiştir. Ayrıca, hekim ile daha sık iletişime geçen eczacıların hizmetlerine verilen değer algısının da daha yüksek olduğu yapılan korelasyon analizi sonucunda bulunmuştur. Yapılan çeşitli araştırmalarda hem hastalar hem de hekimler eczacı tarafından hastalara varfarin ile ilgili eğitim verilmesinin yararlı olduğunu ve eğitim programlarından memnun kaldıklarını bildirmiştir (31, 32). Ayrıca Shaw ve ark., hekimler bir eczacı tarafından hastalara eğitim verilmesinin kendileri açısından zaman kazandırıcı olduğundan yararlı olduğunu belirtmiştir (32). Ülkemizde hekim ve eczacılar arasındaki iletişimin geliştirilmesi hastalara verilen sağlık hizmetinin kalitesini artırabilir ve antitrombotik tedaviden alınan sonuçların iyileşmesine katkıda bulunabilir.

Bu çalışmanın sonuçları ülkemizde antitrombotik tedavi yönetiminde eczacıların sundukları farmasötik bakım hizmetleri ile ilgili bir çerçeve sunmaktadır. Serbest eczacıların hizmetlerinin standart bir şekilde raporlanmasını da içerecek şekilde tasarlanan ileri araştırmalar antitrombotik tedavi sonuçlarına eczacıların olası katkılarını irdeleyerek ülkemizde etkin ve güvenli antitrombotik ilaç kullanımının artışına katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Oktay E. Will NOACs become the new standard of care in anticoagulation therapy? International Journal of the Cardiovascular Academy 2015; 1: 1-4.

2. Papastergiou J, Kheir N, Ladova K ve ark. Pharmacists' confidence when providing pharmaceutical care on anticoagulants, a multinational survey. *Int J Clin Pharm* 2017; 39(6): 1282-1290.
3. Hou K, Yang H, Ye Z ve ark. Effectiveness of Pharmacist-led Anticoagulation Management on Clinical Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pharm Pharm Sci* 2017; 20(1): 378-396.
4. Saokaew S, Permsuwan U, Chaikyapunapruk N, Nathisuwan S ve Sukonthasarn A. Effectiveness of pharmacist-participated warfarin therapy management: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8(11): 2418-27.
5. Locke C, Ravnar SL, Patel R ve Uchizono JA. Reduction in warfarin adverse events requiring patient hospitalization after implementation of a pharmacist-managed anticoagulation service. *Pharmacotherapy* 2005; 25(5): 685-9.
6. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ ve ark. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e419S-e496S.
7. Desmaele S, De Wulf I, Dupont AG ve Steurbaut S. Pharmacists' role in handling problems with prescriptions for antithrombotic medication in Belgian community pharmacies. *Int J Clin Pharm* 2015; 37(4): 656-68.
8. Holbrook A, Schulman S, Witt DM ve ark. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e152S-e184S.
9. Wofford JL, Wells MD ve Singh S. Best strategies for patient education about anticoagulation with warfarin: a systematic review. *BMC Health Serv Res* 2008; 8: 40.
10. Manzoor BS, Cheng WH, Lee JC, Uppuluri EM ve Nutescu EA. Quality of Pharmacist-Managed Anticoagulation Therapy in Long-Term Ambulatory Settings: A Systematic Review. *Ann Pharmacother* 2017; 51(12): 1122-1137.
11. DiRenzo BM, Beam DM, Kline JA ve ark. Implementation and Preliminary Clinical Outcomes of a Pharmacist-managed Venous Thromboembolism Clinic for Patients Treated With Rivaroxaban Post Emergency Department Discharge. *Acad Emerg Med* 2017.
12. Sevilla-Cazes J, Finkleman BS, Chen J ve ark. Association Between Patient-Reported Medication Adherence and Anticoagulation Control. *Am J Med* 2017; 130(9): 1092-1098 e2.
13. Eroglu SE, Altinok Denizbasi A, Ozpolat C ve ark. Warfarin Kullanım Öyküsü Olan Hastalarda, INR Değerleriyle Komplikasyon Gelişim Risk İlişkisinin Ortaya Konması/The Investigation of the Relation Between INR Levels and Risk of Complication in Patients with a History of Warfarin use. *Marmara Medical Journal* 2012; 25: 138-142.
14. Turnacilar M, Sancar M, Apikoglu-Rabus S, Hursitoglu M ve Izzettin FV. Improvement of diabetes indices of care by a short pharmaceutical care program. *Pharm World Sci* 2009; 31(6): 689-95.
15. Toklu HZ, Akici A, Oktay Ş ve ark. The pharmacy practice of community pharmacists in Turkey. *Marmara Pharmaceutical Journal* 2010; 14: 53-60.
16. Ryan R, Santesso N, Lowe D ve ark. Interventions to improve safe and effective medicines use by consumers: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(4): CD007768.
17. Horning KK, Hoehns JD ve Doucette WR. Adherence to clinical practice guidelines for 7 chronic conditions in long-term-care patients who received pharmacist disease management services versus traditional drug regimen review. *J Manag Care Pharm* 2007; 13(1): 28-36.
18. Calvert SB, Kramer JM, Anstrom KJ ve ark. Patient-focused intervention to improve long-term adherence to evidence-based medications: a randomized trial. *Am Heart J* 2012; 163(4): 657-65 e1.
19. Zhou S, Sheng XY, Xiang Q ve ark. Comparing the effectiveness of pharmacist-managed warfarin anticoagulation with other models: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2016; 41(6): 602-611.
20. Ingram SJ, Kirkdale CL, Williams S ve ark. Moving anticoagulation initiation and monitoring services into the community: evaluation of the Brighton and

- hove community pharmacy service. *BMC Health Serv Res* 2018; 18(1): 91.
21. Harrison J, Shaw JP ve Harrison JE. Anticoagulation management by community pharmacists in New Zealand: an evaluation of a collaborative model in primary care. *Int J Pharm Pract* 2015; 23(3): 173-81.
 22. Tig EO, Ayanoglu Dulger G, Hidiroglu S ve Toklu HZ. Serbest eczacıların elektronik bilgi kaynağı kullanımı. *Marmara Pharmaceutical Journal* 2012; 16(1): 29-35.
 23. Budnitz DS ve Layde PM. Outpatient drug safety: new steps in an old direction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(2): 160-5.
 24. Metlay JP, Hennessy S, Localio AR ve ark. Patient reported receipt of medication instructions for warfarin is associated with reduced risk of serious bleeding events. *J Gen Intern Med* 2008; 23(10): 1589-94.
 25. Zdyb EG, Courtney DM, Malik S, Schmidt MJ ve Lyden AE. Impact of Discharge Anticoagulation Education by Emergency Department Pharmacists at a Tertiary Academic Medical Center. *J Emerg Med* 2017; 53(6): 896-903.
 26. Wysowski DK, Nourjah P ve Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med* 2007; 167(13): 1414-9.
 27. ISMP List of High-Alert Medications in Acute Care Settings. 2018, Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Erişim adresi: <https://www.ismp.org/recommendations/high-alert-medications-acute-list>, Son erişim tarihi: 16.08.2018.
 28. Gladstone DJ, Geerts WH, Douketis J ve ark. How to Monitor Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Practice Tool Endorsed by Thrombosis Canada, the Canadian Stroke Consortium, the Canadian Cardiovascular Pharmacists Network, and the Canadian Cardiovascular Society. *Ann Intern Med* 2015; 163(5): 382-5.
 29. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV ve Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 2079-86.
 30. Demir Ö, Arıcı MA, Demiral Y ve Tunçok Y. Evaluation of Drugs Exposure in Pregnancy According to Different Risk Categories: Do FDA-Based Decisions Lead to More Curettage? Farklı Risk Kategorilerine Göre Gebelikte İlaça Maruz Kalımın Değerlendirilmesi: FDA Esaslı Kararlar Daha Fazla Küretaja Neden mi Oluyor? *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012; 32(4): 901-9.
 31. Bishop L, Young S, Twells L, Dillon C ve Hawboldt J. Patients' and physicians' satisfaction with a pharmacist managed anticoagulation program in a family medicine clinic. *BMC Res Notes* 2015; 8: 233.
 32. Shaw J, Harrison J ve Harrison J. A community pharmacist-led anticoagulation management service: attitudes towards a new collaborative model of care in New Zealand. *Int J Pharm Pract* 2014; 22(6): 397-406.

Manyetik rezonans görüntülemenin fetal anomalilerin tanı ve yönetimine katkısının retrospektif bir kohortta analizi

A RETROSPECTIVE COHORT ANALYSIS ON THE CONTRIBUTION OF FETAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING TO THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF SONOGRAPHICALLY DETECTED FETAL ABNORMALITIES

Semir KÖSE¹, Fatma Ceren SARIOĞLU², Dilay GÖKDENİZ³, Handan GÜLERYÜZ², Sabahattin ALTUNYURT⁴

¹Buca Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi-Perinatoloji Kliniği, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Pediatrik Radyoloji Bilim Dalı, İzmir

³Çorum Osmancık Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Çorum

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, İzmir

ÖZ

Amaç: Prenatal ultrasonografi ile saptanan fetal anomalilerin incelenmesinde manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) hangi endikasyonlarla başvurulduğunun ve fetal MRG ile elde edilen bilgilerin olguların yönetimine katkısının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif kohort analiz için Radyoloji Anabilim Dalı arşivinden 1 Ocak 2007- 1 Ocak 2018 tarihleri arasında çekilmiş, dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan 146 fetal MRG kaydı elde edildi. Bu olguların Perinatoloji Bilim Dalı'ndan istem endikasyonlarına, ultrasonografi bulgularına, Perinatoloji Etik Kurul kararlarına ve obstetrik sonuçlarına ulaşıldı.

Bulgular: Kesitteki toplam 146 fetal MRG kaydına ait örneklem içinde 127 (%87) olgu santral sinir sistemi (SSS) anomalilerine ait iken 19 (%13) olgu ise diğer organ sistemlerine ait anomalilerden oluşmakta idi. SSS anomalileri içinde en yüksek frekansa sahip 5 alt-grup ventrikülomegali (n= 34, % 26,7), korpus kallozum gelişim bozuklukları (n= 28, %22,0), posterior fossa anomalileri (n= 14, %11,0), açık nöral tüp defektleri (n= 14, %11,0) ve kortikal gelişim malformasyonları (n= 7, %5,5) idi. Ultrasonografik tanı anında medyan gebelik yaşı SSS olgularında 23 (18-35) hafta iken diğer sistemler grubunda ise 22 (18-28) hafta idi (p= 0,04). Fetal MRG anında medyan gebelik yaşı SSS olgularında 23 (18-37) hafta ve diğer sistemler grubunda 23 (18-28) hafta idi (p= 0,051). Fetal kardiyak malformasyonlara yönelik istenmiş fetal MRG kaydına rastlanmadı.

Sonuç: Prenatal sonografi ile saptanmış fetal anomalilerin yönetiminde MRG isteminin, sonografik tanıyı doğrulama, arşivleme ve ek anomaliler araştırma gerekçeleri ile yapıldığı gözlenmektedir. Santral sinir sistemi dışındaki fetal organ sistemlerinde MRG'ye başvuru oldukça kısıtlıdır. Fetal MRG'nin geleceği, ultrasonografide cihaz, yazılım ve kullanıcı tecrübelerinin gelişimi, fetal anomalilere yaklaşımda bilimsel-etik bilgi birikiminin evrimi ve MRG

Semir KÖSE

Buca Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi-Perinatoloji Kliniği, İzmir

<https://orcid.org/0000-0001-7621-7503>

teknolojisindeki yenilikleri içeren dinamik bir süreçte şekillenecektir.

Anahtar Sözcükler: Fetal anomaliler, fetal manyetik rezonans görüntüleme, fetal ultrasonografi, prenatal tanı

ABSTRACT

Objective: To evaluate the main indications of the fetal magnetic resonance imaging (fMRI) for the sonographically detected fetal abnormalities and to assess the contribution of this modality to the management of these cases.

Material and Method: This retrospective cohort analysis were based on the assesment of the fMRI recordings obtained from the archive of the Dokuz Eylül University Radiodiagnostics Department between January 2007 and January 2018. The clinical indications, the main findings of the ultrasound examination and the decision of the ethical comitte were also gathered as the integral parameters of the study.

Results: A sample of 146 fMRI recordings were consisting of 127 (87%) cases of central or peripheral nervous system (CP-NS) abnormalities and 19 (13%) abnormality cases originated from other systems. The biggest 5 sub-groups in the CP-NS abnormalities category were ventriculomegaly (n= 34;26.7%), developmental disorders of the corpus callosum (n= 28; 22.0%), abnormalities of the posterior fossa (n= 14; 11.0%), open neural tube defects (n= 14; 11.0%) and the malformation of the cortical development (n= 7; %5.5). The median gestational age at the time of the sonographic diagnosis was 23 (18-35) weeks in the CP-NS group and 22 (18-28) weeks in the other systems group (p= 0.04). The median gestational age at the time of fMRI was 23 (18-37) weeks in the CP-NS group and 23 (18-28) weeks in the other systems group (p=0.051). None of the fetal MRI cases was related to a fetal cardiac abnormality.

Conclusion: Confirmation of the diagnosis, archiving for medicolegal and academic purposes and seeking for additional findings seems to be the main reasons when resorting to the fMRI. The nervous system abnormalities were the predominant indication category and abnormalities originated from other sytems were very limited in number.

Gebelik takibinde en önemli hedeflerden biri; fetusun tüm organ sistemlerinde süregiden anatomik ve fonksiyonel gelişimin değerlendirilmesi ve bu süreçte bir sorun olduğunda ortaya çıkacak malformasyonların doğrudan veya dolaylı bulgular yoluyla gösterilmesidir. Bu amaçla yapılan muayenelerin temel aracı ultrasonografidir (1,2). Fetal yapıların normalliğinin teyidi ve varsa anormalliğin tespiti amacı ile yapılan taramalar, ultrasonografi ile çok başarılı bir şekilde yürütülmektedir. İşte bu prenatal sonografik taramalarda bir anormallik saptandığında ultrasonografiye yardımcı veya ultrasonografik bulguları tamamlayıcı bir görüntüleme modalitesine ihtiyaç doğmaktadır (1-3). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG); gebelikte güvenli olması, yüksek görüntü çözünürlüğünün sağladığı tanısal başarısı ve görüntülerin arşivlenebilmesi gibi avantajları ile bu ihtiyaca cevap verebilen en önemli diagnostik modalitedir (1, 2, 4).

Fetusun anatomik ve gelişimsel değerlendirmesinde MRG ilk defa 1980'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır (5).

İlk yıllarda kullanılan teknoloji ile görüntü elde etme zamanının uzunluğu MRG'nin başarısı ve yararlılığı konusunda cesaret kırıcı bir başlangıca neden olmuş ancak çok-hızlı tekniklere dayalı cihazların ortaya çıkışı MRG'nin fetal anatomik değerlendirmede kullanımında bir yeniden canlanma sağlamıştır (6). Modern MRG cihazları tarama süresini kısaltmış, sinyal-gürültü oranlarını iyileştirmiş ve böylece bir kesitin elde edilmesi bir saniyenin altına inmiştir (2). Son yıllarda yapılmış birçok araştırma fetal MRG'nin ultrasonografiye tanısal katkılarını ve gebelik hakkında verilen Perinatoloji Etik Kurul kararlarına desteğini ortaya koymuştur (4, 7). Fetal MRG, donanım, yazılım ve manyetik rezonans anatomisi çalışmalarında kendini sürekli geliştiren dinamik ve güncel bir alandır. Bu alanda en önemli başlıklar, fetal MRG'nin santral sinir sistemi gibi bazı organ sistemlerinde saptanan anomalilerde neredeyse rutin başvuru olan bir yöntem olmasına rağmen başta kardiyovasküler sistem olmak üzere diğer bazı organ sistemlerindeki anormalliklerde ise daha az katkı sağlayabildiği yönündeki klinik

uygulamaların irdelenmesidir (8). Ultrasonografi teknolojilerindeki hızlı ilerlemeler ve fetal gelişimsel sonoanatomideki bilgi birikimi fetal MRG'ye başvuru ihtiyaçlarını bir yandan kısıtlar diğer yandan da değiştirir görünmektedir.

Araştırmamızın temel amacı, son 10 yılda prenatal tanı ve tedavi alanlarında yaşanan dinamik gelişmelere paralel olarak ortaya çıkan fetal MRG endikasyon ve sonuçlarındaki değişimleri değerlendirmektir. Bu yolla özellikle ülkemizde fetal MRG uygulamalarının güncel durumu ve geleceği konusundaki tartışmalara katkıda bulunmak hedeflenmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Radyoloji Anabilim Dalı arşivinden 1 Ocak 2007- 1 Ocak 2018 tarihleri arasında çekilmiş, dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan 146 fetal MRG kaydı elde edildi. Bu olguların Perinatoloji Bilim Dalı'ndan istem endikasyonlarına, ultrasonografi bulgularına, Perinatoloji Etik Kurul kararlarına ve obstetrik sonuçlarına ulaşıldı.

Ultrasonografide bulgusu olmayan ve alfa fetoprotein yüksekliği gibi biyokimyasal belirteçlerden yola çıkılan olgular, monokoryonik ikizler, plasenta yapışma anomalileri nedeni ile değerlendirilen olgular, ultrasonografik ilk değerlendirilmesi Dokuz Eylül Üniversitesi Perinatoloji B.D tarafından yapılmamış dış merkez referanslı fetal anomaliler ve farklı gerekçelerle 18. haftadan önce istemi yapılan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Malformasyon taraması ultrasonografisindeki (USG) bulgular ve Fetal MRG bulguları arasındaki farklar hem nitelik hem de nicelik açısından ele alındı. Tanıda değişikliğe yol açmayacak minör ek bulgular, bulguların ağırlık derecelendirmelerinde fark oluşturmamayan milimetrik ölçüm farklılıkları ve sonografik muayene disiplini açısından raporlanma alışkanlığı olmayan tanımlayıcı bulgular değerlendirilmeye alınmadı.

Prenatal Ultrasonografi muayeneleri Perinatoloji Bilim Dalı'nda Voluson 730 Expert (GE Medical Systems, Zipf, Austria) cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

MRG incelemeleri 1.5 Tesla MRG cihazında (Gyrosan Achieva; Philips Medical Systems)

gerçekleştirilmiştir. Ultrasonografide belirtilen ön tanıya uygun olarak santral sinir sistemi veya diğer sistemlere yönelik aksiyel, koronal ve sagittal düzlemde T2-ağırlıklı hızlı görüntüleme sekansı olan single shot turbo spin echo (SSH-TSE) ile incelemeler yapılmıştır. Santral sinir sistemi için TR: 839; TE: 80; flip angle: 90 derece; kesit kalınlığı: 3 mm; matrix: 256; FOV: 250 olarak alınmıştır. Torakoabdominal bölge için TR: 1000; TE: 68; flip angle: 145 derece; kesit kalınlığı: 4-5 mm olarak belirlenmiştir. Tüm görüntüler deneyimli 2 pediatrik radyolog (F.C.S, H.G.) tarafından değerlendirilmiştir. İncelemelerde kontrast madde veya sedasyon uygulaması yapılmamıştır.

Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (4216-GOA-2018-21-21).

İstatistiksel analiz

Çalışmada tanımlayıcı istatistikler ön plandadır. Olgulara ve gruplara ait sayısal değişkenler normal dağılım göstermediği için ortanca ve minimum-maksimum aralıkları sunulmuştur. Gruplar arasındaki frekans farklılıkları Ki-kare ve Fischer exact test ile karşılaştırılmıştır. Gruplar arasındaki ortanca değer farklılıkları ikiden fazla grup olduğunda Kruskal-Wallis test ve Dunn düzeltme ile karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Ocak 2007- Ocak 2018 kesitindeki toplam 146 fetal MRG olgusunun temel karakteristiklerinin yıllara göre dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir. Örneklem içinde 127 (%87) olgu santral sinir sistemi (SSS) anomalilerine ait iken 19 (%13) olgu diğer organ sistemlerine ait anomalilerden oluşmakta idi. Ortanca gebe yaşı tüm kohortta bakıldığında 28 (17 – 42) iken, ortanca gebe yaşı SSS anomalileri grubu; 28 (17 – 42) ve diğer sistemler grubu; 30 (21 – 38) arasında anlamlı farklılık göstermedi (p= 0,525).

Tablo I. Fetal manyetik rezonans görüntüleme olgularının temel karakteristiklerinin yıllara göre dağılımı

	2007	2008	2009	2010	2011	2012*	2013	2014	2015	2016	2017	p
Olgu sayısı	5	10	17	24	15	12	9	11	7	17	19	
Ortanca gebelik yaşı-yıl (aralık)	27 (22-33)	29 (22-35)	23 (18-30)	25 (18-33)	23 (18-34)	24 (19-35)	23 (19-28)	22 (19-27)	22 (21-23)	28 (18-37)	23 (19-28)	0,680
En büyük 3 endikasyon grubu	1.NK-HS 2.DWM 3.KKA	1.NK-HS 2.KKA 3.DWM	1. NK-HS 2. A-NTD 3.KKA	1.A-NTD 2.İ-VM 3.KKA	1.CCA 2.İ-VM 3.HPE	1.NK-HS 2.HPE 3.A-NTD	1.KKA 2.PFA 3.KGM	1.İ-VM 2.KKA 3.PFA	1.PFA 2.A-NTD 3.KKA	1.KKA 2.A-NTD 3.PFA	1.KKA 2.İ-VM 3.PFA	
Santral ve Periferik Sinir Sistemi / Diğer Sistemler oranı	5/0	10/0	12/5	21/3	10/5	11/1	8/1	10/1	7/0	16/1	18/1	0,032*
Normal/Anormal sonuç oranı	0/5	0/10	2/15	0/24	0/15	0/12	1/8	0/11	0/7	2/15	3/16	0,251*

*Çok gözlü Ki-kare testinde olgu sayısı 0 olan grupların ikiden fazla olması nedeniyle 2012 öncesi ve sonrası birleştirilerek çalışıldı.

NK-HS: Non-kommünike hidrosefali, DWM: Dandy-Walker Malformasyonu, KKA: Korpus kallozum agenezisi, A-NTD: Açık nöral tüp defektleri,

HPE: Holoprozensefali, PFA: Posterior fossa anomalileri, KGM: Kortikal gelişim malformasyonları

Ultrasonografik tanı anında medyan gebelik yaşı SSS olgularında 23 (18 – 35) hafta iken diğer sistemler grubunda ise 22 (18 – 28) hafta idi ($p= 0,04$). Fetal MRG anında medyan gebelik yaşı SSS olgularında 23 (18 – 37) hafta ve diğer sistemler grubunda 23 (18 – 28) hafta idi ($p=0,051$).

Tüm kohortta 75 olgu (%51,4) nullipar iken 71 olgu (%48,6) bir veya daha fazla canlı doğuma sahip idi.

Perinatoloji Etik Kurul kararı 79 (%54,1) anomali olgusunda gebeliğe devam ve 58 (%39,7) anomali olgusunda ise gebeliğin terminasyonu şeklinde sonuçlanmıştır. Kurul kararı 9 (% 6,2) olguda çeşitli nedenlerle (takiplerin kesilmesi veya başka bir merkezde konseye sunulma) sonuçlanamamıştır. Santral Sinir Sistemi olgularında 49 olguda (%41,5) terminasyon kararı verilmiş diğer organ sistemlerinde ise 9 olguda (%47,4) terminasyon kararı çıkmıştır ($p= 0,632$).

Diğer organ sistemlerine ait fetal MRG istemlerine bakıldığında en büyük 2 grup toraks ve akciğer lezyonları ($n= 6$; %31,6) ve genitoüriner sistem anomalilerine ($n= 6$; %31,6) ait idi. Bunları sırasıyla iskelet sistemi ($n= 4$; %21,1) ve gastrointestinal sistem anomalileri ($n= 3$; %15,7) izlemekte idi. Fetal kardiyak malformasyonlara yönelik istenmiş fetal MRG kaydına rastlanmadı.

İlk MRG'nin tanusal düzeyde bilgi verememesi veya mevcut bulgulardaki değişimin takibi gibi nedenlerle kontrol MRG ihtiyacı SP-SS anomalileri grubunda 11 (%8,7) olguda diğer sistemlere ait anomaliler grubunda ise 1 (%5,6) olguda gözlenmiştir ($p= 0,614$).

Prenatal ilk tanı USG'si ile fetal MRG bulgu sayıları karşılaştırıldığında hiç fark olmayan veya USG'de daha fazla sayıda bulgu olan olgu sayısı 102 (%69,9), fetal MRG'de bir veya daha fazla sayıda ek bulgu saptanan olgu sayısı ise 44 (%30,1) idi. Gebelik akıbeti açısından bakıldığında ek bulgu saptanmayan olgularda 48 (%47,1) terminasyon, ek bulgu saptanan olgularda ise 27 (%51,4) terminasyon kararı çıkmıştır ($p= 0,325$).

SSS anomalileri içinde en yüksek frekansa sahip 5 alt-grupta ileri frekans analizleri yapılmıştır (Tablo II). Prenatal USG ile fetal MRG bulgularının karşılaştırılmasında en yüksek uyum %76,5 tam uyum ile ventrikülomegali olgularında, en düşük uyum %28,5 ile

kortikal gelişim anomalileri (KGA) grubunda idi. İki grupta frekans karşılaştırması istatistiksel anlamlı bir farklılık ortaya koysa da (Ki-kare testi $p= 0,013$), tüm grupların bir arada olduğu çok gözlü ki-kare testinde istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p= 0,063$) (Tablo II).

En yüksek terminasyon kararı KGA grubunda verilmiştir (Tablo II). İlk değerlendirmede fetal MRG ile tanusal bilgi verici kesitlerin elde edilebilirliği ve görüntü kalitesi yeterliliği gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir (Tablo II). Ultrasonografi tanısı anındaki gebelik yaşı ile fetal MRG çekimi anındaki gestasyonel yaş ortanca değerleri de 5 büyük grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo II).

Tablo II. Fetal manyetik rezonans görüntüleme istemi yapılan en büyük 5 endikasyon grubu ve olgu özellikleri

Özellikler	Ventrikülomegali (n=34)	Korpus kollozum gelişim bozuklukları (n=28)	Posterior Fossa Anomalileri (n=14)	Açık nöral tüp defektleri (n=14)	Kortikal gelişim anomalileri (n=7)	P
USG ve MRG bulgularının karşılaştırılması (Tam uyum / Fetal MRG'de ek bulgu)	26 (%76,5) / 8 (%23,5)	15(%53,6) / 13 (%46,4)	10 (%71,4) / 4 (%28,6)	8 (%57,1) / 6 (%42,9)	2 (%28,5) / 5 (%71,5)	0,063
Perinatoloji Etik Kurul kararı (Terminasyon/Devam)	5 (%14,7) / 29 (%85,3)	14 (%50,0) / 14 (%50,0)	6 (%42,9) / 8 (%57,1)	9 (%64,3) / 5 (%35,7)	7 (%100) / 0(%0,0)	<0,001
Fetal manyetik rezonans görüntüleme yeterliliği (Tek çekim/kontrol çekim ihtiyacı)	29 (%85,3) / 5 (%14,7)	28(%100) / 0 (%0,0)	14 (%100) / 0 (%0,0)	13 (%92,9) / 1 (%7,1)	5(%71,5) / 2 (%28,5)	0,374
Gestasyonel yaş (USG tanısında /MRG anında) medyan (minimum-maksimum)	24 (19-35) / 24 (19-35)	22 (18-33) / 23 (19-34)	22 (18-33) / 23 (19-33)	22 (14-31) / 22 (19-37)	23 (20-25) / 24 (21-26)	0,024 (ikili grup karşılaştırmaları p>0,05)

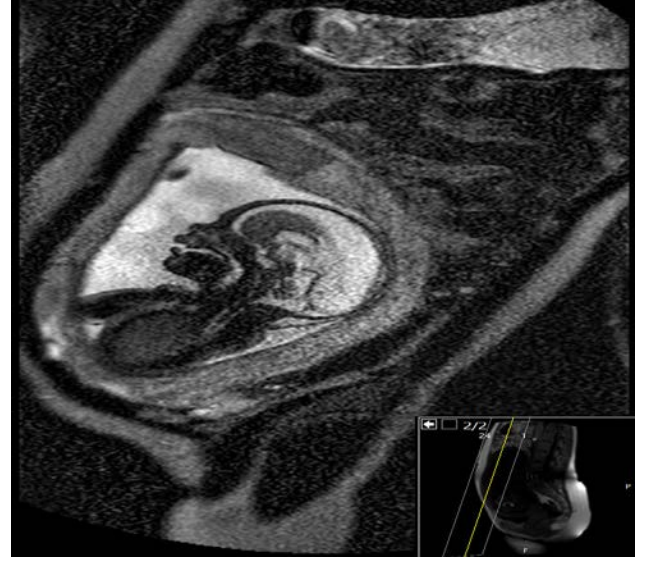
USG: Ultrasonografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

TARTIŞMA

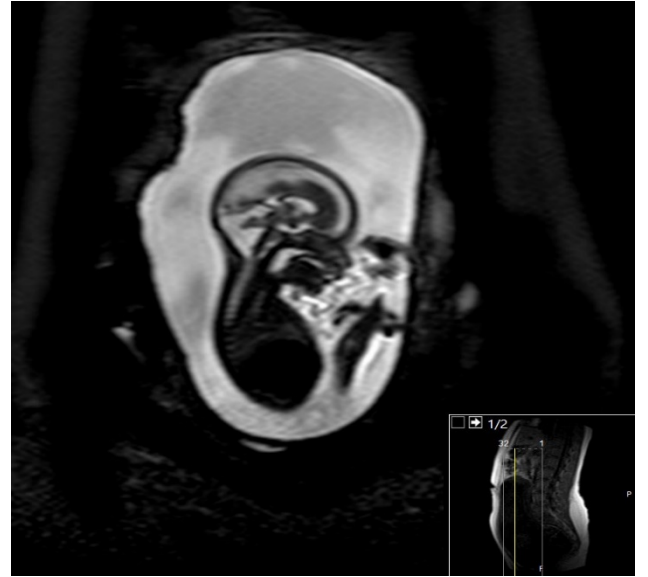
Santral Sinir Sistemi anomalileri fetal MRG'nin temel endikasyon kategorisi olarak saptanmıştır. Fetal MRG kayıtlarının %87'si SSS anomalilerine ait iken yalnızca %13 olgu diğer organ sistemleri olarak kategorize ettiğimiz dört sisteme ait anomalilerin toplamı idi. Bu oranlar literatürdeki diğer büyük araştırmalar ile uyumludur (4, 9).

Fetal SSS'nin sonografik değerlendirilmesinde en önemli zorluk rutin aksiyel/transvers kesitlerin baş çevresi ve baş çaplarının ölçümü için yeterli olmasına rağmen nörosonografide sagittal kesitlerin özellikle saf midsagittal kesitin elde edilmesinin mutlak gerekli olmasıdır (7, 10).

Rutin prenatal USG uygulamalarında biyometrik ölçümlerin alınması için gerekli planlar aksiyel/transvers planlardır (11) ve özellikle fetus baş prezentasyonda olduğunda mid-sagittal kesitin elde edilmesi oldukça zordur. Bu nedenle fetal intrakraniyal yapıların rutin aksiyel/transvers muayenesinde anormal ölçümler (lateral ventriküllerin 10 mm'den geniş olması veya sisterna magna'nın 10 mm'den geniş olması) veya normalde görülmesi gereken bir anatomik mesafenin görülememesi (kavum septum pellucidum yokluğu) gibi dolaylı bulgular elde edildiğinde tanı için SSS'nin sagittal planları elde edilmelidir (7). Korpus kallozum gelişim bozukluklarının değerlendirilmesinde (Resim 1), posterior fossanın ve özellikle vermisin değerlendirilmesinde (Resim 2 ve Resim 3) MRG ile elde edilebilen bu gerçek sagittal planların sağladığı bilgiler zorunludur.



Resim 1. 22. gebelik haftasında parsiyel korpus kallozum agenezisi olgusu. SSH-TSE sagittal plan görüntüde korpus kallozumun kaudal-posterior kısmının gelişmemiş olduğu demonstre edilmiştir.



Resim 2. 20. gebelik haftasında inferior vermian hipoplazi olgusu. SSH-TSE sagittal plan görüntüde tegmento-vermian açıda artış ve vermis inferiorunun hipoplazik olduğu görülüyor.



Resim 3. Ultrasonografide sisterna magna mesafesi genişlemiş (transvers kesitte ön arka çap 10 mm üzerinde) bir olguda araknoid kist ön tanısı ile fetal MRG istenmiş, SSH-TSE sagittal plan görüntülerde serebellar bası bulgularının olmaması nedeniyle görünüm mega sisterna magna olarak değerlendirilmiştir.

Perinatolojide gözlemlerin veri haline dönüştürülmesi nispeten zordur. Çünkü sınanan hipotezin ispatına yönelik değerlendirilen verinin karıştırıcı faktörlerden saflaştırılması ve biçimlendirilmesi güçtür. Fetal MRG'nin prenatal tanı ve anomalilerin yönetimine katkısını konu alan çalışmaların ortak bir değişkeni USG ile MRG arasındaki bulgu farklılıklarının nicelik (sayı) ve nitelik (anomali tanı kategorisinin tamamen veya kısmen değişimi) açısından değerlendirilmesidir (4, 7). Biz de çalışmamızda bu başlıkta bir değerlendirme yaptığımızda en önemli farklılıkların korpus kalozum gelişim bozuklukları kategorisinde olduğunu gördük (Tablo II). Bu gözlem üç farklı kriterin bir araya gelmesi ile ortaya çıkabilmektedir.

1. Ultrasonografide görülmeyen bir anormalliğin MRG'de görülmesi

2. Bu ilave anormalliğin gebeliğin devamı kararını terminasyon kararına dönüştürebilmesi

3. Bu bulguların ilk 24 haftada ortaya çıkabilmesi

Çalışmamızda prenatal USG ile fetal MRG bulgu sayıları karşılaştırıldığında %69,9 olguda eşit sayıda bulgu veya USG'de daha fazla sayıda bulgu saptanmış idi. Gebelik akibeti açısından bakıldığında ek bulgu saptanmayan olgularda 48 (%47,1) terminasyon, ek bulgu saptanan olgularda ise 27 (%51,4) terminasyon kararı çıkmıştır ($p=0,325$). Bu durum fetal MRG'nin temel olarak USG'deki tanının doğrulanması ve gebeliğin akibeti hakkında USG'ye dayalı tanı ile varılacak bilimsel-etik kanaatin pekiştirilmesi gerekçesi ile kullanıldığını düşündürmektedir.

Fetal MRG'nin prenatal tanı ve yönetimde USG'ye yardımcı olarak kullanımına ait literatürde MRG'nin USG tanısını doğrulamak amaçlı kullanıldığı genel kabul gören bir bilgidir (1 – 3, 8). Ancak doğrulamayı iki başlıkta ele almak gerektiği açıktır; anormal bulgunun varlığını doğrulama ve yokluğunu doğrulama ya da normalliğin teyidi. Bu açıdan bakıldığında fetal MRG'nin merkezimizde normalliğin teyidi gerekçesi ile kullanımı oldukça sınırlı görünmektedir. Bu çalışmada normal sonuçlara ait raporlara çok az sayıda rastlanmıştır (Tablo I). Son iki yılda negatif sonuçlar yani fetal MRG'nin herhangi bir anormallik saptamadığı olgular görülmekle birlikte bu sayılar henüz fetal MRG'nin negatif doğrulama için de istendiğini söyletecek istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. İzole ılımlı ventrikülomegali olgularında lateral ventrikül ön-arka mesafesi 10 mm üzeri ölçülen çok az sayıda olguda fetal MRG'de ventriküller normal ölçülerde olarak rapor edilmiştir. Fetal anomalinin ikinci bir görüntüleme yöntemi ile teyid edilmesi fetal otopsi yapılamadığında medikolegal açıdan ek bir güvence sağlıyor olabilir. USG çıktılarının kaybolabilmesi ve USG belleğinde yer alan görüntü kayıtlarının silinebilmesi nedeni ile MRG arşivi güvenilir, uzun ömürlü ve tekrarlayan değerlendirmelere de uygun olduğundan özel bir değere sahiptir (12).

Fetal MRG ile prenatal USG'yi karşılaştıran ilk çalışmalar MRG'nin %45,3 olguda ilave anatomik bulgular elde ettiğini rapor etmiştir (13). Ancak bu çalışmalar

özellikle iki açıdan eleştiriye açıktır; ilk olarak Radyoloji uzmanlarının değerlendirme öncesinde ultrasonografi bulgularına sahip olmaları ve ikincisi de USG muayenelerini yapan kişilerin tecrübe düzeylerinin ve cihaz kalitelerinin heterojen olmasıdır. Sonraki yıllarda yapılan prospektif ve iyi tasarlanmış çalışmalarla MRG'nin USG'ye üstün veya alternatif değil yardımcı ve tamamlayıcı bir modalite olduğu kanaati yerleşmiştir (7, 12).

Fetusun 18-23. haftalar arasında yapılan anomali taramasında ventrikül mesafesinin ölçümü SSS muayenesinde en önemli parametrelerden biridir (11). Ventrikülomegali tespit edildiğinde ise bu bulgunun izole mi yoksa başka anomalilerle birlikte mi olduğu sorusu prognoz belirleyicidir (14). Çalışmamızda USG ile ventrikülomegali tespit edilmiş olgular fetal MRG'ye başvurulmuş fetal anomali olgularının en büyük alt-grubunu teşkil etmekte idi (Tablo II). Ventrikülomegalilerde olguların % 23,5'inde MRG ile ilave bulgu saptanmıştır ve bu rakamlar literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumludur (15).

Fetal MRG'nin zamanlaması pratikte gebeliğin sonlandırılabilme limitleri ile de kısıtlanıyor görünmektedir (12). Çalışmamızda en büyük 5 endikasyon kategorisinde MRG'ye 22 - 24. gebelik haftalarında başvurulmuş olduğu saptanmıştır (Tablo II). KGA bu yaklaşım için özel bir istisna oluşturur. Fetal MRG'ye 24. gebelik haftasından sonra da başvurulma ihtiyacı KGA tanısı için tipiktir. Lissensefali, polimikrogiri/pakigiri, gri madde heterotopisi ve kortikal displazilerde 24.hafta sınırı nöronal göç ve kortikal gelişimin olağan süreci gözönüne alındığında sorunludur (16). Bu anomalilerin araştırılmasında MRG ile USG'ye ilave bulgular 24.haftadan önce %43,8 düzeyinde iken 30.hafta ve ötesinde %77,8'e çıkmaktadır (17). Ancak 24.haftadan sonra elde edilen bulguların Perinatoloji konsey kararlarına ve dolayısıyla gebelik akıbetine etkisi ülkeden ülkeye, merkezden merkeze ve hatta aynı merkezde yıldan yıla kritik değişkenlik gösterir.

Rossi ve ark. sistematik bir derlemede fetal MRG'nin SSS anomalilerindeki ilave katkısını araştırmışlardır (7). Prenatal USG ile fetal MRG arasındaki karşılaştırma 3 kategoride özetlenmiştir; pozitif/negatif tam uyum, fetal

MRG ile ek bulgu ve USG ile fetal MRG arasında diskordans ya da tam zıtlık (7). Literatür taramasında 13 çalışmanın içerdiği 710 fetusa ait sonuçlar incelendiğinde %65,4 olguda fetal MRG USG tanısını doğrulamış (pozitif tam uyum) ve %22,1 olguda ek bulgu sağlamıştır (pozitif kısmi uyum) (7). Fetal MRG %18,4 olguda USG ile saptanmamış SSS anomalileri açığa çıkarmış ve %2,0 olguda USG fetal MRG'den daha doğru sonuçlar vermiştir (7). SSS anomalileri içinde USG ile fetal MRG arasında en yüksek uyum %51,3 ile ventrikülomegali olgularında saptanmıştır (7). Çalışmamızda da en yüksek uyum %76,5 ile ventrikülomegali olgularında saptanmıştır (Tablo II).

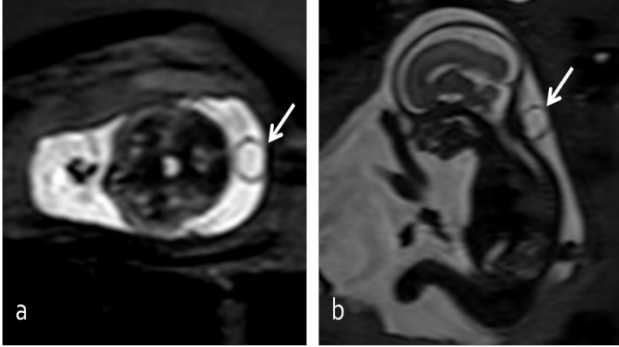
Diğer yandan USG ile fetal MRG arasında en yüksek uyumsuzluk %48,6 ile orta hat anomalilerinde gözlenmiştir (7). Çalışmamızda orta hat anomalilerinde USG ile fetal MRG arasında bulgu sayısı farklılıkları %46,4 düzeyinde olmakla beraber (Tablo II), bu olgulardaki ek bulgular tam bir uyumsuzluk kategorisine geçiş olarak kabul edilecek bulgular değildi. Bu konudaki mevcut literatürün tartışmaya en açık taraflarından biri bu başlıktır. Gerek orta hat anomalileri gerekse diğer anomali kategorilerinde tanının tümüyle değiştiği bildirilen olgularda değişen tanımlar ile bilgiler verilmemesi bu başlıkta yapılan değerlendirmelerin nesnelliğini şüpheli hale getirmektedir. Korpus kalozum gelişim bozuklukları üst başlığı içinde total ve parsiyel ageneziler, disgeneziler ve hipoplaziler dahil edilebildiğinden ve güncel literatür bilgisi ışığında verilen Perinatoloji Etik Kurul kararında parsiyel veya total yokluğundan ziyade eşlik eden diğer SSS anomalilerinin varlığı veya yokluğu daha belirleyici olduğundan (18) bu başlıkta literatürde yapılan değerlendirmelerin nesnelliği tartışmalıdır.

Kanaatimizce literatürde yer alan çalışmaların en tartışmalı tarafı fetal anomalilerin kategorizasyonudur. Rossi ve ark. sistematik derlemelerinde orta hat anomalileri başlığı altında korpus kalozum agenezisi, holoprozensefali, açık nöral tüp defekti (NTD) ve Dandy-Walker malformasyonu (DWM) gibi anomalileri bir bütün olarak görmüştür (7). Oysa fetal MRG'nin özellikle gebeliğin sonlandırılması veya devamı gibi kararlar açısından USG'ye katkılarını bakıldığında bu gruplandırma oldukça yanıltıcı olabilir. Korpus kalozum agenezisi olgularında eşlik eden diğer anomaliler özellikle

posterior fossa anomalilerinden vermian anomaliler bu kritik kararda belirleyici olabilecek iken (18), açık NTD olgularında eşlik eden anomalilerden çok lezyon seviyesi (2,8) daha büyük önem arz eder. Çalışmamızda bu nedenle korpus kallozum gelişim bozuklukları, açık NTD ve DWM olguları orta hat anomalileri başlığında birleştirilmemiştir.

Açık NTD'de lezyon seviyesi, çapı ve içeriğinin belirlenmesi özel önem arzeder (2, 8). Açık NTD olgularında 24.haftadan önce tespit edildiğinde gebelik terminasyonu seçeneği sunulabildiğinden ve ailelerin bu öneriyi kabul oranları yüksek olduğundan fetal MRG'nin bu başlıktaki kullanımı ağırlıklı olarak tanının doğrulanması düşüncesi iledir.

Kapalı NTD olgularında ise USG ile defektin nöral doku elemanı içermediğini kesin bir dille söylemek zordur (2, 8). Bu nedenle fetal MRG burada da tanının doğrulanması ve özellikle gergin kord varlığını araştırmak argümanı ile istenmektedir (19, 20).



Resim 4. 23. gebelik haftasında kapalı servikal NTD olgusu. SSH-TSE aksiyel (a) ve sagittal plan (b) görüntülerde kese içinde nöral doku olmadığı görülmektedir (meningose).

İki görüntüleme modalitesinin karşılaştırılmasında en iyi yaklaşım kuşkusuz altın standart kabul edilen bir bilgi kaynağının temel alınmasıdır. Bu konudaki çalışmalarda fetal otopsi bulgularının referans standart olarak alındığı görülmektedir (4, 7). Ancak ülkemizde ailelerin fetal otopsi kabul oranları oldukça düşüktür (21). Makroskopik muayene ile sınırlı kalan değerlendirmelerde fetal anomalilerin nihai tanısı ve eşlik eden bulguların tümünün ortaya konabilmesi mümkün olamamaktadır. Bu

nedenlerle USG-MRG bulgu mukayesesi tartışmalı kalmaktadır. Bu nedenle çalışmamızın en önemli kısıtlılığı USG ve MRG bulgularının ve tanularının fetal otopsi bulguları ile mukayese edilmemiş olmasıdır.

Yakın tarihte Süleyman Demirel Üniversitesi'nden yapılan bir retrospektif çalışmada MRG istemlerinin %60,7'si intrakraniyal anomalilerin ileri araştırılması endikasyonu ile olduğu bildirilmiştir (22). Spinal kord anomalileri (%3,5) ayrı tutulduğunda diğer sistemlere ait anomaliler de %14 düzeyindedir (22) ve bu oranlar çalışmamız ile uyumludur. Ancak bu çalışmada ikinci büyük kategori olarak maternal obezite ayrı bir endikasyon olarak yer almıştır ve maternal obezite nedeni ile tam olarak değerlendirilemeyen sistem belirtilmemiştir (22). Kanaatimizce maternal obezitenin başlı başına veya doğrudan bir MRG endikasyonu olarak ele alınması tartışmalıdır. Çünkü prenatal USG ile ilk değerlendirme sonucu herhangi bir anormal ölçüm veya bulgu elde edilmemişse, yalnızca fetal anormal taramasının optimum görüntü kalitesinde tamamlanamamış olması düşüncesi ile başvuru MRG çekimleri ayrı bir klinik kullanım başlığı olarak kabul edilmelidir.

Prenatal sonografi ile saptanmış fetal anomalilerin yönetiminde MRG sonografik tanıyı doğrulama, arşivleme ve ek anomaliler araştırma gerekçeleri ile isteniyor görünmektedir. Santral sinir sistemi dışındaki fetal organ sistemlerinde MRG'ye başvuru oldukça kısıtlıdır. Fetal MRG'nin geleceği ultrasonografide cihaz, yazılım ve kullanıcı tecrübelerinin gelişimini, fetal anomalilere yaklaşımda bilimsel-etik bilgi birikiminin evrimini ve MRG teknolojisindeki yenilikleri içeren dinamik bir süreçte şekillenecektir.

KAYNAKLAR

1. Levine D. Obstetric MRI. J Magn Reson Imaging 2006;24:1-15.
2. Weston MJ. Magnetic resonance imaging in fetal medicine: a pictorial review of current and developing indications. Postgrad Med J 2010;86:42-51.
3. Chung R, Kasprian G, Brugger PC, Prayer D. The current state and future of fetal imaging. Clin Perinatol 2009;36:685-99.

4. Verburg B, Fink AM, Reidy K, Palma-Dias R. The Contribution of MRI after Fetal Anomalies Have Been Diagnosed by Ultrasound: Correlation with Postnatal Outcomes. *Fetal Diagn Ther* 2015;38:186-94.
5. Smith FW, Adam AH, Phillips WD. NMR imaging in pregnancy. *Lancet* 1983;1:61-2.
6. Levine D, Barnes PD, Sher S, et al. Fetal fast MR imaging: reproducibility, technical quality, and conspicuity of anatomy. *Radiology* 1998;206:549-54.
7. Rossi AC, Prefumo F. Additional value of fetal magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of central nervous system anomalies: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:388-93.
8. Saleem SN. Fetal MRI: An approach to practice: A review. *J Adv Res* 2014;5:507-23.
9. Bahado-Singh RO, Goncalves LF. Techniques, terminology, and indications for MRI in pregnancy. *Semin Perinatol* 2013;37:334-9.
10. International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology Education Committee. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:109-16.
11. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, et al. ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:116-26.
12. Prayer D, Malinger G, Brugger PC, et al. ISUOG Practice Guidelines: performance of fetal magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:671-680.
13. Bekker MN, van Vugt JM. The role of magnetic resonance imaging in prenatal diagnosis of fetal anomalies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:173-8.
14. Huisman TA. Fetal magnetic resonance imaging of the brain: is ventriculomegaly the tip of the syndromal iceberg? *Semin Ultrasound CT MR* 2011;32:491-509.
15. Griffiths PD, Reeves MJ, Morris JE, et al. A prospective study of fetuses with isolated ventriculomegaly investigated by antenatal sonography and in utero MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:106-11.
16. Levine D, Barnes PD, Robertson RR, Wong G, Mehta TS. Fast MR imaging of fetal central nervous system abnormalities. *Radiology* 2003;229:51-61.
17. Twickler DM, Magee KP, Caire J, Zaretsky M, Fleckenstein JL, Ramus RM. Second-opinion magnetic resonance imaging for suspected fetal central nervous system abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:492-6.
18. Santo S, D'Antonio F, Homfray T, et al. Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:513-21.
19. Ghi T, Pilu G, Falco P, et al. Prenatal diagnosis of open and closed spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:899-903.
20. Rossi A, Biancheri R, Cama A, Piatelli G, Ravegnani M, Tortori-Donati P. Imaging in spine and spinal cord malformations. *Eur J Radiol* 2004;50:177-200.
21. Kul S, Korkmaz HA, Cansu A, et al. Contribution of MRI to ultrasound in the diagnosis of fetal anomalies. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:882-90.
22. Yalçın SE, Yalçın Y, Tola EN, et al. Fetal Manyetik Rezonans görüntüleme endikasyonlarının incelenmesi. *Perinatoloji Dergisi* 2018;26:18-24.

Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi ile CD133+/CD44+ prostat kanser kök hücrelerinin iki boyutlu ve üç boyutlu ortamdaki hücresel farklılıklarının belirlenmesi

DETERMINATION OF CELLULAR DIFFERENCES OF CD133+/CD44+ PROSTATE CANCER STEM CELLS IN TWO-DIMENSIONAL AND THREE-DIMENSIONAL MEDIA BY FOURIER TRANSFORMATION INFRARED SPECTROSCOPY

Günnur GÜLER¹, Eda AÇIKGÖZ², Gülperi ÖKTEM³

¹Ege Üniversitesi, İlaç Araştırma-geliştirme ve Farmakokinetik Uygulama Merkezi, İzmir

²Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Van

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZ

Amaç: Sferoid kültürleri, hücrelerin kendi iç dinamikleri ve diğer hücrelerle olan etkileşimleri açısından tek tabakalı kültürlerle kıyasla tümör dokusunun özelliklerini daha iyi yansıtmaktadır. Bu çalışmanın amacı, üç boyutlu (3D) ve iki boyutlu (2D) kültür ortamlarında üretilen CD133+/CD44+ prostat kanser kök hücrelerinin (KKH) makromoleküllerindeki benzerlik ve farklılıklarının araştırılmasıdır.


Gereç ve Yöntem: DU-145 prostat kanser hücre hattı içerisindeki CD133+/CD44+ yüzey belirteç özelliklerine sahip KKH'leri akış sitometrisi (FACS) kullanılarak izole edilmiştir. Agarla kaplı kültür kapları ile sferoid yapıları oluşturulmuştur. 2D ve 3D kültür ortamlarındaki KKH hücreleri Fourier dönüşümü kızılötesi (FTIR) spektroskopisi ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: CD133+/CD44+ hücrelerin birinci haftada agarlı kültür ortamlarında mikro-agregatlar oluşturduğu gözlenmiştir. İkinci haftada ise, olgun sferoid yapıların oluştuğu saptanmıştır. 2D ve 3D (multisellüler tümör sferoidleri) kültür ortamlarında üretilen hücreler ile yapılan FTIR analizleri KKH hücre yapısındaki proteinler, lipitler, karbonhidratlar ve nükleik asitlerde (DNA, RNA) önemli derecede farklılıklar olduğunu göstermiştir. Membran lipit açıl zincir uzunluğu ve hücre zarı kalınlığı, proteinlerin sekonder yapıları ve DNA oligonükleotitlerin baz sekanslarında veya fonksiyonel gruplarında önemli farklılıkların olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, 3D kültür ortamında üretilen sferoid yapılarının in vivo tümör dokusu ile benzer özellikler sergilediğini göstermiştir.

Sonuç: Hücre ortam koşulları ile yaratılmış olan fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikler hücrelerin kendi iç dinamiğini ve mikroçevresi içerisindeki etkileşimlerini önemli derecede etkilemektedir. 2D kültür ortamları ile hücreleri tek boyutta indirgemek hücrelerin gerçek özelliklerini yansıtmamaktadır. Bu nedenle, 3D kültür ortamları ile hücre dinamiklerinin incelenmesi gerekmektedir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, kanserde önemli bir hücre popülasyonunu oluşturan KKH'lerin membran yapısı, lipitler, proteinlerin

Günnur GÜLER

Ege Üniversitesi, İlaç Araştırma-geliştirme ve Farmakokinetik Uygulama Merkezi, İzmir

 <https://orcid.org/0000-0002-8485-7372>

sekonder yapıları ve DNA oligonükleotit yapılarının terapötik hedef olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: kanser kök hücresi, prostat kanseri, FTIR spektroskopisi, multiselüler tümör sferoidleri, 3D hücreler, 2D hücreler

ABSTRACT

Objective: Spheroid cultures reflect properties of tumor tissue better than monolayer cultures in terms of internal dynamics and interaction with other cells. The aim of this study is to investigate the similarities and differences in CD133+/CD44+ prostate cancer stem cells (CSCs) produced in three-dimensional (3D) and two-dimensional (2D) culture media.

Material and Method: CSCs with CD133+/CD44+ surface marker properties in the DU-145 prostate cancer cell lines were isolated using flow cytometry (FACS). Spheroid structures were formed with agar-coated culture vessels. CSCs in 2D and 3D cultures were compared with Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy.

Results: CD133+/CD44+ cells were observed to form micro-aggregates in cultured media in the first week. In the second week, mature spheroid structures were formed. FTIR analysis revealed that the 2D and 3D (multicellular tumor spheroids) models of CSCs exhibit significant differences in proteins, lipids and nucleic acids. Significant differences were detected in membrane lipid acyl chain length, membrane thickness, protein secondary structures and DNA oligonucleotides. The results showed that spheroids in 3D culture medium exhibit similar properties to in vivo tumor tissue.

Conclusion: Physical, chemical and biological properties generated by environmental conditions significantly affect internal dynamics of cells and their interactions within the microenvironment. Reducing the cells in one dimension through the 2D culture medium does not reflect actual properties of cells. Therefore, cell dynamics in 3D culture media should be investigated. This study demonstrates that cellular lipids, membrane structure, protein secondary structures and nucleic acids of CSCs constituting an important cell population in cancer may be therapeutic targets.

Keywords: cancer stem cell, prostate cancer, FTIR spectroscopy, multicellular tumor spheroids, 3D cells, 2D cells

Prostat kanseri (PCa), dünya genelinde erkeklerde en sık teşhis edilen ikinci kanser olup, kanser ölümlerinin erkeklerdeki en sık sebeplerinden birisidir. Dünya sağlık örgütü (WHO) ve ulusal kanser veri tabanının istatistiklerine göre 2012 yılında gerçekleşmiş olduğu tahmin edilen 1,1 milyon yeni vakayla yılda 300.000 kişi bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir [1, 2].

Prostat dokusu, bağ ve kas dokusundan oluşan fibromüsküler stroma ve bu yapı ile iç içe geçmiş olan epitelyal glandüler bileşenlerden oluşmaktadır [3]. PCa epitelyal hücrelerin proliferasyonu ve malign transformasyonu sonucunda oluşmaktadır. Geleneksel anti-PCa terapileri ameliyat, radyasyon, hormonal ablasyon ve kemoterapiyi içermektedir [4]. Artan çabalara rağmen, bu tedaviler ileri ve/veya metastatik hastalığı olan hastalar için etkili değildir. Çoğu durumda, kanser terapileri bazı hücrelerin ortadan kaldırılmamasına bağlı

olarak tedavi sonrasında kanser kısa bir süre sonra yeniden ortaya çıkmaktadır. Kanser kök hücre (KKH) hipotezi, onkolojik hastalıkların moleküler özelliklerinin çoğunu ve kanserlerin relaps, metastaz yapma ve konvansiyonel tedavilere direnç geliştirmeye eğilimlerini açıklayan oldukça önemli bir modeldir [5].

Kanser kök hücresi, normal kök hücreler gibi kendini yenileme yeteneği bulunan, radyoterapi ve kemoterapiye dirençli, bulunduğu dokunun dışında vücudun diğer dokularında da koloni oluşturabilme yeteneğine sahip olan hücrelerdir [4, 5]. Güncel radyoterapi ve kemoterapiler kanser hücre bulk popülasyonunu öldürmektedir, ama spesifik direnç mekanizmaları tarafından korunan KKH'lerini ortadan kaldırmamaktadır [5]. Hayatta kalan KKH'leri hastalığın nüksetmesine neden olarak, yeni tümör ve metastazların oluşmasına neden olmaktadır. Tekrarlayan tümörler hızla yayılır ve önceden kullanılan

ilaçlara dirençli hale gelerek prognoza yol açmaktadır. Böylece, KKH'lerinin spesifik sağ kalımı birçok tedavinin başarısız olmasının temel nedenidir. Bu nedenle, PCa içerisinde yer alan KKH'lerin tanımlanması ve karakterize edilmesi yeni stratejik tedavilerin geliştirmesi açısından oldukça önemlidir. KKH'lerin izole edilip tanımlanmasında değişik yöntemler kullanılmaktadır. Prostat kanser kök hücreleri (PKKH) CD44, CD133, integrinler, Sca-1 gibi prostat kök hücrelerine benzer değişik belirteçleri ifade etmektedir [6]. Bu belirteçler prostat kanser kök hücrelerinin izole edilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır.

Tümör hücreleri ile yapılan in vitro deneylerde birçok laboratuvarında tek tabakalı (monolayer) tümör hücre kültürleri kullanılmaktadır. Söz konusu in vitro hücre modeliyle kanserin temel oluşum mekanizmaları ve ilaç tedavisi ile ilgili oldukça değerli bilgiler edinilmiştir. Ancak, tek tabakalı kültür ortamları vücutta kitle oluşturan solid tümörlerin üç boyutlu uzaysal özelliklerini tam olarak yansıtamamaktadır. Bu nedenle, solid tümörlerin üç boyutlu düzeni dikkate alınarak daha uygun in vitro sistemler oluşturulması amacıyla multiselüler tümör sferoidleri (MSTS) geliştirilmiştir. MSTS'ler, solid tümörlerin üç boyutlu büyüme ve organizasyonunu oldukça gerçekçi bir biçimde yansıtmakta ve bunun sonucunda tümörler söz konusu hücreler arası ilişkileri ve mikroçevresel koşulları çok daha net olarak ortaya koyabilmektedir [7].

Söz konusu çalışmamızdaki amacımız, Fourier dönüşümü kızılötesi (FTIR) spektroskopisi kullanılarak DU-145 insan prostat kanser kök hücrelerine ait multiselüler tümör sferoidleri (3D) ile monolayer hücreleri (2D) karşılaştırarak hücre biyokimyasındaki farklanmaları moleküler düzeyde belirlemektir. FTIR spektroskopisi, analiz edilen biyolojik örneklerin (doku kesitleri, hücre, lipozom, vücut sıvıları vb.) moleküler bileşimi hakkında hızlı ve doğrudan bilgi sağlayan biyofiziksel bir tekniktir. Sarf malzeme gerektirmemesi, örneğe zarar vermemesi, az miktarda örnek gerektirmemesi (birkaç mikrolitre) ve etiketsiz (label-free) ölçüm sağlaması sebebiyle son zamanlarda, biyomedikal, farmasötik ve biyoteknolojik araştırmalar ile biyokimyasal ve biyofiziksel çalışmalar için giderek daha önemli bir teknik haline gelmektedir [8–12]. FTIR tekniği,

IR ışığın soğurulması ile kimyasal bağların titreşiminin ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. Bir hücrenin FTIR spektrumundaki en güçlü IR sinyalleri hücre içeriğindeki proteinler, lipitler, karbonhidratlar ve nükleik asitler gibi makromoleküllerin fonksiyonel gruplarından kaynaklanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

DU-145 Prostat Kanser Hücre Hattının Üretilmesi

DU-145 prostat kanser hücre hattının çoğaltılmasında ve sürdürülmesinde içerisinde %10 ısı ile inaktive edilmiş fetal bovin serum, %1 oranında Amfoterisin B ve %1 oranında L-Glutaminin bulunduğu RPMI-1640 besi ortamı kullanılmıştır. Besi ortamına ekilen hücreler 37°C'de, %5 CO₂'li ve nemli ortamda inkübe edilmiştir. Hücre hattı canlılık, çoğalma ve enfeksiyon açısından inverted mikroskopta günlük olarak takip edilmiştir. Flasklarda %80'in üzerinde hücre yoğunluğu gözlemlendiğinde hücreler pasajlanarak çoğaltılmıştır.

FACS Yöntemiyle CD133+/CD44+ Kanser Kök Hücrelerinin İzolasyonu

DU-145 prostat kanser hücreleri içerisindeki CD133+/CD44+ popülasyonunun izolasyonu için akış sitometrisi kullanılmıştır. Hücreler tripsin ile flask yüzeyinden ayrılıp yıkama işlemi yapıldıktan sonra 10 µl CD133-FTICHis ve 10 µl CD44-APC eklenerek +4°C'de 15 dk. karanlık ortamda inkübe edilmiştir. Daha sonra CD133+/CD44+ yüzey belirtecini içeren hücre popülasyonu FACS Aria II (Beckton Dickinson) cihazı ile sort edilmiştir.

Sferoid Üretimi

Sferoid üretimi için zemini agarla kaplı 6 kuyucuklu kültür kapları kullanılmıştır. Bunun için steril %3'lük stok agar solüsyonu hazırlanmıştır. Zemin kaplama işlemi için hazırlanan stok agar serumsuz RPMI-1640 medium ile karıştırılarak son konsantrasyon %1 olacak şekilde ayarlanmıştır. Elde edilen solüsyon her bir kuyucuğa 1 ml olacak şekilde paylaştırılmış ve donması için +4°C'de 10 dk. bekletilmiştir. Daha sonra izole edilen CD133+/CD44+ hücreleri 1x10⁴ hücre/kuyucuk olacak şekilde serumsuz RPMI-1640 medium içerisinde süspanse edilerek

kuyucuklara ekilmiştir. Haftada 2 defa olmak üzere taze medium değişimleri yapılarak takip edilmiştir.

Hücre örneklerinin FTIR için hazırlanması

DU-145 prostat kanser hücre hattından izole edilen CD133+/CD44+ hücreler ve bu hücrelerin agar kaplı kültür ortamlarına ekilerek elde edilen sferoidler toplanarak steril izotonik solüsyonda (%0,9 NaCl) üç defa yıkanmıştır. Yıkama işleminden sonra, hücreler NaCl solüsyonunda re-süspanse edilmiştir.

FTIR spektroskopik ölçümleri

Ölçümler, zayıflatılmış toplam yansıma (ATR) ünitesi ile birleştirilmiş ve DLATGS detektörü ile donatılmış IRTracer-100 FTIR spektrometresi (Shimadzu, Japonya) ile gerçekleştirilmiştir. Hücre süspanسیونunun 2 µl'lik miktarı (yaklaşık 1x10⁶ hücre/ml), ATR kristali üzerinde yerleştirilmiştir ve [8]' de açıklandığı gibi, kuru hava temizleme koşulları altında yaklaşık 10 dakika kadar oda sıcaklığında kurutulmuştur. Her kültürden alınan üçer numune bağımsız olarak ATR üstüne yetiştirilerek ölçülmüştür, bu şekilde ölçümler üçer kopya halinde gerçekleştirilmiştir (triplicate). Her ölçüm başına en az beş spektrum, 4000-800 cm⁻¹ (orta-IR) spektral aralığında kaydedilmiştir. Her interferogram için 4 cm⁻¹ spektral çözünürlükte toplam 128 tarama ortalaması alınmıştır. ATR kristali boş olduğunda hava spektrumu arka plan (background) olarak kaydedilmiştir.

FTIR veri işleme

Spektral ön işleme, fark spektrumları ve Student t-testleri ile hiyerarşik küme analizi, MATLAB altında çalışan 'Kinetics' (Belçika'daki Université Libre de Bruxelles, Prof. Dr. Erik Goormaghtigh tarafından sağlanmıştır) ile gerçekleştirilmiştir.

Spektral ön işleme: FTIR spektrumları, spektrometre yazılım programı LabSolutions (Shimadzu, Japonya) ile kaydedildi. Spektral ön işleme ve görselleştirme amacıyla 'Kinetics' yazılımı şu şekilde kullanarak gerçekleştirilmiştir: Spektrumdaki atmosferik su buharı katkısı, 1562-1555 cm⁻¹ referans pik olarak alınarak çıkarılmıştır. Daha sonra, spektrumlar tüm spektrum

üzerinde baseline düzeltmesi yapılmış ve Amid II bölgesinde 1585 ve 1482 cm⁻¹ arasında eşit alan için normalize edilmiştir.

Ortalama absorbans spektrumu: Her örnek tipi için tamamen ön işlem görmüş (baseline düzeltilmiş ve normalize edilmiş) absorbans spektrumlarının (her hücre koşulu için kaydedilen en az 15 spektrum) ortalaması alınmıştır.

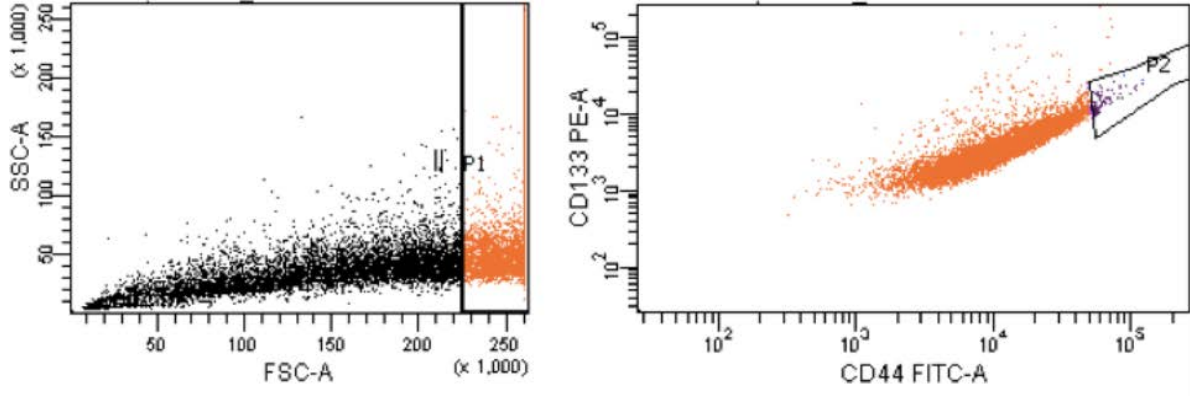
Kızılötesi fark spektrumları ve Student t-testi: Farklı koşullardaki hücrelerin fark spektrumlarını hesaplamak için, 2D-hücrelerinin ortalama absorbans spektrumu, 3D-hücrelerin ortalama absorbans spektrumundan çıkarılmış olup '(3D hücreler) - (2D hücreler)' şeklinde gösterilmiştir. Her bir hücre hattı durumunun spektrumları arasında istatistiksel bir karşılaştırma yapabilmek için, her dalga boyunda Student t-testi gerçekleştirildi. Burada, kırmızı noktalar, önemli farkların meydana geldiği dalga sayılarında standart sapmaları göstermektedir ($\alpha = \% 0,1$ anlamlılık ile).

Hiyerarşik küme analizi (HCA): Tüm absorbans spektrumları için 3015-2800 ve 1800-800 cm⁻¹ birleştirilmiş spektral aralığında kümeleme analizi gerçekleştirilmiştir. Böylece iki farklı yöntemle hazırlanan hücre hatları (2D ve 3D) arasındaki diskriminant karakteristikleri belirlenmiştir.

BULGULAR

Kanser kök hücrelerin FACS ile ayırımı

DU-145 insan prostat kanser hücreleri, hücre yüzey belirteci olan CD133 ve CD44 ifadesine dayalı olarak tanımlanıp izole edilmiştir. Hücreler CD133+/CD44+ popülasyon (sorted) olarak FACS ile ayrılmıştır (Şekil-1). Elde edilen kanser kök hücrelerinin saflığı CD133 ve CD44 antikoları ile test edilmiştir. Sort edilen hücrelerin oranı %0.5 olarak tespit edilmiştir. Akış sitometri analizlerini doğrulamak için, hücreler yeniden değerlendirilmiştir. Sonuçlar, sort işlemi sonrasında hücrelerin saflık oranlarının %90,3 arasında olduğunu göstermiştir.

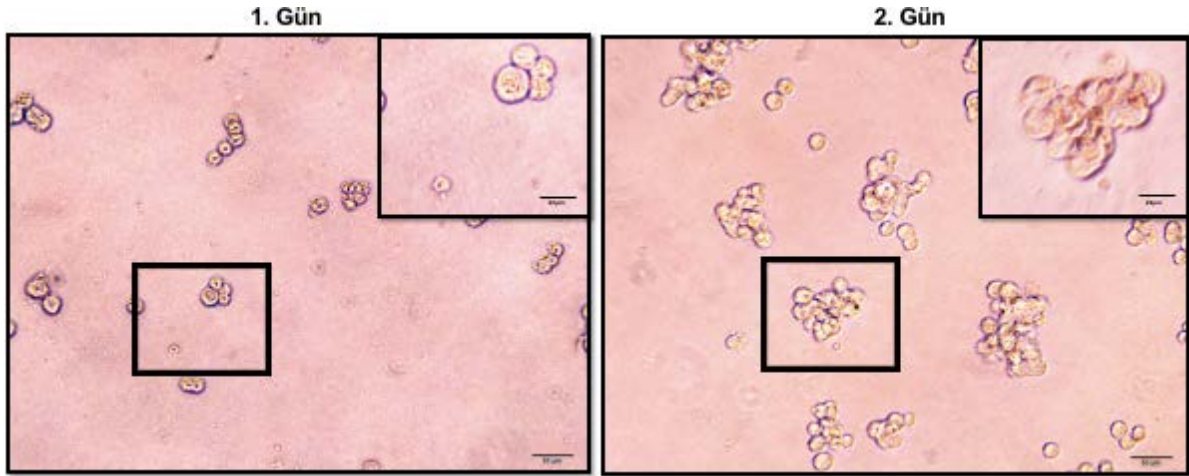


Şekil-1. DU-145 insan prostat kanser hücre hattından izole edilen CD133+/CD44+ hücrelerin dağılımını gösteren akış sitometrisi.

DU-145 CD133+/CD44+ Hücrelerinin Sferoid Oluşumu

DU-145 CD133+/CD44+ tek hücre düşecek şeklinde resüspanse edildikten sonra kültür kaplarına ekilmiştir. Agar kaplı kuyucuklara 10.000 DU-145 CD133+/CD44+ hücreleri ekildikten sonra, 1 gün içinde bu hücrelerin

kümeler şeklinde bir araya gelerek tekdüze mikro-agregatlar oluşturduğu gözlenmiştir (Şekil-2). Bir araya gelen hücreler 2 günde sınırları belirgin olmayan, amorf kümeler oluşturmuştur (Şekil-2).



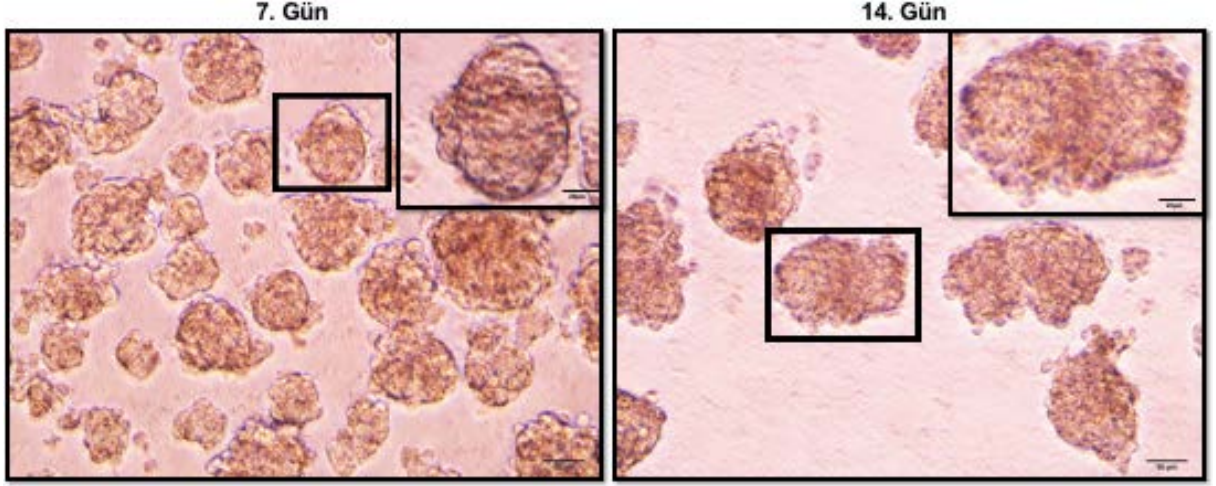
Şekil-2. DU-145 CD133+/CD44+ hücrelerinin 1. ve 2. günde oluşturduğu mikro-agregatlar (İnverted mikroskop, Scale bar: İç (20 µm); Dış (50 µm)).

Oluşan küresel yapılar zaman içerisinde büyümeye devam ederek 7 gün sonra olgun sferoid yapıları oluşturmaya başlamıştır. Sferoid yapıları sınırları belirgin, yuvarlak şekilli morfolojik özellik sergilemiştir. Mikroskopik analizler sonuçları, oluşan sferoid yapılarının

120-150 µm arasında olduğunu göstermiştir. Multiselüler tümör sferoid (MSTS) yapılarında bölgelere göre değişik özellikler ile karakterize hücrelerin varlığı tespit edilmiştir. MSTS yapıların iç bölgelerinde koyu kahverengi alanların varlığı tespit edilmiştir. Dış kısımda yer alan hücrelerin

daha şeffaf olduğu görülmüştür (Şekil-3). 14 günün sonunda, 250-400 µm arasında değişen morfolojik olarak

genellikle sınırlı tam olarak belirgin olmayan MSTs yapıları izlenmiştir (Şekil-3).

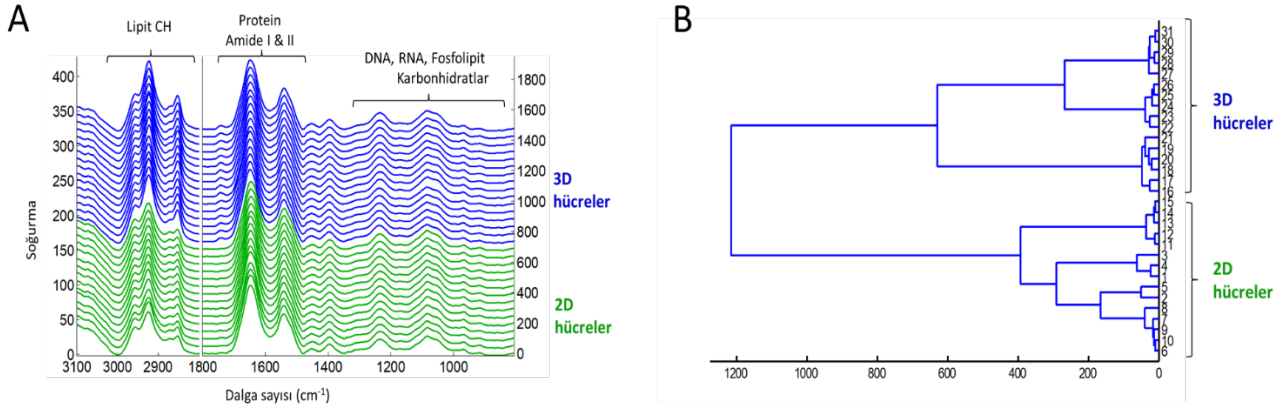


Şekil-3. DU-145 CD133+/CD44+ hücrelerinin 7. ve 14. günde oluşturduğu olgun sferoid yapıları (İnverted mikroskop, Scale bar: İç (20 µm); Dış (50 µm)).

2D ve 3D Ortamda Prostat Kanseri Kök Hücrelerinin FTIR Spektrumları

DU-145 insan prostat kanser kök hücrelerinin iki farklı hücre kültürü ortamında hazırlanan multiselüler tümör sferoidleri (3D) ve monolayer hücreleri (2D)'nin absorptans spektrumları 4000-800 cm^{-1} spektral aralığında kaydedilmiştir (Şekil-4A). Hücre içeriğindeki makromolekülleri oluşturan fonksiyonel grupların moleküler titreşimleri temel olarak üç bölgeye ayrılmaktadır. Atomlar arasındaki bağ titreşimlerinden kaynaklanan dalga sayılarına karşılık gelen fonksiyonel gruplar Tablo 1'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Kısaca bahsedecek olursak, (1) 3015-2800 cm^{-1} spektral aralığındaki karakteristik absorptans bantları yoğunlukla lipit CH gruplarından kaynaklanırken, (2) Amid I (1700-1600 cm^{-1}) and Amid II (1600-1500 cm^{-1}) bantları ise protein ikincil yapılarından (örn. α -heliks, β -plakalı tabakalı yapı) meydana gelmektedir. (3) 1250-800 cm^{-1} spektral bölgedeki bantlar ise fosfolipitler ve nükleik asitlerin (DNA, RNA) fosfat grupları ile karbonhidrat ve oligosakkaritlerin COH ve CC gruplarından kaynaklanmaktadır [8, 13-17].

Hiyerarşik kümeleme analizi (HCA) tüm absorptans spektrumları için 3015-2800 ve 1800-800 cm^{-1} birleştirilmiş spektral aralığında gerçekleştirilmiştir. HCA'da, iki farklı kültür ortamında hazırlanan hücrelerin FTIR spektrumları, spektral benzerliklere göre sınıflandırılmaktadır. Spektrumlar arasındaki değişkenlikler, heterojenlik değerleri ile tanımlanır. 'Kinetics' yazılımı tarafından otomatik olarak hesaplanan kümeler arasındaki yüksek heterojenlik değerleri, kümeler arasındaki yüksek farklılıkları göstermektedir. HCA grafiğinde (Şekil-4B) açıkça görüldüğü gibi, 3D ve 2D hücreler kendi grupları içerisinde heterojen pattern sergilemelerine rağmen, 3D hücrelerinin FTIR spektrumları 2D hücrelerinin spektrumlarından başarılı bir şekilde iki ayrı küme olarak sınıflandırılmıştır. Kümeleme analizi sonucunda elde edilen yüksek heterojenlik değerleri, 3D ve 2D hücreler arasında önemli derecede farklılıklar olduğunu göstermektedir. Hücre yapısındaki proteinler, lipitler, karbonhidratlar ve nükleik asitler (DNA, RNA) kümeleme analizinde rol alan önemli makromoleküllerdir.

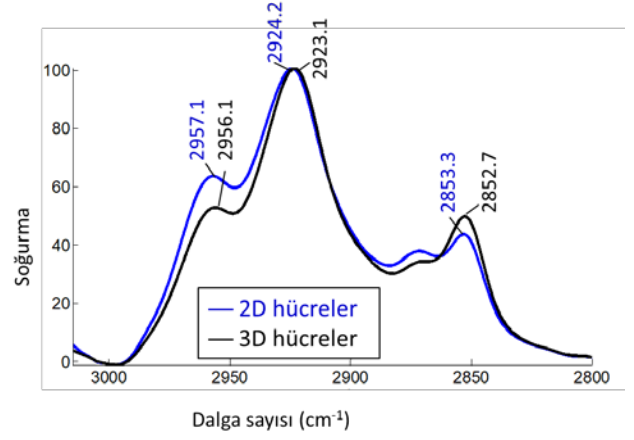


Şekil-4. (A) Üç boyutlu (3D) ve iki boyutlu (2D) prostat kanser kök hücrelerinin FTIR spektrumları. (B) Hiyerarşik kümeleme analizi. 3015-2800 ve 1800-800 cm^{-1} birleştirilmiş spektral aralığında absorpsiyon spektrumları ile gerçekleştirilmiştir.

Tablo I. Bağ titreşimlerinden kaynaklanan dalga sayıları ve karşılık gelen fonksiyonel gruplar [8, 13–17].

Dalga sayısı (cm^{-1})	Moleküler titreşimler ve açıklamaları	Hüresel yapılar
3010	Olefinik $\nu(\text{C-H})$	Doymamış yağ asitleri
2958	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$: asimetric gerilme	Lipit, protein
2921	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$: asimetric gerilme	Lipit (çoğunlukla)
2872	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$: simetric gerilme	Lipit, protein
2852	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$: simetric gerilme	Lipit (çoğunlukla)
1742	Ester $\nu(\text{C=O})$: gerilme	Lipit ester grupları (Fosfolipit, trigliserit, kolesterol)
1660, 1652	Protein $\nu(\text{C=O})$: gerilme	Protein Amid I: α -heliks yapı
1685, 1635	Protein $\nu(\text{C=O})$: gerilme	Protein Amid I: β -plakalı yapı
1540	Protein $\delta(\text{N-H})$, $\nu(\text{C-N})$: N-H bükülme, C-N gerilme	Protein Amid II: α -heliks yapı
1461	CH_2 makaslama	Lipit
1410-1370	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$: simetric gerilme; CH_3 bükülme	Amino asit anyonik karboksil grupları; protein, lipit
1256, 1225	$\nu_{\text{as}}(\text{PO}_2^-)$: asimetric gerilme	Fosfolipitler, nükleik asitler (DNA, RNA)
1176	$\nu_{\text{as}}(\text{CO-O-C})$: asimetric gerilme	Fosfolipitler, trigliserit ve kolesterol esterleri
1147, 1032	C-O gerilme	Glikojen, karbonhidrat, oligosakkarit
1000-800	C-C, C-O, O-P-O gerilme	Nükleik asitlerin şeker-fosfat omurgası

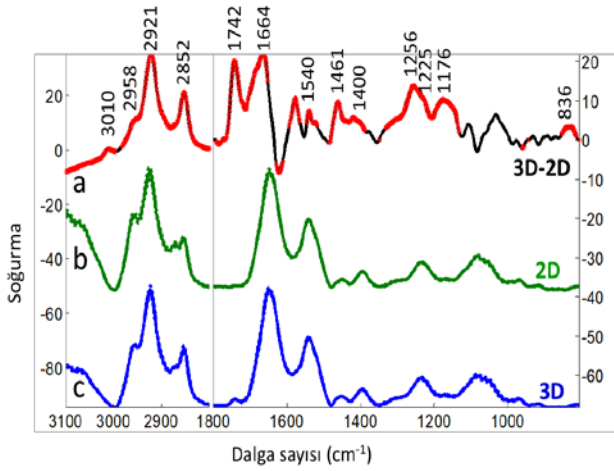
Lipit açıl CH gruplarının 3000-2800 cm^{-1} spektral aralığındaki karakteristik absorptans bantları Şekil-5’de detaylı olarak dalga sayısı ile birlikte gösterilmektedir. Bu bölgenin incelenmesi, hücre zarı dinamiği, biyofiziksel özellikleri ile lipit miktarı ve kompozisyonu hakkında bilgi sağlar [18, 19]. Açıkça görüldüğü gibi, 3D-hücre ortamında hem CH_2 ve hem de CH_3 asimetrik ve simetrik gerilme vibrasyonlarından kaynaklanan bant pozisyonları düşük dalga sayısına kaymaktadır ($\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ için: 2957,1→2956,1 cm^{-1} ; $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$ için: 2924,2→2923,1 cm^{-1} ; $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$ için: 2853,3→2852,7 cm^{-1}). Bu durum, prostat kanser kök hücrelerinin multiselüler tümör sferoidleri (3D) ortamında daha düzenli bir lipit yapısına hakim olduğunu göstermektedir. 2D monolayer hücreleri ile karşılaştırıldığında, 3D multiselüler tümör sferoidlerinde CH_2 asimetrik ve simetrik gerilmelerinden kaynaklanan IR absorptans değerleri CH_3 sinyallerine oranla yüksektir. Bu durum, membrane lipit açıl zincir uzunluğu ve membran kalınlığı ile ilişkilidir [20, 21]. Bizim çalışmamızda ise, membrane lipit uzunluğunun 3D sferoidlerde daha uzun olduğunu dolayısıyla, hücre zarının daha kalın olduğunu göstermektedir. Bunlara ek olarak, FTIR-fark spektrumuna bakıldığında (Şekil-6, spektrum a), lipit CH bantlarından gelen sinyallerin 3D-hücre ortamında daha yüksek absorptans değerine sahip olması lipit miktarında önemli derecede farklılıklar olduğunu belirtmektedir. Daha ayrıntılı bahsedecek olursak; 3D hücrelerin doymuş (3000-2800 cm^{-1}) ve doymamış (3010 cm^{-1}) yağ asitleri miktarında artış gözlenmektedir. Bunlara ek olarak, lipit ester $\text{C}=\text{O}$ grupları (1742 cm^{-1}) ile trigliserit ve kolesterol esterlerinin (1176 cm^{-1}) IR absorptans değerlerindeki artış lipit kompozisyonunda da farklılıklar olduğunu ifade etmektedir.



Şekil-5. Üç boyutlu (3D) ve iki boyutlu (2D) prostat kanser kök hücrelerinin CH_2 and CH_3 lipit bantlarını gösteren FTIR spektrumları. Spektrumların karşılaştırması amacıyla, absorptans spektrumları CH_2 asimetrik gerilme bandına ($\sim 2923.1 \text{ cm}^{-1}$) göre maksimize edilmiştir.

FTIR-fark spektrumu, absorptans spektrumunda kolayca tespit edilemeyen küçük spektral değişimleri yakalamak için sıklıkla kullanılır. FTIR-fark spektrumu (Şekil-6, spektrum a), 2D-hücrelerin ortalama absorptans spektrumunun (Şekil-6, spektrum b), 3D-hücrenin ortalama absorptans spektrumundan (Şekil-6, spektrum c) digital ortamda çıkarılmasıyla elde edilmiş olup '(3D) - (2D)' şeklinde belirtilmiştir. Kırmızı renk ile belirtilen noktalar, önemli farklılıkların meydana geldiği dalga sayılarında standart sapmaları göstermektedir. 3D hücrelerinde lipit açıl CH grupları (3015-2800 cm^{-1}), lipit ester $\text{C}=\text{O}$ grupları (1742 cm^{-1}), protein α -heliks ve β -plakalı yapılar (1685’de geniş omuz bandı, 1664 ve 1540 cm^{-1}), fosfodiester bağları (1260-1200 cm^{-1} ve 1062’de geniş omuz bandı), trigliserit ve kolesterol esterleri (1176 cm^{-1}), şeker ve/veya karbonhidrat yapıları (1200-950 cm^{-1}) ile nükleik asitlerin şeker-fosfat omurgası yapılarına (836 cm^{-1}) karşılık gelen dalga sayılarında pozitif absorptans değerleri gözlenmektedir. Bu durum, 2D hücreleri ile karşılaştırıldığında, 3D hücrelerde proteinler, lipitler, karbonhidratlar ve nükleik asitler (DNA, RNA) gibi makromoleküler yapılarda belirgin derecede artış olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, prostat KKH 3D hücreleri ile 2D hücreleri arasında önemli derecede

biyokimyasal farklanmalar vardır. FTIR-fark spektrumu (Şekil-6, spektrum a) ile elde edilen bu bulgular, Şekil-4 ve Şekil-5'de gözlenen bulgular ile uyumluluk göstermektedir. Çalışmalar, 900-800 cm^{-1} spektral bölgenin incelenmesiyle, DNA oligonükleotitlerin baz sekanslarında veya fonksiyonel gruplarında biyolojik modifikasyonların bir sonucu olarak DNA şeker büzgecinde küçük fakat önemli değişiklikleri ortaya çıkarmayı mümkün kıldığını göstermiştir [22].



Şekil-6. 2D hücrelerin (b) ve 3D hücrelerin (c) ortalama absorpsiyon spektrumları ile '3D-2D' şeklinde belirtilen FTIR-fark spektrumu (a) ve Student t-testi. FTIR-fark spektrumu, 2D-hücrelerin ortalama absorpsiyon spektrumunun, 3D-hücrenin ortalama absorpsiyon spektrumundan dijital ortamda çıkarılmasıyla elde edilmiştir. Her bir dalga boyunda $\alpha = \% 0,1$ 'lik bir anlamlılık seviyesine sahip Student t-testi hesaplanmıştır. Spektrum üzerindeki kalın noktalı işaretler, istatistiksel olarak anlamlı farkları gösterir. Daha iyi okunabilirlik için spektrumlar dengelendi.

TARTIŞMA

Son yıllarda, kanser çalışmalarında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Buna rağmen, günümüzde kullanılan cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve güncel olan aşı tedavilerin yetersiz olduğu görülmektedir. Bunun en önemli nedenlerinden biri, kanserin kökü veya tohumu olarak nitelendirilebileceğimiz kanser kök hücrelerinin

hedeflenmemesinde kaynaklanmaktadır. KKH'leri tümör dokusunun oldukça küçük bir popülasyonunu oluşturmaktadır. KKH'leri sahip olduğu benzer özellikleri sayesinde tümörün gelişmesi, prognozu, relapsı ve metastazından sorumludur. Bu nedenle, etkili tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi için KKH'lerinin ortadan kaldırılması gerekmektedir. KKH'lerinin sergilemiş olduğu karakteristik özelliklerin altında yatan biyolojik özelliklerin belirlenmesi önem arz etmektedir. Daha önce yapmış olduğumuz çalışmalarda, iki ve üç boyutlu hücre kültür ortamlarında KKH'lerini farklı genetik özellikler sergilediği tespit edilmiştir [23]. Elde ettiğimiz sonuçlardan yola çıkarak hücre kültür ortam koşullarının KKH'lerdeki biyomoleküllerde de birtakım değişikliklere neden olabileceği hipotezi geliştirilmiştir. Bu çalışmada, iki ve üç boyutlu ortamlarda üretilen KKH'lerinin protein, lipid, karbonhidrat ve nükleik asit gibi temel moleküllerdeki değişimler ATR-FTIR yöntemi ile incelenmiştir. Çalışmadaki FTIR sonuçlarına göre, üç boyutlu ortamdaki prostat kanser kök hücrelerinin hücre zarı lipid yapılarının daha düzenli olduğu, membrane lipidlerinin daha uzun olduğu ve hücre zarının daha kalın olduğu kanısına varılmaktadır. Ayrıca, bu hücrelerin toplam lipid miktarında (doymuş ve doymamış yağ asitleri) artış ve lipid kompozisyonunda farklanmalar gözlenmektedir. Bunlara ek olarak, 3D ortamda üretilen PKKH'lerinin protein α -heliks yapılarında ve nükleik asitlerde belirgin derecede artış gözlenmektedir. Bu durum, 3D PKKH'lerde hücre zarı dinamiğinin, lipid sentezinin ve protein ve gen ekspresyon seviyelerinin 2D hücrelerden önemli derecede farklı olduğunu göstermektedir.

KKH'lerin karakterizasyonu ve izolasyonunda sıklıkla hücre yüzey belirteçleri kullanılmaktadır. Prostat KKH'leri CD44, CD133, inegrinler, Sca-1 gibi değişik belirteçler kullanılarak izole edilmektedir [6]. Bu çalışmamızda, CD44 ve CD133 yüzey belirteçleri kullanılarak KKH'lerin birçok özelliğini karşılayabilen CD133+/CD44+ özelliğine sahip hücreler izole edilmiştir. CD44 yüzey belirteci kendini yenileme, tümör oluşumu, hücre adezyonu, ilaç direnci ve metastaz gibi önemli onkogenik süreçlerde rol oynamaktadır [24–26].

Çeşitli yöntemler ve materyaller kullanılarak yapılan üç boyutlu hücre kültür modelleri, in vivo fizyolojik

mikroçevreyi taklit ederek tümör hücrelerinin biyolojik özelliklerini daha iyi tanımlamak için yararlı bir platform sağlamaktadır [27]. Bu özellikler sayesinde, geleneksel tek tabakalı hücre kültürü ve in vivo kültür modellemeleri arasında önemli bir köprü görevi görmektedir. Tümör mikroçevresi prostat kanseri invazivliği, metastaz, ve radyoterapi ve kemoterapiye direnç ile ilişkilidir. Multiselüler tümör sferoidleri (MSTS) kültürleri prostat kanserinde kemoterapiye, radyoterapiye ve androjen ablasyonuna direnç mekanizmalarını aydınlatılması ve yeni terapötik hedeflerin keşfi için iyi bir modeldir [28]. KKH'leri tümör kitlesi içerisindeki diğer hücreler ile kıyaslandığında benzersiz özellikler sergilemektedir. MSTS'leri kanser hücrelerin terapiye direnç, invazyon, migrasyon ve metastaz gibi özelliklerin daha iyi değerlendirilmesine olanak verme potansiyeline sahiptir [29–32].

Kültür ortamları temelde, hücrelerin büyümesi için gerekli olan yapay ortamları sağlamaktadır. Başka bir ifadeyle, diğer hücreler dışında kalan bileşenleri içeren hücrelerin mikro-çevresi olarak da tanımlanabilir. Bu açıdan bakıldığında, hücrelerin üretmek için hazırladığımız ortamlar sadece büyümeyi değil, aynı zamanda biyolojik olarak hücrelerin nasıl bir davranış paterni sergileyeceğini de etkilemektedir. 2D kültür ortamları, hücre yapısını tek boyuta indirmediği için temelde hücrelerin polarize hallerini ve diğer hücrelere ile olan etkileşimlerini yansıtmamaktadır. Bu açıdan değerlendirildiğinde, 2D ortamları hücre içi veya hücre dışı dinamikler hakkında yeterli bilgi verememektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda, 2D kültür ortamında üretilen kanser hücrelere kıyasla 3D kültür ortamında üretilen hücrelerin gen ve protein ifadelerinin, kök hücre karakteristiklerinin ve ilaç gibi değişik ajanlara verilen tepkilerin değiştiği rapor edilmiştir [23, 33–35].

Hücre zarı yapısı ve lipit bileşenlerindeki değişiklikler, iyon kanalları, taşıyıcılar, reseptörler, sinyal transdüktörleri ve enzim aktivitesi gibi hücrel fonksiyonları etkilemektedir. Literatür bilgileri hücrelerin malign transformasyonu sırasında lipit profilinde ve membran lipitlerin biyofiziksel özelliklerinde değişikliklerin meydana geldiğini göstermektedir. Membran lipitlerinin biyofiziksel özellikleri membran

geçirgenliği, hücre iç/dış trafiği, ilaç direnci ve apoptoz gibi hücrel olaylarla ilişkilidir [36]. Bu çalışmada, farklı kültür ortamlarında üretilen hücrelerin lipit dinamiklerinin değiştiği gösterilmiştir.

TEŞEKKÜR

FTIR spektroskopi ölçümleri, Ege Üniversitesi İlaç Araştırma ve Geliştirme Merkezi ve Farmakokinetik Uygulamalar Merkezi'nde yapıldı. Bu çalışmada, FTIR spektrometresinin kullanımına izin verdiği için Prof. Dr. Ercüment Karasulu'ya ve temin edilen Kinetics' programı için Prof. Dr. Erik Goormaghtigh'e teşekkür ediyoruz.

KAYNAKLAR

1. Wong MCS, Goggins WB, Wang HHX et al. Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries. *Eur Urol* 2016;70:862–874.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. *Global Cancer Statistics, 2012*. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87–108.
3. Packer JR, Maitland NJ. The molecular and cellular origin of human prostate cancer. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* 2016;1863:1238–1260.
4. Leão R, Domingos C, Figueiredo A, Hamilton R, Tabori U, Castelo-Branco P. Cancer stem cells in prostate cancer: Implications for targeted therapy. *Urol Int* 2017;99:125–136.
5. Chang JC. Cancer stem cells: Role in tumor growth, recurrence, metastasis, and treatment resistance. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:S20-5.
6. Jaworska D, Król W, Szliszka E. Prostate cancer stem cells: Research advances. *Int J Mol Sci* 2015;16:27433–27449.
7. Hirschhaeuser F, Menne H, Dittfeld C, West J, Mueller-Klieser W, Kunz-Schughart LA. Multicellular tumor spheroids: An underestimated tool is catching up again. *J Biotechnol* 2010;148:3–15.
8. Güler G, Acikgoz E, Karabay Yavasoglu NÜ, Bakan B, Goormaghtigh E, Aktug H. Deciphering

- the biochemical similarities and differences among mouse embryonic stem cells, somatic and cancer cells using ATR-FTIR spectroscopy. *Analyst* 2018;143(7):1624-1634.
9. Smolina M, Goormaghtigh E. Gene expression data and FTIR spectra provide a similar phenotypic description of breast cancer cell lines in 2D and 3D cultures. *Analyst* 2018;143(11):2520-2530.
 10. Derenne A, Gasper R, Goormaghtigh E. The FTIR spectrum of prostate cancer cells allows the classification of anticancer drugs according to their mode of action. *Analyst* 2011;136:1134-41.
 11. Gasper R, Mijatovic T, Bénard A, Derenne A, Kiss R, Goormaghtigh E. FTIR spectral signature of the effect of cardiotoxic steroids with antitumoral properties on a prostate cancer cell line. *Biochim Biophys Acta* 2010;1802:1087-94.
 12. Gazi E, Dwyer J, Gardner P et al. Applications of Fourier transform infrared microspectroscopy in studies of benign prostate and prostate cancer. A pilot study. *J Pathol* 2003;201:99-108.
 13. Toyran N. Fourier Transform Infrared Microspectroscopy Technique: Review. *Turkiye Klin J Med Sci* 2008;28:704-714
 14. Aksoy C, Severcan F. Role of Vibrational Spectroscopy in Stem Cell Research. *Hindawi Publ Corp Spectrosc An Int J* 2012;27:167-184
 15. Movasaghi Z, Rehman S, Rehman I ur. Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy of Biological Tissues. *Appl Spectrosc Rev* 2008;43:134-179.
 16. Diem M, Boydston-White S, Chiriboga L. Infrared Spectroscopy of Cells and Tissues: Shining Light onto a novel Subject. *Appl Spectrosc* 1999;53:148A-161A
 17. Fabian H, Mäntele W. Infrared spectroscopy of proteins. In: Chalmers JM, Griffiths PR (eds) *Handbook of Vibrational Spectroscopy*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2002;1-27.
 18. Güler G, Gärtner RM, Ziegler C, Mäntele W. Lipid-Protein Interactions in the Regulated Betaine Symporter BetP Probed by Infrared Spectroscopy. *J Biol Chem* 2016;291:4295-307.
 19. Korkmaz F, Köster S, Yildiz Ö, Mäntele W. The Role of Lipids for the Functional Integrity of Porin: An FTIR Study Using Lipid and Protein Reporter Groups. *Biochemistry* 2008;47:12126-12134.
 20. Derenne A, Claessens T, Conus C, Goormaghtigh E. Infrared Spectroscopy of Membrane Lipids. In: *Encyclopedia of Biophysics*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2013;1074-1081.
 21. Kumar S, Shabi TS, Goormaghtigh E. A FTIR imaging characterization of fibroblasts stimulated by various breast cancer cell lines. *PLoS One* 2014;9(11):e111137.
 22. Banyay M, Sarkar M, Gräslund A. A library of IR bands of nucleic acids in solution. *Biophys Chem* 2003;104:477-488.
 23. Oktem G, Bilir A, Uslu R et al. Expression profiling of stem cell signaling alters with spheroid formation in CD133(high)/CD44(high) prostate cancer stem cells. *Oncol Lett* 2014;7:2103-2109.
 24. Yan Y, Zuo X, Wei D. Concise Review: Emerging Role of CD44 in Cancer Stem Cells: A Promising Biomarker and Therapeutic Target. *Stem Cells Transl Med* 2015;4:1033-1043.
 25. Li Z. CD133: A stem cell biomarker and beyond. *Exp Hematol Oncol* 2013;2:1.
 26. Wang L, Zuo X, Xie K WD. The Role of CD44 and Cancer Stem Cells. *Methods Mol Biol* 2018;1692:31-42.
 27. Lv D, Hu Z, Lu L, Lu H, Xu X. Three-dimensional cell culture: A powerful tool in tumor research and drug discovery. *Oncol Lett* 2017;14:6999-7010.
 28. Kurioka D, Takagi A, Yoneda M, Hirokawa Y, Shiraiishi T, Watanabe M. Multicellular spheroid culture models: Applications in prostate cancer

- research and therapeutics. *J Cancer Sci Ther* 2011;3:60–65.
29. Ishiguro T, Ohata H, Sato A, Yamawaki K, Enomoto T, Okamoto K. Tumor-derived spheroids: Relevance to cancer stem cells and clinical applications. *Cancer Sci* 2017;108:283–289.
 30. Xin L, Lukacs RU, Lawson DA, Cheng D, Witte ON. Self-Renewal and Multilineage Differentiation In Vitro from Murine Prostate Stem Cells. *Stem Cells* 2007;25:2760–2769.
 31. Chambers KF, Mosaad EMO, Russell PJ, Clements JA, Doran MR. 3D cultures of prostate cancer cells cultured in a novel high-throughput culture platform are more resistant to chemotherapeutics compared to cells cultured in monolayer. *PLoS One* 2014;9(11):e111029.
 32. Bielecka ZF, Maliszewska-Olejniczak K, Safir IJ, Szczylik C, Czarnecka AM. Three-dimensional cell culture model utilization in cancer stem cell research. *Biol Rev* 2017;92:1505–1520.
 33. Riedl A, Schleder M, Pudelko K et al. Comparison of cancer cells in 2D vs 3D culture reveals differences in AKT–mTOR–S6K signaling and drug responses. *J Cell Sci* 2017;130:203–218.
 34. Stankevicius V, Kunigenas L, Stankunas E et al. The expression of cancer stem cell markers in human colorectal carcinoma cells in a microenvironment dependent manner. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;484:726–733.
 35. Mosaad EO, Chambers KF, Futrega K, Clements JA, Doran MR. The Microwell-mesh: A high-throughput 3D prostate cancer spheroid and drug-testing platform. *Sci Rep* 2018;8:1–12.
 36. Peetla C, Vijayaraghavalu S L V. Biophysics of Cell Membrane Lipids in Cancer Drug Resistance: Implications for Drug Transport and Drug Delivery with Nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev* 2013;65:1686–1698.

Laparoskopik sleeve gastrektomi spesmenleri histopatolojik olarak incelenmeli mi? Bir üniversite hastanesinin 246 hastadaki deneyimi

SHOULD LAPAROSCOPIC SLEEVE GASTRECTOMY SPECIMENS BE EXAMINED HISTOPATHOLOGICALLY? EXPERIENCE IN TWO HUNDRED FORTY-SIX PATIENTS IN UNIVERSITY HOSPITAL

Serhan DERİCİ¹, Koray ATILA¹, Özgül SAĞOL²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZ

Amaç: Morbid obezitenin cerrahi tedavisi için laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) son yıllarda giderek daha sık uygulanan bir yöntem haline gelmiştir. Bu yöntemde yaklaşık 1000-1100ml hacminde bir mide kısmı rezeke edilmektedir. Midenin rezeke edilen bu kısmının değerlendirildiği çalışmaların bir kısmında rastlantısal malign lezyonların görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda laparoskopik sleeve gastrektomi ameliyatı yapılan hastaların histopatolojik sonuçlarının değerlendirilmesi, varsa malign lezyonların gelişiminde etki eden faktörlerin tartışılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Dünya sağlık örgütü ölçütlerine uygun olarak tek akademik merkezde Ocak 2013 - Ekim 2017 tarihleri arasında LSG ameliyatı yapılmış ardışık 246 hastanın prospektif olarak kayıt altına alınan tıbbi verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların %72,4'ü kadındı. Ortalama VKİ: 45,41kg/m² olarak belirlendi. En sık görülen patolojik bulgu gastrit idi. Üç hastada rastlantısal malignite iki hastada atrofik gastrit ve yaygın intestinal metaplazi saptandı. Malignite saptanan hastaların ameliyat öncesi değerlendirmelerinde bu bulgulara rastlanmamıştı.

Sonuç: Son yıllarda özellikle ileri yaşta hastalara uygulanan bariyatrik ameliyat sayılarında ciddi artış vardır. Obezite diğer sistemik hastalıklar için olduğu gibi malignite gelişimi için de risk faktörüdür. Her ne kadar bizim serimizde yaş malignite için anlamlı değişken olarak saptanamamış olsa da yaşlı obez hastaların daha fazla ameliyat ediliyor olması, mide histopatolojilerinde daha fazla malign bulguya rastlanmasına neden olacaktır. Bu malign lezyonların küçük ve subserozal yerleşimli olması halinde, ameliyat öncesi incelemelerde gözden kaçma olasılıkları bulunmaktadır.

Ameliyat öncesi endoskopik muayene yapılmalı, burada patolojik bulguya rastlanmasa bile LSG prosedüründe midenin ön ve arka yüzü serozal-subserozal lezyonların araştırılması için mutlaka mobilize edilmelidir. Rezeksiyon sonrası tüm mide spesmenlerinin histopatolojik incelemesi, rastlantısal malignitelerin gözden kaçmaması adına uygun olacaktır.

Anahtar Sözcükler: obezite, laparoskopik sleeve gastrektomi, gastrointestinal stromal tümör, nöroendokrin tümör

Serhan DERİCİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir
35340 Balçova-İZMİR

 <https://orcid.org/0000-0002-2828-1452>

ABSTRACT

Introduction: Laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) has become an increasingly common practice in recent years. In this method, about 1000-1100ml stomach is resected. In the case reports or case series, incidental malignant lesions have been reported. The aim of this study was to evaluate the histopathological results of patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy and to discuss the factors affecting the development of malignant lesions.

Material and Method: In accordance with the criteria of the World Health Organization, LSG surgeries were performed in 246 consecutive patients between January 2013 and October 2017 in a single academic center. Prospectively recorded medical data of these patients were retrospectively reviewed.

Results: 72.4% of the patients were female. The average BMI was 45,4kg/m². The most common pathological finding was gastritis. Three patients had incidental malignancy; two patients had atrophic gastritis and extensive intestinal metaplasia. These malign lesions could not be detected in the preoperative evaluations of the patients.

Conclusion: In recent years, there has been a significant increase in the number of bariatric operations performed for elderly patients. Although "the older age" was not found as a risk factor for malignancy in our study, the incidence of malignancy in older people is higher than that of younger individuals. Due to the increase in the number of elderly obese patients, the malignant lesions may increase. If these lesions are small in size or located at subserosa, they may not be detected in preoperative examinations.

Even if no pathological findings are observed in the preoperative endoscopic evaluation, the anterior and posterior wall of the stomach should be fully mobilized to look for possible subserosal lesions in LSG procedure. Histopathological examination of all gastric specimens should be performed for potential incidental occult malignancies.

Keywords: obesity, laparoscopic sleeve gastrectomy, gastrointestinal stromal tumor, neuroendocrine tumor

Obezite ve obezite ilişkili hastalık

insidansındaki artış bu durumla mücadelenin sadece konservatif yöntemlerle yürütülemeyeceğini göstermiştir. Obezite insidansındaki bu artışa paralel olarak bariyatrik cerrahi işlemlerde son yıllarda ciddi artış izlenmektedir. Özellikle Amerika Birleşik Devletleri kaynaklı veriler bariyatrik cerrahi girişimlerde son on yılda %450 oranında artış olduğunu göstermektedir (1). Minimal invaziv tekniklerdeki gelişim ile özellikle laparoskopik bariyatrik cerrahi girişimler çeşitlenmiş ve ameliyat sayıları ciddi artış göstermiştir. Bariyatrik cerrahide 2014 yılından itibaren dünya çapında en sık uygulanan işlemlerden biri laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) olmuştur (2-4).

Vertikal olarak %75 - %90 mide rezeksiyonu yapılan LSG ameliyatı sonrası morbid obez hastaların kilo verme oranları tatmin edici düzeydedir. (2, 3). Yapılan vertikal kesme işlemi ile yaklaşık 1000 ml hacme sahip bir mide rezeksiyon materyali oluşmaktadır(5, 6) (Resim 1). R-Y gastrik by-pass ameliyatından farklı olarak mide rezeksiyonunun yapıldığı bir işlem olan laparoskopik

sleeve gastrektomi ameliyatına ait spesmenlerin histopatolojik incelemelerinde rastlantısal patolojik bulgular ile karşılaşıldığı bildirilmektedir (7, 8) . Gastrointestinal sisteme ait bilinen patolojileri olmayan bu hastaların spesmen histopatolojik incelemelerinde; gastrit bulgularının yanı sıra intestinal metaplazi gibi malignite öncülü olabilecek lezyonlar ile karşılaşıldığı ve gastrointestinal stromal tümör (GİST) gibi malign lezyonların görüldüğü bildirilmektedir (8).



Resim 1: Mide spesimen

Laparoskopik sleeve gastrektomi ameliyatı yaptığımız hastalara ait mide spesmenlerinin histopatolojik sonuçlarının incelendiği bu çalışmada; özellikle pre-malign ya da malign lezyonların görülme sıklığı ve bu lezyonların gelişimine etki edebilecek faktörlerin tartışılması amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmanın yapılması için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alındı (Karar Numarası: 2017/25-34).

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Ocak 2013 –Ekim 2017 tarihleri arasında Dünya Sağlık Örgütü'nün obezite cerrahisi ölçütlerine uygun olarak vücut kitle indeksi (VKİ) $>40\text{kg/m}^2$ veya obezite ilişkili yandaş hastalıkla beraber $\text{VKİ}>35\text{kg/m}^2$ olan ve LSG ameliyatı yapılmış morbid obez 246 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların prospektif olarak kayıt altına alınan tıbbi verileri retrospektif olarak incelendi. LSG ameliyatı yapılmış olan morbid obez hastaların ameliyat öncesi değerlendirme bulguları, hasta demografik verileri

incelendi. Rezeke edilen materyalin histopatolojik incelemesinde saptanan bulguların; yaş, cinsiyet ve VKİ ile ilişkisi araştırıldı.

Hastaların Ameliyat Öncesi Değerlendirilmesi:

Morbid obezitesi olan ve diyet / egzersiz ile kalıcı kilo vermesi sağlanamayan tüm hastalar, üniversite akademik kadrosunda görev yapmakta olan Endokrinoloji ve Metabolizma, Göğüs Hastalıkları, Kardiyoloji, Gastroenteroloji, Genel Cerrahi, Psikiyatri ve Anestezi hekimleri tarafından değerlendirildi. Bu değerlendirmede akciğer grafisi, abdominopelvik ultrasonografi, ekokardiyografi, üst gastrointestinal sistem endoskopisi, solunum fonksiyon testleri, hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, oral glukoz tolerans testi, deksametazon supresyon testi, kortizol ve ACTH düzeyleri, tiroid hormon testleri, lipid profili, hipofizer ve srenal hormon düzeyleri incelendi. Morbid obezite tedavisi için cerrahi girişimin uygun olduğuna ilgili tüm hekimlerin oybirliği ile ortak karar verildi.

Patolojik İnceleme:

Ameliyat sonrasında hastalara ait rezeksiyon materyalleri, patolojik inceleme için %10'luk nötral tamponlu formalinde fikse edildi. Patoloji laboratuvarında spesmen boyutları belirlendikten sonra, serozal yüz herhangi bir defekt ya da kitlesel lezyon açısından incelendi. Daha sonra, stapler hattı doku kaybına neden olmayacak incelikte çıkartılarak açılan midenin lümen içeriği ve mukozası incelendi. Mukozal rugalar inspeksiyon ve seri kesitlerle ayrıntılı incelenerek hiperemik, düzensiz, granüler alanlar, erozyon/ülserasyon alanları, polip ya da kitleler belirlendi. Patoloji saptanan mukozal alanların doku takibine alınması 12 saatlik formalin fiksasyonunun ardından gerçekleştirildi. Mukozanın normal görünmesi durumunda mukozadan 2 tam kat örnek alındı. Lezyon saptanması durumunda, buna lezyonu yeterince örnekleyecek kesitler eklendi. Doku takibi sonrası hazırlanan parafin bloklardan, 4µ'luk kesitler alınarak rutin hematoksilin eozin boyası ile boyandı. Kesitler gastrointestinal patolojide deneyimli bir patolog tarafından incelendi. Her olguda, *Helicobacter pylori* (HP) için Giemza ve intestinal metaplazi için Alcian Blue histokimyasal boyaları rutin olarak uygulandı. Kitle ya da

malignite kuşkulu lezyon saptanması durumunda cerrahi sınırların örneklenmesi ve ek immünohistokimyasal incelemeler, rutin incelemeye eklendi.

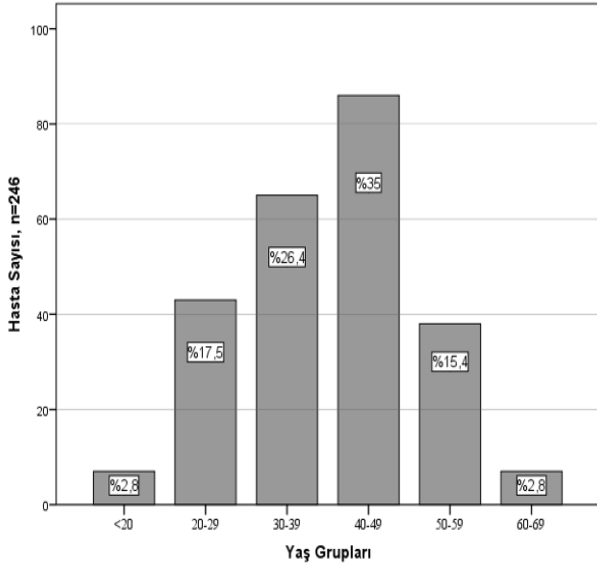
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel karşılaştırma için SPSS versiyon 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanıldı ve sonuçlar "ortalama \pm SD" veya "ortanca (min-max)" şeklinde sunuldu.

Kategorik değişkenler ki-kare ve Fisher exact test, sürekli değişkenler ise Mann Whitney U testi uygulanarak analiz edildi. İstatistiksel değerlendirme için " $p<0,05$ " anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen hastaların ortanca yaşı 40 (18-63) olarak saptandı (Şekil 1). İki yüz kırk altı hastanın cinsiyet dağılımı incelendiğinde çoğunluğu kadın hastaların oluşturduğu (%72,4 n=178) belirlendi. Ortalama vücut kitle indeksi 45,41 (35,51 - 68,39) kg/m^2 olarak saptandı (Tablo I).

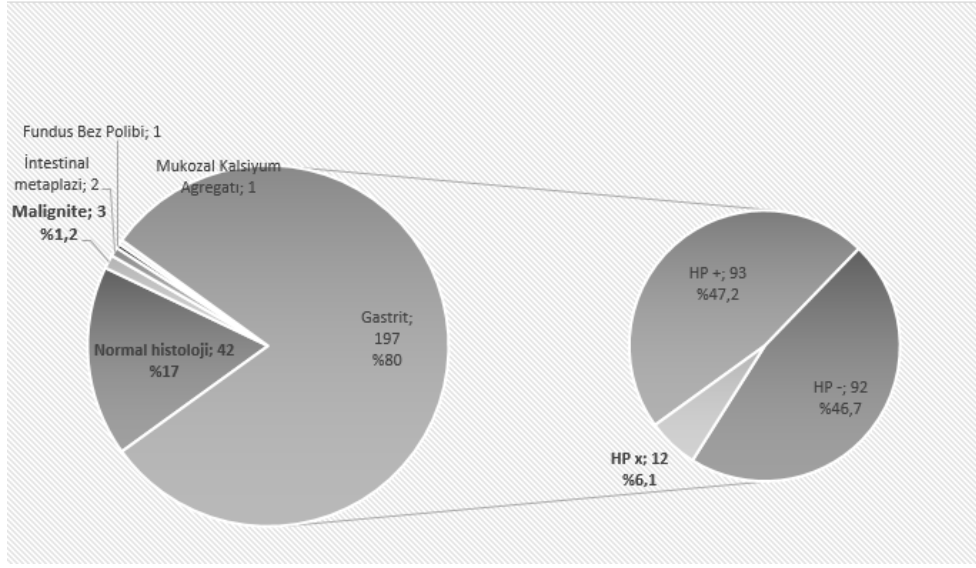


Şekil 1: Olguların yaş dağılımı

Tablo I. Hastaların demografik verileri ve ölçüm sonuçları

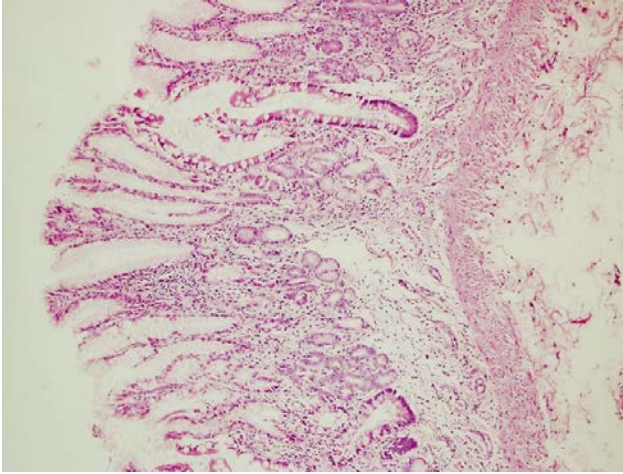
Yaş (yıl)	40 (18 - 63)
Cinsiyet	
Erkek	68 (%27,6)
Kadın	178 (%72,4)
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	45,41(35,51 - 68,39)

LSG ameliyatında çıkarılan tüm mide spesmenlerinin patolojik incelemesi yapılmıştı. İki yüz kırk altı materyalin incelenmesi neticesinde en sık saptanan bulgunun, kronik gastrit olduğu görüldü (80%). Üç materyalde gastrik maligniteye, iki materyalde ise intestinal metaplaziye rastlandı (Resim 2). Gastrit görülen 197 spesmenin yaklaşık yarısında HP bakterisi saptandı (n=93). Helicobacter pylori pozitif olan hastaların HP negatif olan hastalara göre daha ileri yaşta oldukları görüldü. (sırasıyla 41,17 yıl; 38,34 yıl $p=0,047$). Kırk iki (%17) hastanın spesmeninde ise patolojik bulguya rastlanmadı (Şekil 2).



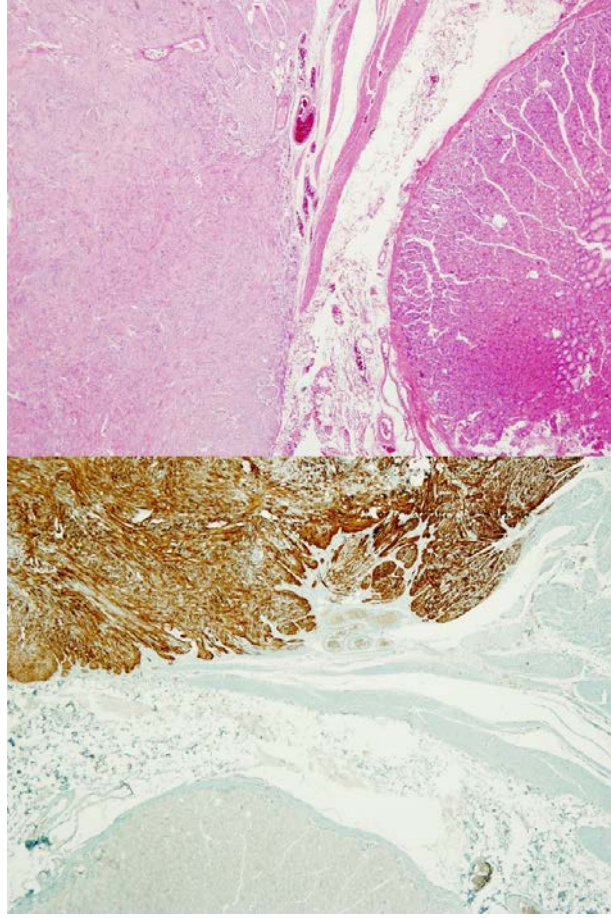
Şekil 2: Olguların histopatolojik bulguları

Malign/premalign mide histolojik bulguları olan hastalar ile diğer hastalar karşılaştırıldıklarında, yaş dağılımı açısından istatistiksel bir farklılık olmadığı görüldü ($p=0,086$). Bu hasta grupları arasında vücut kitle indeksi açısından da istatistiksel farklılık olmadığı görüldü ($p=0,116$). Her iki grupta da cinsiyet dağılımının benzer olduğu saptandı ($p=1$) (Resim 2).



Resim 2: Kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi (H&E ve 100X)

Spesimde mide gastrointestinal stromal tümörü (GİST) saptanan iki hastadan ilki 58 yaşında kadındı. Ameliyat öncesi tetkiklerinde patolojik bulguya rastlanmayan hastada, tümörün patolojik incelemede ölçülen en büyük çapı 1cm idi (Resim 3). GİST saptanan ikinci hasta 46 yaşında erkekti. Tümör boyutu 5x4x4mm olarak ölçüldü. GİST tanısı koyulan iki hasta için de CD34 ve CD117(c-kit) immünohistokimyasal boyamaları pozitif. Her iki hastada da 5mm²'de mitoz sayısı <5 olarak belirlendi. Yaş, vücut kitle indeksi ve cinsiyet GİST gelişimi açısından anlamlı değişkenler değildi (sırasıyla; $p=0,096$; $p=0,127$; $p=0,477$) (Tablo II)



Resim 2. Muscularis propria ile ilişkili GİST, 20X HE ve Ckit immünohistokimyası

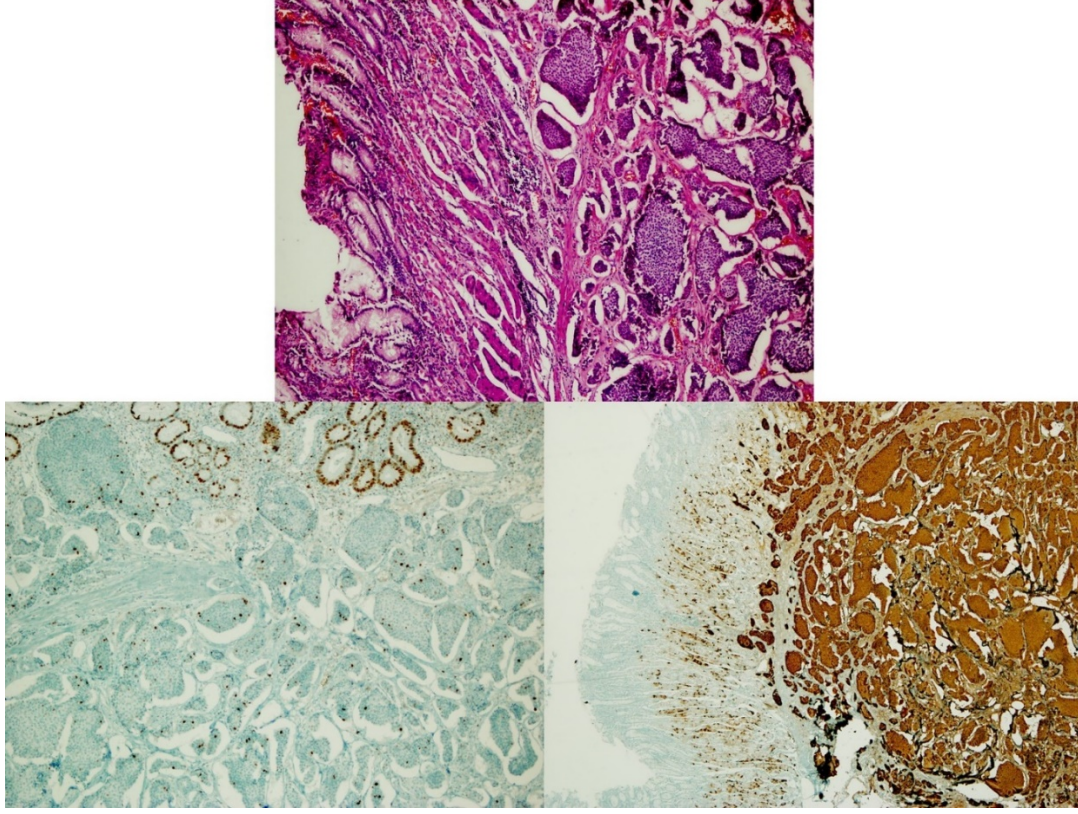
Tablo II. Mide GİST için değişkenlerin analizi

	Mide GİST saptanmayan	Mide GİST saptanan	
Yaş (yıl)	39,4±10,7	52±8,4	p=0,096
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	45,4±6,13	39,6±3,83	p=0,127
Cinsiyet (Erkek&Kadın)	67 E & 177 K	1 E & 1 K	p=0,477

Spesmende mide nöroendokrin tümör (NET) saptanan hasta ise 43 yaşında kadındı. Ameliyat öncesi özofago-gastro-duodenoskopisinde patolojik bulguya

rastlanmayan hastada, operasyon sonrasında midede mukoza yerleşimli, submukozayı invaze eden ve angio-invazyon göstermeyen T1 evresinde ve 9,5mm

boyutlarında derece 2, cerrahi sınırları negatif nöroendokrin tümör tespit edildi (Resim 4).



Resim 3: Mide mukozası altında nöroendokrin tümör (Derece 2), H&E ve Sinaptofizin (20X) ve Ki-67 immünhistokimyası (100X)

TARTIŞMA

Morbid obezitenin lökomotor, kardiyovasküler ve solunum sistemlerinde hastalık gelişimi için risk faktörü olduğu genel olarak bilinmektedir. Literatürde morbid obezitenin benzer şekilde malignite gelişimi açısından da ciddi risk oluşturduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (9). Bariyatrik cerrahi işlemler esnasında rastlantısal olarak mide malignitesinin saptandığı olgu sunumları beklenenden daha yüksek oranda malignite ile karşılaşıldığını göstermektedir. Tüm bireyler için yaklaşık 1/100.000 gibi bir insidansa sahip olduğu düşünülen GİST, bariyatrik cerrahi yapılan hastalarda çok daha yüksek insidansa sahiptir (%0,3-1,2) (7, 8, 10, 11). Beklenenden daha yüksek oranda GİST saptanan bu çalışmaların tümünde stromal tümörler preoperatif değerlendirmede

değil, ameliyat esnasında ya da ameliyat sonrası histopatolojik inceleme sırasında bulunmuştur.

Literatür incelendiğinde, ileri yaşlı hastalarda bariyatrik cerrahi girişim sayılarının son on yılda ciddi artış gösterdiği göze çarpmaktadır (12). İleri yaşın da GİST gelişimi için bir risk faktörü olması nedeniyle, yaşlı nüfus için bariyatrik cerrahi uygulama sayılarındaki artışa paralel olarak gastrointestinal stromal tümörle karşılaşma olasılığının artış göstereceği öngörüsü yanlış olmayacaktır (13). Özellikle küçük kurvaturda yerleşim gösteren bir GIST, bariyatrik cerrahi açısından, sleeve gastrektomi ameliyatına engel oluşturacağı için önem taşımaktadır.

Merkezimizde bariyatrik cerrahi yapılması planlanan tüm hastalara, ameliyat öncesinde abdominopelvik ultrasonografi (USG) ile birlikte özofago-gastro-

duodenoskopi rutin olarak yapılmaktadır. Bu tetkiklerde çalışmamıza dâhil 246 hastanın hiçbirinde ameliyat öncesi incelemede GİST ve benzeri bir patoloji saptanmadığı görüldü.

Serimizde spesmen patolojilerinde GİST tanısı almış olan iki hasta için de tümörlerin küçük boyutlarının (5mm ve 10mm) ve yerleşimlerinin (subserozal); radyolojik ve özofago-gastro-duodenoskopik değerlendirmede yanlış negatif sonuca yol açtığı düşünüldü. Benzer şekilde Yuval ve ark. tarafından bildirilmiş GİST saptanan hastaların ameliyat öncesi değerlendirmelerinde de tümör saptanamamıştı. Yuval ve ekibi de bu duruma, tümörlerin mezenkimal yerleşimleri ve küçük boyutlarının neden olduğunu ileri sürmüştür (7).

Mide gastrointestinal stromal tümörlerinin tedavisinde, negatif cerrahi sınır sağlanacak şekilde yapılan kama (wedge) rezeksiyon altın standarttır. Serideki olguların tümünde laparoskopik sleeve gastrektomi esnasında mide rezeksiyonuna başlamadan önce mide tümüyle mobilize edilerek ön ve arka duvar mutlaka inspekte edildi. İki hastada da mide duvarındaki

subserozal lezyonlar ameliyatı yapan cerrah tarafından saptandı ve midenin rezeke edilecek bölümünde yerleşmiş olmaları sayesinde en az 1cm negatif cerrahi sınır kalacak şekilde sleeve gastrektomi esnasında çıkarılabilecek lezyonlar LSG ameliyatı için engel oluşturmadı. Ameliyatın ardından histopatolojik tanısı kesinleşen hastaya bilgi verilerek önerilere uygun şekilde takip planı yapıldı (14).

Bariyatrik cerrahi spesmenlerinde GİST saptanan olgularda yaş ortalamasının; Yuval ve ark.'nın 827 hastayı inceleyerek 5 GİST olgusuna rastladığı çalışmalarında 55,4; Chiappetta ve ark.'nın 2603 hastayla yaptığı ve 8 GİST saptadığı çalışmalarında 54; Kinsinger ve ark.'nın 241 hastayı dâhil ettikleri ve üç GİST saptadıkları çalışmalarında 61,3 olduğu görüldü (7, 8, 10) (Tablo III). Bu çalışmada da iki hasta için yaş ortalaması 52±8,4 olarak hesaplandı ve yaş GİST gelişimi için istatistiksel anlamlı bir değişken olarak belirlenmedi (Tablo II). Ancak tüm bu çalışmalarda GİST saptanan olguların >50 yaş olması dikkat çekici bulundu.

Tablo III. Mide GİST saptanan olguların demografik verileri ve histopatolojik inceleme sonuçları

	İncelenen hasta sayısı		Ortalama yaş	Tümör sayısı	En büyük tümör boyutu (mm)	Yerleşim	Mitotik aktivite	Serideki sıklığı	
Yuval ve ark.	827	Olgu 1	55,4±7	2	3 - 2	Fundus	<5	%0,6	
		Olgu 2		1	11	Fundus	<5		
		Olgu 3		1	10		<5		
		Olgu 4		1	20	Fundus	<5		
		Olgu 5		1	8	Fundus	<5		
Chiappetta ve ark.	2603	Olgu 1	54±10	1	5	Fundus	0	%0,31	
		Olgu 2		2	13 - 6	Fundus	5		
		Olgu 3			Çoklu	5	Korpus		0
		Olgu 4		1	12	Fundus	5		
		Olgu 5		1	2,5	Fundus	0		
		Olgu 6		1	8	Fundus	<5		
		Olgu 7		1	9	Korpus	5		
		Olgu 8		2	5 - 5	Fundus	<5		
Kinsinger ve ark.	241	Olgu 1	61,3±8,5	1	20	-	<5	%1,2	
		Olgu 2		1	15	-	<5		

		Olgu 3		1	45	-	<5	
Miller ve ark.	1463	Olgu 1	-	1	2	-	0	%0,27
		Olgu 2		1	3	-	0	
		Olgu 3		1	5	-	0	
		Olgu 4		1	11	-	0	
*Derici ve ark.	246	Olgu 1	52±8,4	1	5	Fundus	0	%0,81
		Olgu 2		1	10	Korpus	2	

Çalışma grubunda görülen bir diğer rastlantısal malign tümör 1 cm'den küçük nöroendokrin tümördü. Ameliyat öncesi özofago-gastro-duodenoskopik incelemede bu lezyon saptanamamıştı. Üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisindeki yanlış negatif sonuçlar incelendiğinde, Raftopoulos ve ark. tarafından 28.064 hasta ile yapılan çalışmada üst GİS endoskopisinde %3,5 oranında yanlış negatif sonuç elde edildiği görüldü (15). Raftopoulos'un çalışmasındaki yanlış negatif sonuca sahip bu hastaların %65,5'inde alarm semptomları da olduğu göz önünde bulundurulursa, LSG öncesi özellikle semptomatik olmayan hastalarda tarama amaçlı yapılan üst GİS endoskopisinde erken evre malignitelerin atlanma riski olduğu unutulmamalıdır.

T1 evresinde, <1cm boyutlarında, derece 2, cerrahi sınırları negatif nöroendokrin tümör tanılı hastaya yıllık özofago-gastro-duodenoskopik inceleme ve multifazik abdominal tomografik görüntüleme ile izlem yapılması uygun görüldü(16).

Nöroendokrin tümör, GIST gibi malign lezyonları ve intestinal metaplazi gibi malignite öncülü olabilecek lezyonlar için yaş (p=0,086), VKİ (0,116) ve cinsiyet (p=1) istatistiksel anlamlı değişkenler olarak saptanmadı (Tablo IV). Bu lezyonlar açısından anlamlı olan değişkenlerin belirlenebilmesi için daha fazla sayıda malign ya da malignite öncülü lezyona sahip hastanın olduğu çalışma gruplarında istatistiksel çalışma yapmanın anlamlı olacağı düşünüldü.

Tablo IV. Demografik özellikler ve vücut kitle indeksi açısından grupların karşılaştırılması

	Malign/premalign lezyon saptanmayan hastalar	Malign/premalign lezyon saptanan hastalar	
Yaş (yıl)	39,4±10,7	47,4±6,1	p=0,086
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	45,5±6,15	41,1±3,33	p=0,116
Cinsiyet (Erkek&Kadın)	67 E & 174 K	1 E & 4 K	p=1

Malignite dışı mide patolojileri açısından sleeve gastrektomi rezeksiyon materyallerinin histopatolojik bulgularının değerlendirildiği diğer çalışmalarda sonuçlara benzer şekilde bizim çalışmamızda da en sık patolojik bulgu, 197 (%80) hastada saptanan kronik gastrit (8, 17-21). Birçok çalışmada gastrit oranının bu denli yüksek oluşu morbid obezitenin gastrite yatkınlığa yol

açtığı yönünde tartışmalara neden olmuştur. Bu durumu destekleyen bir diğer bulgu ise, bariyatrik cerrahiye takiben kilo veren bu hastalarda gastrit insidansında azalma olmasıdır (22). Bariyatrik cerrahi sonrası gastrit bulguları ve özellikle HP enfeksiyonu açısından rezeksiyon materyallerinin değerlendirilmesi önemlidir. Wolfson ve arkadaşlarının çalışmalarında vurguladıkları gibi ameliyat

sonrası özellikle ülser gelişimi açısından HP durumunun değerlendirilmesi önem taşımaktadır(20). Çalışma grubumuzda kronik gastrit tespit edilen olguların %47,2'sinde HP'nin pozitif olduğu görüldü. Spesmen histopatolojik incelemesi ile HP pozitif saptanan ve gastrit bulgusu olan hastalara antibiyotik ve proton pompa inhibitörü (PPI) ile eradikasyon tedavisi başlanması ülser gelişim riskini de azaltmak açısından önem taşır(20). Çalışma grubumuzdaki hastalara ameliyat sonrası PPI tedavisi rutin olarak başlandı.

Patoloji sonuçları değerlendirilen hastaların ikisinde atrofik gastrit ve intestinal metaplazi saptanmış olup bu spesmenlerde de HP pozitif bulunmuştur. İntestinal metaplazi saptanan olgularda literatüre uygun şekilde, HP eradikasyonu ve ardından iki-üç yıllık periyotlarda üst gis endoskopik muayenesi önerildi (23). Çalışma grubundaki bir hastada da fundik gland polibi saptanmış olup bu hasta için bir tedavi ve takip gerekliliği bulunmamaktaydı.

Sonuç:

Her ne kadar serimizdeki olgularda spesmen histopatolojik değerlendirme sonuçlarında tanıları kesinleşmiş GİST ve nöroendokrin tümör olgularının ameliyat öncesi incelemelerinde lezyonlar görülememiş olsa da ameliyat öncesi rutin özofago-gastro-duodenoskopik inceleme yapılması önerisine katılmaktayız. Saptanacak malign mide lezyonu ile obezite tedavisi tamamen farklılık kazanabilir.

Sleeve gastrektomi esnasında midenin tam mobilizasyonu sağlanarak anterior ve posterior duvarların bütünüyle incelenmesi, mide seroza/subseroza kaynaklı malign lezyonları atlamamak için önemlidir. Özellikle küçük kurvatur yerleşimli bir gastrointestinal stromal tümörün ameliyat şeklini tamamen değiştirebileceği her zaman akılda tutulmalıdır. Rezeke edilecek mide kısmında GİST şüphesi taşıyan bir tümör varlığında, tüm abdominal kavitenin ikinci bir lezyon ya da yayılım açısından da incelenmesi unutulmamalıdır.

Ameliyat öncesi incelemelerde özellikle küçük boyutlu malignitelerin gözden kaçma riski nedeniyle üst GİS endoskopik incelemesi ve ameliyat esnasındaki inspektif muayenesi normal bile olsa LSG yapılan hastaların mide spesmenleri mutlaka histopatolojik

incelemeye tabi tutulmalıdır. İncelemede HP saptanan olgulara mide sleevinde ülser gelişim riskinin azaltılması amacıyla HP eradikasyon tedavisi başlanmalı, neoplastik oluşum saptanması durumunda ise olası rekürrens riski nedeniyle tedavi rehberlerine uygun tedavi ve takip programı yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Nguyen NT, Root J, Zainabadi K, Sabio A, Chalifoux S, Stevens CM, et al. Accelerated Growth of Bariatric Surgery With the Introduction of Minimally Invasive Surgery. *Arch Surg* 2005 140:1198.
2. Lazzati A, Guy-Lachuer R, Delaunay V, Szwarcensztein K, Azoulay D. Bariatric surgery trends in France: 2005-2011. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10:328-34.
3. Reames BN, Finks JF, Bacal D, Carlin AM, Dimick JB. Changes in Bariatric Surgery Procedure Use in Michigan, 2006-2013. *JAMA* 2014;312:959-61.
4. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Zundel N, Buchwald H, et al. Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. *Obes Surg*. 2017;27:1-11.
5. Noel P, Nedelcu M, Nocca D, Schneck AS, Gugenheim J, Iannelli A, et al. Revised sleeve gastrectomy: Another option for weight loss failure after sleeve gastrectomy. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2014;28:1096-102.
6. Derici S, Atila K, Bora S, Yener S. Simple, Safe, and Cost-Effective Technique for Resected Stomach Extraction in Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:1-4.
7. Yuval JB, Khalailah A, Abu-Gazala M, Shachar Y, Keidar A, Mintz Y, et al. The True Incidence of Gastric GIST: a Study Based on Morbidly Obese Patients Undergoing Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2014;24:2134-7.
8. Kinsinger LA, Garber JC, Whipple O. A review of sleeve gastrectomy specimen histopathology. *Am Surg*. 2016;82:1101-4.

9. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569–78.
10. Chiappetta S, Theodoridou S, Stier C, Weiner RA. Incidental Finding of GIST During Obesity Surgery. *Obes Surg.* 2015;25:579–83.
11. Tryggvason G, Gíslason HG, Magnússon MK, Jónasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: The Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer.* 2005;117:289–93.
12. Gebhart A, Young MT, Nguyen NT. Bariatric surgery in the elderly: 2009 – 2013. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;11:393–8.
13. Avital I, Pisters PWT, Kelsen DP, Willet CG. Cancer of the Stomach. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 9th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. 924-54.
14. Joensuu H, Martin-Broto J, Nishida T, Reichardt P, Schöffski P, Maki RG. Follow-up strategies for patients with gastrointestinal stromal tumour treated with or without adjuvant imatinib after surgery. *Eur J Cancer.* 2015;51:1611–7.
15. Raftopoulos SC, Segarajasingam DS, Burke V, Ee HC, Yusoff IF. A cohort study of missed and new cancers after esophagogastroduodenoscopy. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1292–7.
16. Kulkle, Matthew H Iii ABB, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, Emerson L, Engstrom PF, et al. Neuroendocrine Tumors, Version 1.2015 Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13:78–108.
17. Ohanessian SE, Rogers AM, Karamchandani DM. Spectrum of Gastric Histopathologies in Severely Obese American Patients Undergoing Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* 2016;26:595–602.
18. Miller GC, Reid AS, Brown IS. The pathological findings seen in laparoscopic sleeve gastrectomies for weight loss. *Pathology.* 2016;48:228–32.
19. Clapp B. Histopathologic findings in the resected specimen of a sleeve gastrectomy. *JLS.* 2015;19:e2013.00259.
20. Rath-Wolfson L, Varona R, Bubis G, Tatarov A, Koren R, Ram E. Gastritis in patients undergoing sleeve gastrectomy. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e6602.
21. Raess PW, Baird-Howell M, Aggarwal R, Williams NN, Furth EE. Vertical sleeve gastrectomy specimens have a high prevalence of unexpected histopathologic findings requiring additional clinical management. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11:1020–3.
22. Onzi TR, D'Acampora AJ, De Araújo FM, Baratieri R, Kremer G, Lyra HF, et al. Gastric histopathology in laparoscopic sleeve gastrectomy: Pre- and post-operative comparison. *Obes Surg.* 2014;24:371–6.
23. Vannella L, Lahner E, Annibale B. Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: A critical reappraisal. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 1279–85.

Cerrahi olarak tedavi edilmiş hipokampal sklerozlu hastalarda lobektomi materyallerindeki neokortikal patoloji varlığının lateralizasyona ve nöbete etkisi

THE EFFECT OF NEOCORTICAL PATHOLOGY IN LOBECTOMY MATERIALS ON LATERALIZATION AND SEIZURE OUTCOME IN SURGICALLY TREATED HIPPOCAMPAL SCLEROSIS PATIENTS

Gönül GÜVENÇ¹, Ceren KIZMAZOĞLU²

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Beyin Ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Hipokampal sklerozlu dirençli temporal epilepsili, standart temporal lobektomi uygulanmış olgularda histopatolojik neokortikal patoloji varlığının lateralizasyon ve cerrahi nöbetsizliğe etkisini retrospektif olarak araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2008-2016 yılları arasında epilepsi cerrahisi uygulanmış olgular arasından dirençli temporal lob epilepsili, radyolojik ve histopatolojik olarak hipokampal sklerozlu 18 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: On üç olguya (%72,2) sağ, 5 olguya (% 27,8) sol taraf amigdalohipokampektomi + anterior temporal lobektomi prosedürü uygulandı. On bir olguda (%61,1) neokortikal patoloji histopatolojik olarak tespit edilmiş, 7 olgu (%38,9) ise normal bulunmuştur. Neokortikal patolojinin 6'sı (%33,3) mikrodizogenezi, 5'i (%27,8) kortikal displazi idi. Neokortikal patoloji varlığının normal olan olgulara göre preoperatif incelemelerin lateralizasyona etkisi araştırılmış ve nöbet semiyolojisinin lateralize edilmesinde (%78,4) istatistiksel anlamlı farklılık (p= 0,019) bulunmuştur. En iyi lateralize eden incelemelerin ise kranial MRG (%94,5) ve iktal EEG (%94,5) olduğu, PET'in yüksek oranda (%83,3) lateralizasyona katkısı olduğu görülmüştür. Neokortikal patolojisi olan olgularda erken yaşta nöbet başlangıcı ise dikkat çekiciydi. Engel sınıflamasına göre, cerrahi sonrası ilk 5 yılda, %83,3 derece 1, %11,1 derece 2, %5,6 derece 3 nöbetsizlik oranları elde edildi. Cerrahi sonuç açısından neokortikal patoloji olan ve normal olan olgular arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Hipokampal sklerozlu olgularda neokortikal dokuda patoloji varlığının oranının yüksek olduğu görülmektedir. Bu sonuç standart temporal lobektomi cerrahi prosedürünü desteklemektedir. Patoloji varlığının ön incelemelerin lateralizasyon değerine, epileptogenezise ve cerrahi sonuçlara etkisini tespit edebilmek için daha fazla sayıda olguda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: dirençli temporal epilepsi, hipokampal skleroz, neokortikal anomali, standart temporal lobektomi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the effect of histopathological neocortical pathology on lateralization and surgical seizure in patients with temporal epilepsy, resistant temporal epilepsy and hippocampal sclerosis.

Material and Method: In our clinic, from 2008 to 2016, 18 patients with resistant temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis were included in the study.

Ceren KIZMAZOĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Beyin Ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir,
Türkiye

<https://orcid.org/0000-0001-6146-0842>

Results: Thirteen patients (72.2%) right side, 5 patients (27.8%) left side amygdalohipocampectomy + anterior temporal lobectomy procedure was performed. Neocortical pathology was found in 11 patients (61.1%) while 7 patients (38.9%) had no histopathological finding. Six (33.3%) of the neocortical pathology were microdisgenesis and 5 (27.8%) were cortical dysplasia. The effect of preoperative examination on lateralization was investigated according to neocortical pathology and normalization of seizure semiology (78.4%) was found to be statistically significant ($p = 0.019$). The best investigations for lateralization were cranial MRI (94.5%) and ictal EEG (94.5%) and PET investigation (83.3%) was also found to contribute to lateralization. Early onset seizures were remarkable in patients with neocortical pathology. In the first 5 years after surgery, according to Engel classification, 83.3% grade 1, 11.1% grade 2, 5.6% grade 3 seizure rates were obtained. There were no statistically significant differences between the patients with neocortical pathology and those with normal surgical results.

Conclusion: In our study we found that the rate of pathology in neocortical tissue is high in patients with hippocampal sclerosis. This result, supports the standard temporal lobectomy surgical procedure. More studies with larger series are needed to determine the effect of the presence of pathology on lateralization value, epileptogenesis and surgical outcomes.

Keywords: Resistant temporal epilepsy, hippocampal sclerosis, neocortical anomaly, standard temporal lobectomy

Epilepsi, dünya çapında nüfusun % 0,6-1,5'ini etkileyen birçok farklı sendrom ve durumdan oluşan yaygın bir nörolojik bozukluktur ve etkilenen bireylerin yaklaşık üçte biri antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisine cevap vermemektedir(1) .

Parsiyel epilepsi en sık rastlanan nöbet tipidir ve %70-%85'i temporal lob kaynaklıdır. Temporal lob epilepsili (TLE) ilaca dirençli hastalar cerrahi adayı hasta grubunun büyük çoğunluğunu oluştururlar (2).

Temporal lob epilepsili hastalarda sıklıkla nöbetler mezial-bazal temporal lob yapıları olan amigdala, hipokampus ve parahipokampal giristan kaynaklanmaktadır ve bu nöbetler semiyolojik olarak mezial temporal lob epilepsisi (MTLE) olarak adlandırılmaktadır. Hipokampal sklerozis (HS) özellikle MTLE'si ile ilişkilidir ve vakaların çoğunda izole, unilateral bir patoloji olarak bulunur (3).

Temporal lob epilepside sıkça ekstrahipokampal anormallikler, neokortekste yapısal değişiklikler gözlenmektedir (4, 5). Hipokampal sklerozisli olguların temporal lobektomi materyallerinde yapılan patolojik araştırmalarda kortikal nöron sayılarında azalma, myelin anomalileri ve beyaz cevher displazileri tanımlanmıştır(6-8). Kantitatif nörogörüntüleme çalışmalarında da MTLE'li

hastalarda daha yaygın neokortikal değişiklikler olduğunu bildirilmiştir (9-11).

Hipokampal sklerozisin eşlik ettiği MTLE rezektif epilepsi cerrahisinin başarılı sonuçlarının alındığı bir epilepsi formudur. Amigdalohipokampektomi ile birlikte anterior temporal lobektomi(Standart temporal lobektomi-STL). Temporal lob epilepsili hastaların cerrahi tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Nöbetlerin mesial yapıardan kaynaklandığı saptanan hastalarda lateral temporal neokortekste epileptojenik belirgin derecede histopatolojik anomaliye rastlanması, standart temporal lobektomi tekniğinin daha yaygın olarak kullanılmasına gerekçe teşkil etmektedir (12, 13).

Biz çalışmamızda dirençli temporal epilepsi nedeniyle opere olmuş , radyolojik ve histopatolojik olarak HS tanılı olguların lobektomi materyallerinde neokortikal patolojik bulgu varlığının lateralizasyona ve nöbetsizliğe etkisini retrospektif olarak araştırmayı amaçladık.

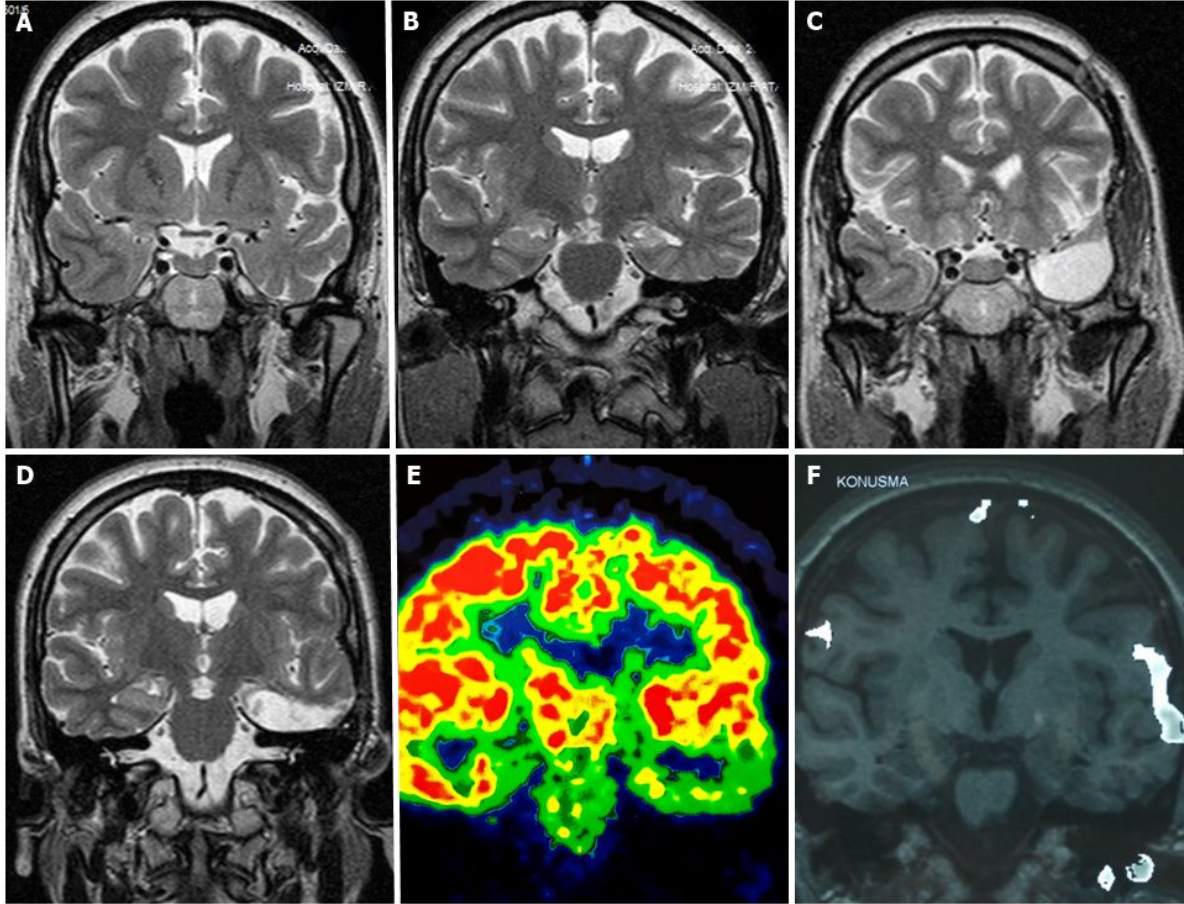
GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde 2008-2016 yılları arasında epilepsi cerrahisi uygulanmış olgular arasından dirençli TLE'li, radyolojik ve histopatolojik olarak HS'li 18 olgu bu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu olguların kliniğimiz hasta dosyaları ve poliklinik kayıtları incelenerek veriler probel

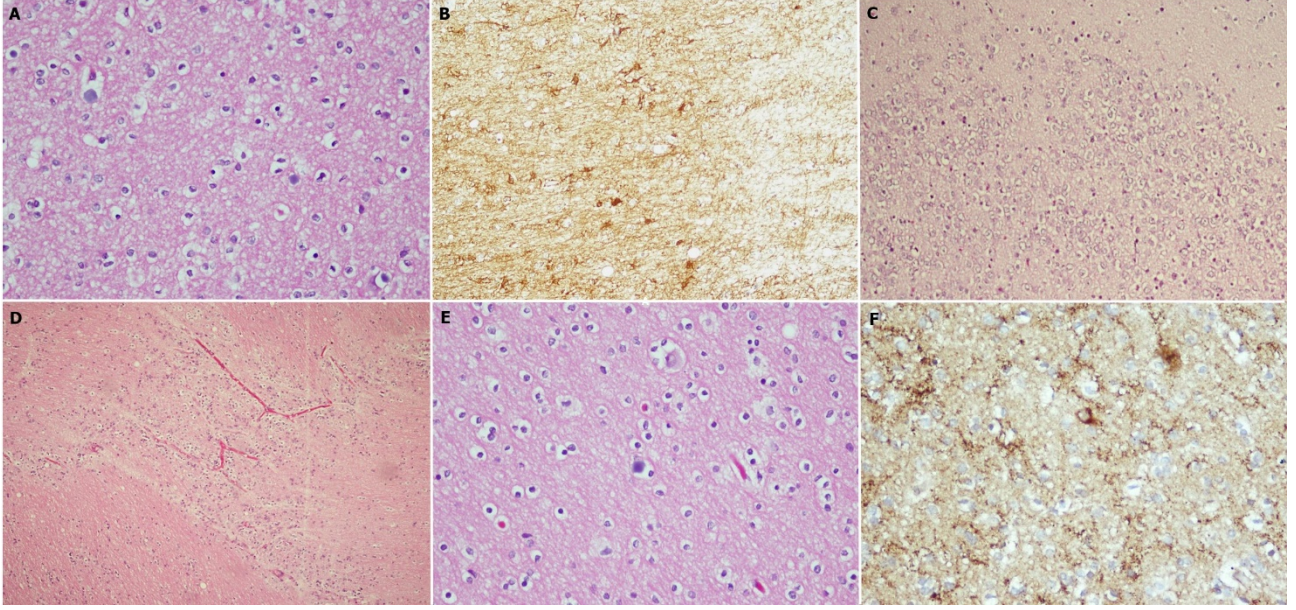
sistemi aracılığıyla toplanmıştır. Çalışma için girişimsel olmayan klinik etik kurulun 26.09.2018 tarih ve 273 sayılı karar no.su ile etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen olguların yaş, cinsiyet, özgeçmiş, epilepsi başlangıç yaşı, nöbet semiyolojisi, video EEG'de (VEM) interiktal, iktal elektroensefalografi (EEG) kayıt sonuçları, epilepsi protokolü ile çekilen beyin magnetik rezonans görüntüleme (MRG), dominant hemisfer tayini için yapılan fonksiyonel MRG (f-MRG), (18-F)FDG- pozitron emisyon tomografi (PET) sonuçları

incelendi (Resim 1). Yapılan cerrahi, cerrahi tarafı (sağ,sol), hipokampus ve anterior temporal lobektomi ile çıkarılan neokortikal dokuların histopatoloji sonuçları ve ilk 5 yıl ve 10 yıla kadar olan nöbet sonuçları belirlendi (Resim2). Nöbet semiyolojileri kompleks parsiyel nöbet (KPN), sekonder jeneralize kompleks parsiyel nöbet (SJ-KPN), basit parsiyel nöbet (BP) ve jeneralize tonik klonik nöbet (JTK) olarak gruplandırıldı. Hastalarda ek yarı-invaziv (Sfenoidal elektrot-SE), invaziv inceleme yapılanlar belirtildi. Nöbet sonuç skalası olarak ENGEL derecelendirme sistemi kullanıldı (2).



Resim 1: A; Epilepsi protokolü ile yapılan preoperatif koronal T2 MRG'de sol ön temporal lob , B; preoperatif koronal T2 MRG'de sol hipokampal skleroz, C; postoperatif koronal T2 MRG'de sol ön temporal lobektomi,D; postoperatif koronal T2 MRG'de, sol amigdalo hipokampektomi, E; FDG-PET'de (F18 ile işaretli fluorodeoksiglukoz) sol anteromedial hipometabolizma, F; f-MRG'de sol da Broca ve Wernicke alanında aktivasyon ile dominant sol hemisfer



Resim 2: A; Hipokampal doku örneğinde skleroz alanında artmış corpora amylesumlar, B; hipokampal doku örneğinde skleroz alanında GFAP boyası ile reaktif astrositler (kronik gliozis), C; temporal neokortikal doku örneğinde nöronlarda kümelenme, D; perivasküler oligodendroglial hücre kümelenmesi, E; heterotopik nöron ve korpora amylesum, F; sinaptofizin ile immun boyamada heterotopik nöron ile mikrodisjenezi

Tüm hastalara standart temporal lobektomi (AH+ATL) cerrahi prosedürü uygulandı. Lobektomi materyallerinin histopatolojik incelemesinde neokortikal doku patolojisi (kortikal displazi, mikrodisjenezi) tespit edilenler "patolojik neokorteks" grubu, normal olanlar "normal neokorteks" grubu olarak adlandırıldı. İkincil (dual) patoloji var ise belirtildi.

Neokortikal patolojisi olanlar ve normal olan olguların demografik özellikleri yanında, nöbet semiyolojisi, EEG (interiktal -iktal), radyolojik incelemelerin lateralizasyon (sağ veya sol) oranları ve nöbet sonuçları oranları karşılaştırılarak, neokortikal patoloji varlığının cerrahi öncesi incelemelerin lateralizasyonuna ve cerrahi sonrası nöbetsizlik sonucuna etkisi olup olmadığı araştırıldı. Lateralizasyonu belirlemede incelemelerin katkı oranları da ortaya konuldu.

Değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD), şeklinde ifade edildi. Değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare

kullanıldı. Değişkenlerin birbirleri arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi, p değerinin $<0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler için IBM SPSS ver. 15.0 (Chicago, IL, ABD) istatistik programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil olan 18 olgunun 9'u (%50) erkek, 9'u (%50) kadındı. Tüm olguların yaş ortalaması $31,33 \pm 8,21$ (16-47) idi.

Tüm olguların cerrahi prosedürü STL idi. On üç (%72,2) olguya sağ, 5 (% 27,8) olguya sol taraf cerrahisi uygulanmıştı. Hipokampal doku örneklerinin tümü (%100) hipokampal sklerozdu. Temporal lobektomi materyallerinde ise patolojik neokorteks grubunda 11 (%61,1) olgu, normal neokorteks grubunda 7 (%38,9) olgu mevcuttu. Neokortikal patolojinin 6'sı (%33,3) mikrodisjenezi, 5'i (%27,8) kortikal displazi idi. Dört (%22,2) olgu dual (ikincil lezyon) patolojiye sahipti.

Patolojik ve normal grubun demografik özellikleri karşılaştırıldığında; neokortikal patoloji olanlarda yaş ortalaması $31,18 \pm 8,75$ (16-46) , normal olanlarda $31,57 \pm 7,97$ (22-47) idi. Epilepsi başlangıç yaşının patolojik grupta ($7,09 \pm 5,14$ yaş), normal gruptan ($12,29 \pm 7,84$) daha küçük yaşta olduğu görüldü. Ancak istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,132$).

Her iki grupta öyküde en fazla febril konvulziyon (%61,1) olduğu, en az travma öyküsü (%11,1) olduğu görüldü. Ailede epilepsi öyküsü toplam olgular içinde 3 (%16,7) olguda mevcuttu. Öykü açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.

Video EEG'de interiktal ve iktal EEG'de lateralize etme oranlarına bakıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı, Tüm olgularda interiktal EEG'nin lateralize etme oranı %77,8, İktal EEG'in ise %94,5 idi.

Nöbet semiyolojisine göre patolojik olmayan grupta 3 (%16,7) olguda sağ- sol lateralizasyonu yapılamamış (bilateral) iken patolojik grupta lateralizasyon yapılamamış olgu yoktu. Nöbet semiyoloji tüm olgular için %78,4 oranında lateralize ediciydi ve semiyolojiye göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p=0,019$). Nöbet tipleri açısından ise her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

MRG ve PET lateralizasyon oranlarında her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ancak tüm olgular için MRG'nin lateralize etme oranı %94,5, PET'in ise %83,4 bulundu. Fonksiyonel MR'da 13 (%76,5) olguda dominant hemisfer sol, 2(%11,8) sağ, 1(%5,9) olguda bilateral aktivasyon, 1 (%5,9) olguda ise lateralizasyon yapılamamıştı. Bir olgunun f-MR incelemesi yoktu. (Tablo I)

Tablo I: Hipokampal sklerozlu dirençli temporal lob epilepsili neokorteksi patolojik ve normal olan olguların demografik, klinik, EEG, yapısal, fonksiyonel radyolojik incelemelerin lateralizasyon oranları ve nöbet sonuçlarının karşılaştırılması

	PATOLOJİK NEOKORTEKS n (%)	NORMAL NEOKORTEKS n (%)	TOPLAM n (%)
CİNSİYET			
Kadın	6 (%33)	3 (%16,7)	9(%50)
Erkek	5 (%27,8)	4 (%22,2)	9(%50)
YAŞ (ort±SD)	$31,18 \pm 8,75$ (16-46)	$31,57 \pm 7,97$ (22-47)	
EPİLEPSİ BAŞ.YAŞI (ort±SD)	$7,09 \pm 5,14$ (1-19)	$12,29 \pm 7,84$ (2-24)	
ÖZGEÇMİŞ			
Özellik yok	3 (%16,7)	2 (%11,1)	5(%27,8)
Febril konvulziyon	7 (%38,9)	4 (%22,2)	11(%61,1)
Travma	1 (%5,6)	1 (%5,6)	2(%11,1)
AİLEDE EPİLEPSİ			
Yok	9 (%50)	6 (%33,3)	15(%83,3)
Var	2 (%11,1)	1 (%5,6)	3(%16,7)
VEM-İTERİKTAL LAT.			
Sağ	5 (%27,8)	4 (%22,2)	9(%50)
Sol	5 (%27,8)	0	5(%27,8)
Bilateral	1 (%5,6)	3 (%16,7)	4(%22,2)
VEM-İKTAL LAT.			
Sağ	5 (%27,8)	7 (%38,9)	12(%66,7)
Sol	5 (%27,8)	0	5(%27,8)
Bilateral	1 (%5,6)	0	1(%5,6)

NÖBET SEMİYOLOJİ-LAT.			
Sağ	6 (%33,3)	4 (%22,2)	10(%55,6)
Sol	5 (%27,8)	0	5(%22,8)
Bilateral	0	3 (%16,7)	3(%16,7)
NÖBET TİPİ			
KPN	5 (%27,8)	3 (%16,7)	8(%44,4)
SJ-KPN	6 (%33,3)	2 (%11,1)	8(%44,4)
BP	0	1 (%5,6)	1(%5,6)
JTK	0	1 (%5,6)	1(%5,6)
MRG LAT.			
Sağ	5 (%27,8)	7 (%38,9)	12(%66,7)
Sol	5 (%27,8)	0	5(%27,8)
Bilateral	1 (%5,6)	0	1(%5,6)
PET LATERALİZASYONU			
Sağ	5 (%27,8)	5 (%27,8)	10 (%55,6)
Sol	5 (%27,8)	0	5(%27,8)
Bilateral	1 (%5,6)	2 (%11,1)	3(%16,7)
F-MR LATERALİZASYONU			
Sağ	1 (%5,9)	1 (%5,9)	2(%11,8)
Sol	9 (%52,9)	4 (%23,5)	13(%76,5)
Bilateral	0	1 (%5,9)	1(%5,9)
Lateralize edemedi	1 (%5,9)	0	1(%5,9)
OPERASYON TARAFI			
Sağ	6 (%33,3)	7 (%38,9)	13(%72,2)
Sol	5 (%27,8)	0	5(%27,8)
NÖBET SONUÇ (5 YIL)			
Engel grade 1	9 (%50)	6 (%33,3)	15(%83,3)
Engel grade 2	1 (%5,6)	1 (%5,6)	2(%11,1)
Engel grade 3	1 (%5,6)	0	1(%5,6)
NÖBET SONUÇ (10 YIL)			
Engel grade 1	8 (%47)	4 (%23,5)	12(%70,5)
Engel grade 2	2 (%11,8)	2 (%11,8)	4(%23,6)
Engel grade 3	0	0	0
Engel grade 4	1 (%5,9)	0	1(%5,9)

Manyetik rezonans görüntülemelerde bilateral HS'ü olan, interiktal bilateral temporal EEG bulguları olan, iktal sağ ağırlıklı (10 nöbet kaydında 7 sağ, 3 sol) bilateral nöbet aktivitesi kaydedilen 1 olguya SE ile kayıt yapıldı. 4 nöbet kaydında sağa lateralize edildi.

Manyetik rezonans görüntülemelerde sağ unkal pilositik astrositomu, interiktal-iktal EEG ve nöbet semiyolojisi bilateral bulguları olan 1 olguya da yapılan SE kaydında 3 nöbetten 2 sağ 1 sol nöbet aktivitesi saptanarak

sağa lateralize edildi. SE ile elde kayıtlarda 2 olguda lateralize etme oranı %100 idi.

18 olguda 1 posterior temporal travmatik ansefalomalazi, 1 superior temporal girus posterioru yerleşimli gangliogliom, 2 unkus yerleşimli pilomiksoid astrositom olmak üzere 4 olguda dual patoloji mevcuttu. Pilomiksoid astrositumlu 2 olgunun histopatolojik tanısı kondu. Bu olgularda histopatoloji sonucu HS idi (Tablo II).

Tablo II: Olguların histopatolojik tanıların dağılımı (Ansefalomalazi ve gangliogliom olgusu hariç)

HİSTOPATOLOJİ	n	%
HİPOKAMPUS PATOLOJİ		
Hipokampal Sklerozis	18	%100
NEOKORTİKAL PATOLOJİ		
Normal	7	%38,9
Mikrodisgenezi	6	%33,3
Kortikal displazi	4	%22,2
FKD TİP2A	1	%5,6
İKİNCİL PATOLOJİ		
Pilositik astrositom	2	%11,1
Gangliogliom	1	%5,6
Ansefalomalazi	1	%5,6

Gangliogliom ve ansefalomalazili olgularının lezyonu rezeksiyon sınırları dışındaydı ve lezyon tanıları radyolojik olarak konuldu. Ancak bu olgulara subdural elektrot ile invaziv kayıt yapılmış ve ön temporal odak tespit edilmesi nedeniyle STL uygulanmıştı. İlk olgunun patolojisi HS+normal neokorteks, ikinci olgunun ise HS+mikrodisgenezi idi. Dual patolojili olguların 2'si patolojik neokorteksi olan grupta 2'si normal neokorteksi olan grupta idi. Dual patoloji varlığı ile neokortikal patoloji varlığı arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,605).

4 olguya lokalizasyon amaçlı subdural elektrotlar ile invaziv monitorizasyon uygulanmıştı. Bu olgular ansefalomalazi, gangliogliom lezyonu olan 2 olgu ile birlikte, nöbet semiyolojisinde lateral temporal lob bulguları ve sık JTK nöbeti olan 1 olgu ve MRG pozitif kortikal displazisi olan 1 olguydu. 4 olgunun hepsinde invaziv kayıtlama ön temporal lokalize etmişti.

Hastalarımızın takip süresi ortalama 6,90±1,57 yıldır. Tüm hastaların ilk 5 yıla kadar takibi vardı. Bir olgu 4 yıldan sonra takipsizdi. Nöbet sonuçları değerlendirildiğinde; ilk 5 yıla göre 15 olgu (%83,3) ENGEL grade 1 idi. Dokuz olgu (%50) patolojik neokorteksi

grubunda, 6 olgu (%33,3) normal neokorteks grubundaydı. İki olgu (%11,1) grade 2 (her iki grupta birer hasta), 1 olgu(%5,6) grade 3 idi. Grade 3 olan olgunun neokorteksi patolojik idi. Beş yıldan sonraki nöbet sonuçları sırasıyla grade 1 %70,5, grade 2 %23,6, grade 4 %5,9 olarak bulundu. Grade 3 olan olgumuz grade 4 olmuştu.

Patolojik neokorteks grubuyla normal neokorteksi olan grupların nöbet sonuçları karşılaştırıldığında 5 yıllık (p=0,792, n=18) ve 10 yıla kadar olan (p=0,466, n=17) nöbet sonuçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. 5 yıldan sonra nöbetsizlik oranlarında düşüş olduğu görüldü (Tablo I).

Neokortikal patolojinin subgrup karşılaştırılmasında kortikal displazili, mikrodisgenezili ve normal olan gruplar arasında nöbet sonuçları açısından anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,503, p=0,608).

Gruplar arası korelasyon incelemesine göre; yaş arttıkça epilepsi süresi artıyordu ((p=0,001). Bu doğal sonuç istatistiksel anlamlı idi. Yaş arttıkça epilepsi başlangıç yaşının arttığı görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,321). Epilepsi başlangıç yaşı arttıkça epilepsi süresi azalıyordu (p=0,028), epilepsi başlangıç yaşı arttıkça takip süresi azalıyordu (p=0,817).

Patolojik neokorteksi olan grupta nöbet semiyolojisi 11 olgunun tümünde lateralize ederken, normal grupta 7 olgudan 4'ünde lateralize etmişti. İki grup arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı (p=0,019) olması, nöbet semiyolojisinin tüm olgular için %78,4 oranında lateralize etmesine rağmen gruplar arası farklılık dikkat çekiciydi. Tüm olgular için lateralizasyon oranları MRG'de %94,5, interiktal EEG'de %77,8, iktal EEG'de %94,5, PET'de %83,3 bulundu ancak bu incelemelerin lateralize etme oranları patolojik ve normal gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.

TARTIŞMA

Dirençli temporal epilepsinin cerrahi tedavisi birçok merkezde uygulanmaktadır. Falconer ve arkadaşlarının görülebilir bir fokal lezyon yoksa ATL'nin unkus, amigdala lateralini, hipokampusun 2-3 cm anteriorunu, ikinci ve üçüncü temporal girusun 2/3 anteriorunu, fusiform girus ve parahipokampal girusu içeren, 5,5-8 cm'ye kadar

değişen (genellikle 6 cm) tek parça lobun çıkarılabildiğini tanımlamışlardır. Sıklıkla superior temporal girusun ön 1-2 cm si dışında yerinde bırakıldığını (dominant hemisferde çıkarıldığında konuşma bozukluğu riskini önlemek için) vurgulamışlardır (14). Dominant hemisferde temporal tipten geriye 4-4,5 cm, dominant olmayan hemisferde 5-5,5 cm temporal lobun çıkarılması, dominant hemisferde superior temporal girusun korunması ve mesial yapıların tamamının çıkarılması nöbetlerin mesial temporal bölgeden kaynaklandığı olgularda standart hale gelmiştir (12-14).

Mezial temporal lob kaynaklı nöbeti olan olguların tedavisinde anatomik olarak standardize edilmiş bölgelerin çıkarıldığı cerrahi girişimlere Yaşargil'in popülarize ettiği ve genel olarak selektif amigdalohipokampektomi (SAH) adı verilen sonrasında birçok farklı yaklaşımları bildirilmiş selektif cerrahi girişimler de tanımlanmıştır. Burada amaç sadece hipokampus, unkus ve lateral amigdalanın çıkartılmasıdır. Dominant temporal lobu epileptojenik fokus olan hastalarda özellikle verbal hafızası yüksek, normal hipokampal volümü olanlarda postoperatif hafıza kaybı için yüksek riskli kabul edilerek selektif girişimlerin bu riski önlediğini bildirmişlerdir (15).

HS özellikle mesial-TLE'si ile ilişkilidir ve vakaların çoğunda izole, unilateral bir patoloji olarak bulunur. Literatürde temporal lob cerrahisini takiben olguların 1/3'ünde nöbetlerin devam ettiğini ve bunun olası epileptojenik bölgenin inkomplet rezeksiyonu yada ekstrapetal neokortikal alanların bağımsız epileptojenik alanlar haline gelme olasılığından kaynaklanabileceğini bildirilmektedir (16, 17). Temporal lob rezeksiyon örneklerinde HS'un en erken tanımında, uncus, amigdala ve lateral temporal neokorteksi içeren "diffüz ve dissemine lezyonların", bu patoloji ile ilişkili olabileceği fark edilmiştir(18) . HS'ye alternatif olarak "mezial temporal skleroz (MTS)" terimi, hipokampusa bitişik mesial limbik yapıların sık tutulumunun kabul edilmesiyle ortaya konmuştur (19).

Thom ve ark. postmortem çalışmalarında HS' li TLE'de patolojinin hipokampus ötesine uzanabileceğini hemde hipokampusla bağlantılı amigdala (sklerozis) ,

entorinal korteks, talamus , temporal neokorteks (gliosis)ve daha geniş ekstrapetal neokorteks bölgelere, bu ek patolojilerin genellikle nöron kaybı ve gliosis olabileceğini göstermişlerdir (20).

HS'li olguların temporal lobektomi spesmenlerinde yapılan patolojik araştırmalarda kortikal nöron sayılarında azalma, myelin anomalileri, ve beyaz cevher displazileri tanımlanmıştır (6-8).

Blanc ve ark. ın yaptığı postmortem çalışmada (direncili epilepsi ve HS'i olan) , hemisferlerden 13 kortikal bölgeden aldıkları örnekler üzerinde GFAP, CD68 ve NPY ile immun çalışma yaparak korteks ve beyaz cevherin kantitatif analizini incelemişler, kontrol grubuna (fakat HS'i olmayan epilepsilere göre değil) göre HS' li olgularda CD 68 ve NPY anlamlı derece farklı yüksek bulmuşlardır. Bölgesel analizlerde temporal , frontal pol ve orbitofrontal korteksin gliosis ve mikrodisgenesisini göstermişler ve epilepsi hastalığını yaygın ağ bozukluğu olarak tanımlamışlardır (21).

Jensen tek taraflı temporal lob rezeksiyonu uygulanan 74 hastada nöropatolojik bulguları çalışmış ve % 60'ında iyi tanımlanmış bir anormallik olduğunu, postoperatif nöbetlerin tekrarlamasının, gliozisli hastalarda diğer histolojik tanısı olanlara göre daha sık görüldüğünü, bilinmeyen etiyolojili epilepsisi olan hastalarda gliozisin sık görülen bir bulgu olduğunu bildirmiştir (22).

Temporal lobektomi uygulanmış 50 olguluk bir seride lobektomi materyallerinde ki gri ve beyaz cevherdeki histopatolojik bulgular analiz edilmiş. 33 nörolojik olarak normal otopsi beyninden temporal loblar kontrol olarak incelenmiştir. Şiddetli nöronal ektopya epilepsi hastalarının% 42'sinde saptanırken ve kontrollerin hiçbirinde bulunmamış. Epilepsisi olanların% 28'inde nöronal kümeleme ve % 38'inde Chaslin'in (subpial) gliozisi olduğu, kontrollerde ise olmadığı, ciddi nöronal ektopya ve kümelenme varlığının cerrahiye takiben olumlu bir klinik sonuca (%52 kür, %88 belirgin iyileşme) işaret ettiği bildirilmiştir. Nöronal disgenезin varlığının cerrahi sonrası klinik sonuçta anlamlı olabileceğini belirtmişlerdir(23).

Taylor ve ark. 10 epileptik hastanın lobektomi materyallerinde çıplak gözle ya da palpasyonla

ayırtebileilen sıradışı mikroskobik anormallik bulunduğunu, bunun gelişimsel malformasyon olabileceğini, histolojik olarak geniş bizar nöronlar (1. kortikal tabakada)ve etkilenen korteksin komşuluğundaki beyaz cevherde tuberosslerozu hatırlatan ancak farklı özellikte, belki glial orjinli garip, gotik hücreler olduğunu ve bunun kortikal displazinin farklı bir formu olduğunu belirtmişlerdir (24). Çalışmamızda anterior temporal lobektomi materyallerinde neokortikal patoloji oranı %61,1 oranındaydı. Mikrodisjenezi oranı %33,3, kortikal displazi oranı %27,8 idi.

Fokal kortikal displazi ve balon hücreleri olan temporal lob gelişimsel malformasyonları HS ile birlikte olabilir. Bu ikili patolojinin gerçek insidansı bilinmemektedir. Bir çalışmada bu spesifik gelişimsel malformasyona sahip homojen bir popülasyonda amigdala ve hipokampal anormalliğin sıklığını değerlendirilmiş. Tek taraflı temporal lob gelişimsel malformasyonlu ve parsiyel epilepsili 30 hastada amigdala ve hipokampal formasyonun MRG tabanlı volümetrisi yapılmış. 26 hastada hipokampus (9 unilateral ve 17 bilateral) ve 18 hastada (3 unilateral ve 15 bilateral) amigdala atrofi saptanmış. Temporal lob epilepsili ve saf HS'lu bir grup (92 hasta) ile karşılaştırıldığında bu grupta bilateral hipokampal atrofi %18 bulunmuş, iki grubun karşılaştırılmasında gelişimsel malformasyonlu hastalarda (%87) bilateral atrofi sıklığı anlamlı farklı bulunmuş. İkili patolojinin sık olduğu ve bu olgularda amigdala-hipokampus anormalliğinin sıklıkla bilateral (%57) olduğu bildirilmiştir. Bu durumun temporal lob cerrahisi için hasta seçiminde etkili olacağı ve cerrahi stratejileri etkileyeceği vurgulanmıştır (25, 26). Bizim olgularımız içinde radyolojik olarak tespit edilmiş, histopatolojik olarak fokal kortikal displazi tip 2A tanısı almış 1 olgu mevcuttu. Bu olguda hipokampal atrofi unilateral bulunmuştu.

Anteromesiyal temporal lob rezeksiyonu uygulanmış dirençli TLE'li 133 hastanın nöropatolojik bulguların sunulduğu bir çalışmada 133 olgunun 80'inde fokal kortikal displazi saptanmış, %26,6'sının atipik olduğu vurgulanmıştır (27).

Temporal lob lezyonlu epilepsili hastalarda çift lezyon oluşumu klinik çalışmalarda % 8 – 30 arasında

değişmektedir. Çift lezyonlu hastalarda ki mezial temporal skleroz (MTS)'un, temporal lob epileptojenik lezyonları olan birçok hastada mevcut olan hipokampal nöronal hücre yoğunluğundaki hafif azalmadan ayırt edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Tekrarlayan nöbetlerin progresif hipokampal nöronal kayıp ve atrofi ile sonuçlandığı deneysel eksitotoksik epilepsi modellerinde analiz edilmiştir. Lezyonel patolojinin lokalizasyonunun çoğu hastada epileptik beyin dokusuyla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. TLE'li 216 temporal lobektomi cerrahi örneklerinde saptanan histopatolojik bulguların rapor edildiği bir çalışmada %71,8 oranında HS olduğu, 51 olguda neoplastik olmayan fokal lezyon, 13 olguda aynı örnekte tümör ve non neoplastik lezyon, 75 olguda (%34,7) tümör olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada en sık görülen fokal lezyon mikroskobik glionöronal hamartom, En sık görülen HS ilişkili tümörler ganglioglioma (34 olgu), pilositik astrositom (17 olgu), oligodendrogliom (9 olgu), fibriler astrositom (6 olgu) ve disembrblastik nöroepitelyal tümör (6 olgu) bulunmuştur (28). Bizim çalışmamızda 4 olguda (%22,2) ikincil lezyon mevcuttu. 1 olgumuzda saptanan ve travma öyküsü ile desteklenen radyolojik olarak ansefalomalazi olarak tanımlanan olguyu dışladığımızda HS ilişkili ikincil lezyon oranımız %16,8 olarak tespit edilmiştir. Olgularımızın hipokampektomi materyallerinin hepsinde histopatolojik olarak HS gösterilmiştir. İkincil lezyonlardan 2 olguda pilositik astrositom tanısı histopatolojik olarak konmuştur. Radyolojik olarak gangliogliom ön tanılı bir olguda ise invaziv kayıtlama sonucu ön temporal epileptik odak tespit edilmiş ancak bu lezyon rezeksiyon sınırları dışında kalmıştır. Bu olgumuzda da hipokampal skleroz tespit edilmiş ancak neokortikal doku normal bulunmuştur.

Epilepsi hastalarında postmortem çalışmaların yanında neokorteksin incelendiği geniş çaplı MRG çalışmaları da yapılmıştır. Meziyal-TLE'de HS'un yaygın saptanan patoloji olduğu ancak ekstrapokampal neokortikal anormalliklerinde gözlemlendiği, hatta temporal lob dışında özellikle talamusda değişikliklerin gözlemlendiği rapor edilmiştir (4).

ENIGMA -Epilepsi konsorsiyumu 14 ülkede 24 araştırma merkezinde epilepsili 2149 ve sağlıklı 2149 bireyde MRI kortikal kalınlık ve subkortikal hacim

çalışması yapmışlar ve tüm epilepsilerde talamus volümünde azalma, MTLE de ipsilateral ekstrapokampal kortikal kalınlıkta azalma olduğunu bildirmişlerdir ve bazı epilepsi sendromlarının daha önce kabul edilenlere göre daha yaygın yapısal riskler içerdiğini belirtmişlerdir (29). Çalışmamızda olgularımızın tümünde MRG'de HS mevcuttu. On yedi olguda unilateral 1 olguda bilateral. Ancak olgularımızın 1'i hariç MRG de temporal lob neokortikal anomali rapor edilmemişti. Bu olgumuz ise MRG pozitif fokal kortikal displazi tip 2A olgusuydu. Preoperatif daha yüksek Teslalı MRG çekimleri ve MRG'de kortikal kalınlık ve volüm analizi yapılması daha farklı sonuçları gösterebilir.

Epileptogenezisde rol oynayan temporal neokortikal anormalliklerin varlığını ortaya koyan tüm bu çalışmalar STL tekniğinin daha yaygın olarak kullanılmasını desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da elde edilen neokortikal patoloji oranının yüksek (%61,1) olması nedeniyle STL tekniğinin etkinliğini desteklemektedir.

Literatürde STL ile selektif girişimlerin sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. Paglioli ve ark. Eş zamanlı olmayan ortalama takip süresi 5,8 yıl olan ATL ile opere edilen 80 ve SAH tekniği ile opere edilen 81 hastayı karşılaştırdı. SAH ile opere edilen birkaç hastada izole auralar olması dışında iki grup arasında önemli farklılıklar saptanmadı (30). Mackenzie ve ark. tarafından erken dönemde yayınlanan bir çalışmada SAH' ı takiben yetersiz sonuçlar elde edilmiştir (31).

Daha az rezeksiyonun daha az komplikasyon ile epileptik nöbetleri önleyip önlemediğinin araştırıldığı bir çalışmada HS'li ve mesial TLE'li olgularda ATL, SAH ve parahipokampektomi randomize olarak karşılaştırılmıştır. Her üç yöntemin kısa süreli nöbetsizlik oranında benzer etkiye sahip olduğu, uzun süreli takipte ise parahipokampektominin nöbetsizlikte etkinliğinin azaldığı bildirilmiştir (32). Mesial temporal yapıların (hipokampus ve parahipokampus için) 3,5 cm'lik mesial rezeksiyonun 2,5 cm'lik bir rezeksiyondan daha iyi bir nöbet sonucuna yol açıp açmadığını inceleyen bir randomize kontrollü çalışmada; 3 epilepsi merkezinde 207 hastada (103 hastada 3,5 cm, 104 hastada 2,5 cm rezeksiyon) ameliyat öncesi ve sonrası volumetrik analiz sonuçları ile nöbetsizliği

karşılaştırmışlardır. Üç buçuk cm'lik daha posterior rezeksiyon sınırına ulaşmanın farklı nöbet serbestliği oranı göstermediğini, maksimum hacim rezeksiyonu değil yeterli hacim rezeksiyonun iyi nöbet serbestliğine yol açmasının olası olduğunu vurgulamışlardır (33).

Standart temporal lobektomi hastalar dikkatli seçildiği sürece başarılı bir cerrahi prosedürdür. Rezeksiyon uygulanan hastalarda iyi postoperatif sonucu etkileyen faktörler şöyle özetlenmektedir: Nöbetlerin küçük epileptojenik alandan çıkması, preoperatif HS varlığı, öyküde febril konvulziyon olması ön temporal lokalizasyonlu unilateral interiktal spiking, mesial temporal yapıların rezeksiyon boyutları, 30 yaş altında operasyon, preoperatif jeneralize nöbetlerin olmaması. Diğer yandan kafa travması öyküsü, ansefalit, posterior temporal lokalizasyon, bitemporal spiking kötü prognoz ögeleri olarak belirtilmektedir (34).

Erdem ve ark. dirençli temporal lob epilepsisi tanısıyla opere edilen 188 olgunun uzun dönem takip sonuçlarını sunmuşlardır. Bu sonuçlara göre; 1-5 yıllık takipte nöbetsizlik oranını %92,8, 6-10 yılda %90,4, 11-16 yıllık takipte ise %89,5 idi. Bu vakalarda uygulanan temporal polektomi ile birlikte amigdalo hipokampektomi operasyonunun etkin bir cerrahi yöntem olduğunu bildirmişlerdir (35). Çalışmamızda ilk 5 yıl nöbet sonuçları grade 1 %83,3, grade 2 %11,1, grade 3 %5,6 oranında idi. Beş yıldan sonraki takiplerde grade 1 oranının %70,5'e düştüğü görüldü. Neokortikal patolojisi olan ve normal olan grup arasında nöbet sonuçları açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Bu sonuçlarımız literatür ile uyumlu olup Blümcke ve ark. 2006 yılında yaptıkları çalışmada, 171 hastanın altı aylık nöbet sonuçlarını %79 Engel sınıf 1, %11 Engel sınıf 2, %8 Engel sınıf 3 ve %2 Engel sınıf 4 olarak bildirmişlerdir(36).

Epileptojenik odağın tespiti için kullanılan testler, detaylı anamnez ile iktal semiyolojinin öğrenilmesi, VEM' da interiktal -iktal EEG, kraniyal MRG, iktal SPECT, nöropsikolojik değerlendirme, gerektiğinde WADA testi, fonksiyonel MRG yarı invaziv ve invaziv EEG monitorizasyondan oluşmaktadır ve literatürde çok iyi şematize edilmiştir (37). Cerrahi öncesi incelemeler ile nöbet sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada interiktal

EEG epileptojenik odağı %80,9 oranında lokalize ederken, iktal EEG'nin %88,9 oranında lokalize ettiği bildirilmiştir (38). Literatürde EEG'nin odağı lokalize edememesinin cerrahi sonuçlar açısından kötü prognoz faktörü olduğu vurgulanmaktadır (39). Çalışmamızda interiktal EEG'nin lateralize etme oranı %77,8, İktal EEG'in ise %94,5 idi.

Kranial MRG'de HS'in gösterilmesi, VEM sonuçları ve nöbet semiyolojisi ile uyumu cerrahiye karar vermede önemli etkindir ve iyi sonucu etkiler. Téllez-Zenteno ve ark. 2010 yılında yayınladıkları metaanalizde MRG'de lezyon saptanmayan temporal lob epilepsisi olan hastalarda nöbetsizlik oranının daha düşük (%45) olduğunu bildirmişlerdir (40).

Pozitron Emisyon Tomografi'de hipometabolizma epileptojenik odağın varlığını destekleyen önemli bir incelemedir. Epilepside nörogörüntülemenin rolü başlıklı makalede, TLE'li hastaların %70'inde PET'de hipometabolizma gözleendiğini, MRG'nin lezyonu lateralize edemediği durumlarda TLE'de %56, ekstraportal epilepsilerde %9 PET'de hipometabolizma olduğunu bildirilmiştir. MRG ve EEG'nin lezyonu lateralize ettiği hastalarda PET'ye ihtiyaç olmadığı, PET'nin cerrahi sonuçlarını öngörme açısından MRG'ye ek fayda sağladığı bildirilmiştir (41). Struck ve ark.da MRG, PET ve interiktal EEG'nin cerrahi adayı belirlemede çok değerli incelemeler olduğunu ve cerrahinin başarısını etkilediğini vurgulamışlardır (42). Bizim çalışmamızda tüm olgularda MRG'de HS tespit edilmişti. 1 olguda HS bilateral idi. Bu olguda lateralizasyon iktal EEG ve SE kaydı ile yapılabildi. Serimizde MRG'nin lateralize etme oranı %94,5, PET'in ise %83,4 bulundu. Ancak histopatolojik olarak neokortikal patoloji tespit edilenlerle normal olanlar arasında MRG, interiktal-iktal EEG ve PET lateralize etme arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.

SONUÇ

Hipokampal sklerozlu olgularda epileptogenezisi etkileyen neokortikal dokuda patoloji varlığının oranının yüksek olduğu görülmektedir. Patoloji varlığının epileptik odağı tespitinde kullanılan incelemelerin lateralizasyon değerini ve cerrahi sonuçları etkileyip etkilemediğini tespit edebilmek için daha fazla sayıda olguda çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmele birlikte çalışmamızda patoloji

varlığının nöbet semiyolojisinin lateralizasyonunu etkilemesi ve epilepsi başlangıç yaşının patolojik grupta daha erken olması dikkat çekiciydi. Manyetik Rezonans Görüntüleme ve iktal EEG'nin yüksek lateralizan oranları ile birlikte PET'in lateralizasyona katkısının da yüksek olduğu bulundu.

KAYNAKLAR

1. Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity--the worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:958-962.
2. Engel J, Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 1996;26:141-150.
3. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M, Effectiveness, Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study G. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345:311-318.
4. Alvim MK, Coan AC, Campos BM et al. Progression of gray matter atrophy in seizure-free patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57:621-629.
5. Vaughan DN, Rayner G, Tailby C, Jackson GD. MRI-negative temporal lobe epilepsy: A network disorder of neocortical connectivity. *Neurology*. 2016;87:1934-1942.
6. Choi D, Na DG, Byun HS et al. White-matter change in mesial temporal sclerosis: correlation of MRI with PET, pathology, and clinical features. *Epilepsia*. 1999;40:1634-1641.
7. Eriksson SH, Free SL, Thom M, Harkness W, Sisodiya SM, Duncan JS. Reliable registration of preoperative MRI with histopathology after temporal lobe resections. *Epilepsia*. 2005;46:1646-1653.
8. Meiners LC, Witkamp TD, de Kort GA et al. Relevance of temporal lobe white matter changes in hippocampal sclerosis. *Magnetic resonance imaging and histology*. *Invest Radiol*. 1999;34:38-45.
9. Cormack F, Gadian DG, Vargha-Khadem F, Cross JH, Connelly A, Baldeweg T. Extra-hippocampal

- grey matter density abnormalities in paediatric mesial temporal sclerosis. *Neuroimage*. 2005;27:635-643.
10. Keller SS, Roberts N. Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: an introduction and review of the literature. *Epilepsia*. 2008;49:741-757.
 11. Labate A, Cerasa A, Aguglia U, Mumoli L, Quattrone A, Gambardella A. Voxel-based morphometry of sporadic epileptic patients with mesiotemporal sclerosis. *Epilepsia*. 2010;51:506-510.
 12. Nishio S, Morioka T, Hisada K, Fukui M. Temporal lobe epilepsy: a clinicopathological study with special reference to temporal neocortical changes. *Neurosurg Rev*. 2000;23:84-89.
 13. Schramm J, Clusmann H. The surgery of epilepsy. *Neurosurgery*. 2008;62:463-481
 14. Falconer MA, Serafetinides EA. A follow-up study of surgery in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1963;26:154-165.
 15. Wieser HG, Yasargil MG. Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy. *Surg Neurol*. 1982;17:445-457.
 16. Bernhardt BC, Bernasconi N, Concha L, Bernasconi A. Cortical thickness analysis in temporal lobe epilepsy: reproducibility and relation to outcome. *Neurology*. 2010;74:1776-1784.
 17. Engel J, Jr. Surgery for seizures. *N Engl J Med*. 1996;334:647-652.
 18. Cavanagh JB, Meyer A. Aetiological aspects of Ammon's horn sclerosis associated with temporal lobe epilepsy. *Br Med J*. 1956;2:1403-1407.
 19. Meyer A, Beck E. The hippocampal formation in temporal lobe epilepsy. *Proc R Soc Med*. 1955;48:457-462.
 20. Thom M, Eriksson S, Martinian L et al. Temporal lobe sclerosis associated with hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: neuropathological features. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68:928-938.
 21. Blanc F, Martinian L, Liagkouras I, Catarino C, Sisodiya SM, Thom M. Investigation of widespread neocortical pathology associated with hippocampal sclerosis in epilepsy: a postmortem study. *Epilepsia*. 2011;52:10-21.
 22. Jensen I. Temporal lobe epilepsy. Late mortality in patients treated with unilateral temporal lobe resections. *Acta Neurol Scand*. 1975;52:374-380.
 23. Hardiman O, Burke T, Phillips J et al. Microdysgenesis in resected temporal neocortex: incidence and clinical significance in focal epilepsy. *Neurology*. 1988;38:1041-1047.
 24. Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JA. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1971;34:369-387.
 25. Ho SS, Kuzniecky RI, Gilliam F, Faught E, Morawetz R. Temporal lobe developmental malformations and epilepsy: dual pathology and bilateral hippocampal abnormalities. *Neurology*. 1998;50:748-754.
 26. Kuzniecky R, Garcia JH, Faught E, Morawetz RB. Cortical dysplasia in temporal lobe epilepsy: magnetic resonance imaging correlations. *Ann Neurol*. 1991;29:293-298.
 27. Martinoni M, Marucci G, Rubboli G et al. Focal cortical dysplasias in temporal lobe epilepsy surgery: Challenge in defining unusual variants according to the last ILAE classification. *Epilepsy Behav*. 2015;45:212-216.
 28. Wolf HK, Campos MG, Zentner J et al. Surgical pathology of temporal lobe epilepsy. Experience with 216 cases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1993;52:499-506.
 29. Whelan CD, Altmann A, Botia JA et al. Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study. *Brain*. 2018;141:391-408.
 30. Paglioli E, Palmi A, Portuguese M et al. Seizure and memory outcome following temporal lobe surgery: selective compared with nonselective approaches for hippocampal sclerosis. *J Neurosurg*. 2006;104:70-78.
 31. Mackenzie RA, Matheson J, Ellis M, Klamus J. Selective versus non-selective temporal lobe

- surgery for epilepsy. *J Clin Neurosci*. 1997;4:152-154.
32. Alonso-Vanegas MA, Freire Carlier ID, San-Juan D, Martinez AR, Trenado C. Parahippocampectomy as a New Surgical Approach to Mesial Temporal Lobe Epilepsy Caused By Hippocampal Sclerosis: A Pilot Randomized Comparative Clinical Trial. *World Neurosurg*. 2018;110:1063-1071.
33. Schramm J, Lehmann TN, Zentner J et al. Randomized controlled trial of 2.5-cm versus 3.5-cm mesial temporal resection in temporal lobe epilepsy--Part 1: intent-to-treat analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153:209-219.
34. McIntosh AM, Wilson SJ, Berkovic SF. Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia*. 2001;42:1288-1307.
35. Erdem A, Sarılar C, Bilir E, Serdaroğlu A, Çapraz İY. Dirençli Temporal Lob Epilepsisinde Cerrahi Tedavi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci*. 2007;3:50-56.
36. Blumcke I, Pauli E, Clusmann H et al. A new clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2007;113:235-244.
37. Duncan JS. Selecting patients for epilepsy surgery: synthesis of data. *Epilepsy Behav*. 2011;20:230-232.
38. Uysal Aİ, Erdoğan E, Gökçil Z. Epilepsi Cerrahisi Uygulanmış Hastalarda Klinik Spektrum, Nöbet Sonuçları, Nöroradyoloji ve Nöropatoloji Korelasyonunun İncelenmesi. *Epilepsi*. 2013;19:63-70.
39. Dworetzky BA, Reinsberger C. The role of the interictal EEG in selecting candidates for resective epilepsy surgery. *Epilepsy Behav*. 2011;20:167-171.
40. Tellez-Zenteno JF, Hernandez Ronquillo L, Moien-Afshari F, Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2010;89:310-318.
41. So EL. Role of neuroimaging in the management of seizure disorders. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:1251-1264.
42. Struck AF, Hall LT, Floberg JM, Perlman SB, Dulli DA. Surgical decision making in temporal lobe epilepsy: a comparison of [(18)F] FDG-PET, MRI, and EEG. *Epilepsy Behav*. 2011;22:293-297.

Acil serviste Li-heparinli tüp kullanımı ve yenilenen acil test panelinin troponin I sonuç verme süresi üzerine etkisi

THE EFFECT OF LI-HEPARIN PLASMA PREFERENCE IN EMERGENCY UNIT AND NEW EMERGENCY TEST REQUEST PANEL ON TROPONIN I TURNAROUND TIME

Yeşim GÜVENÇ DEMİRAĞCI¹, Fatma TANELİ¹, Ece ONUR¹, Zeki ARI¹, Beyhan CENGİZ ÖZYURT², Habib ÖZDEMİR¹, İsmail TAŞTAN¹, Cevval ULMAN¹

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

ÖZ

Amaç: Acil servisten istenen troponin I testi sonuç verme süresini kısaltmak amacıyla laboratuvarımız iş akışında serum yerine plazma örnek tipi değişikliği ve acil test istem panelinin yenilenmesi gibi süreç iyileştirme düzenlemeleri yapılmıştır. Çalışmamızda yapılan değişikliklerin; düzenleme öncesi ile düzenleme sonrası kısa ve uzun dönemler arasında troponin I sonuç verme süresi üzerine etkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda düzenleme öncesi üç ay (n=1852) ve düzenleme sonrası üç aylık kısa dönem (n=1278) ve üç aylık uzun dönemde (n=2786) laboratuvarımıza gelen acil servis troponin I testi sonuç verme süreleri karşılaştırılmıştır. Veriler Laboratuvar Bilgi Sistemi'nden geriye dönük olarak elde edilmiştir.

Bulgular: Troponin I sonuç verme süreleri karşılaştırıldığında; düzenleme öncesi ile düzenleme sonrası kısa dönem (48±20 vs 43± 16 dakika, p=0,0007) ve düzenleme öncesi ile düzenleme sonrası uzun dönem (48±20 vs 35±12 dakika, p=0,0002) arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur. Düzenleme sonrası kısa dönem ile düzenleme sonrası uzun dönem TAT süreleri arasında da (43± 16 vs 35±12 dakika, p=0,0004) istatistiksel olarak anlamlı kısalma tespit edilmiştir. Hedef süreyi aşan örnek yüzdesinde; düzenleme öncesi ile düzenleme sonrası kısa dönem (p=0,001) ve düzenleme öncesi ile düzenleme sonrası uzun dönem (p<0,001) arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur.

Sonuç: Acil servis troponin I testinin analizinde Li-heparinli plazma kullanımına geçilmesi, ve acil servis test panelinin yenilenmesi gibi süreç geliştirme düzenlemeleriyle troponin I sonuç verme süresi kısalmış, hedeflenen acil sonuç verme süresini aşan örnek sayısı anlamlı olarak azalmış ve acil servis hizmet kalitesi artmıştır.

Anahtar Sözcükler: süreç değerlendirme, kalite iyileşmesi, kalite belirteçleri, plazma, troponin I


ABSTRACT

Objective: Serum to plasma sample type change and renewal of the emergency test request panel were carried out in our laboratory workflow to decrease the turnaround time (TAT) of the troponin I test requested from the emergency department. The aim of the present study was to compare the TATs of the troponin I test between the short and long term periods before and after the workflow arrangements.

Yeşim GÜVENÇ DEMİRAĞCI

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dekanlığı Tıbbi Biyokimya A.D.

Uncubozköy Yerleşkesi Yunusemre-MANİSA

 <https://orcid.org/0000-0001-5640-0079>

Material and Method: In our study, TAT of the emergency service troponin I test were compared in the study groups as; three months before the organization (n=1852), short-term post organization (n=1278) and long-term post organization (n=2786) at three months intervals. The data were obtained retrospectively from the Laboratory Information System.

Conclusion: Troponin I TAT were compared between the study groups and statistically significant decreases were observed; between before and after short-term workflow organization (48±20 vs 43±16 minutes, p=0.0007), as well as between before and after long-term workflow organization (48±20 vs 35±12 minutes, p=0.0002). The percentages of the troponin I values exceeding the target TAT emergency periods were also found to be significantly decreased between the study groups; before and after short-term workflow organization (p=0.001) before and after long-term workflow organization (p<0.001).

Keywords: The use of Li-heparin plasma instead of serum as a sample type and the application of new emergency test panel significantly shortened the TAT of troponin I results and the number troponin I specimen exceeding the troponin I target TAT were also found to be significantly decreased and the quality of the laboratory service for emergency unit was increased.

Koroner arter hastalıkları, acil servislerde ölüme neden olan en sık morbidite nedenlerinden birisidir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır (1). Günümüzde troponinler akut koroner sendromların erken tanısında kullanılan en önemli biyobelirteçlerdir (2). Acil servisler hasta yoğunluğu ve kritik hastalara hızlı müdahale etme gerekliliği nedeniyle stres ve karmaşanın sık olarak yaşandığı birimlerdir (3). Hızlı tanı koyma ve tedavi etme zorunluluğu olan acil servislerin en güçlü dayanaklarından biri etkili laboratuvar hizmetidir. Klinik laboratuvarların acil servise doğru ve zamanında hizmet sağlamaları önem taşımaktadır. Bu nedenle laboratuvar uzmanları tarafından laboratuvar süreçleri değerlendirilmeli, laboratuvar hataları belirlenerek düzeltici ve süreç iyileştirici faaliyetler uygulanmalıdır (4).

Sonuç verme süresi (Turn Around Time-TAT) preanalitik, analitik ve postanalitik TAT olarak sınıflandırılmaktadır. Toplam test süreci içinde preanalitik ve postanalitik evreler TAT üzerinde yaklaşık % 75 oranında katkıda bulunmaktadır (5). Laboratuvar süreçleri kalite belirteçleri ile değerlendirilmektedir. Sonuç verme süresi postanalitik evrenin kalite belirteçlerinden birisini oluşturmaktadır (6).

Laboratuvarımız yapılan iş akış analizinde; acil test istem sayısının yaklaşık %45 oranı ile rutin test istem sayısına yakın oranda bulunduğu, bu durumun acil iş

akışının aksamasına ve acil servis troponin I TAT uzamasına neden olduğu saptanmıştır. Acil iş akış verimliliğinin artırılması amacıyla öncelikle acil servis troponin I testi örneklerinde örnek tipi değişikliği, acil test panel değişikliği ve acil personeli tanımlanması düzenlemeleri yapılmıştır. Bu çalışmada yapılan süreç geliştirme değişikliklerinin; düzenleme öncesi 3 ay, düzenleme sonrası 3 ay ve düzenlemeden 1 yıl sonraki sonraki 3 ayda troponin I TAT üzerine etkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Laboratuvarımızda süreç iyileştirmesi amacıyla üç farklı düzenleme yapılmıştır. Yalnızca troponin I istenen acil servis örneklerinde serum yerine plazma kullanımı şeklinde örnek tipi değişikliği, mevcut 68 test içeren acil test paneli yerine 46 test içeren STAT adıyla yeni bir acil test paneli tanımlanması ve acil servis numuneleri için sorumlu bir personel tanımlanması ile acil servis troponin I TAT iyileştirilmesi hedeflenmiştir.

Toplam test sürecinde TAT için farklı birçok tanımlamalar yapılmıştır. Ancak laboratuvar uzmanları numunenin laboratuvara kabul edilmesi ile sonuçların raporlanması arasındaki süreyi TAT olarak kabul etmektedir (7). Çalışmamızda da TAT bu şekilde tanımlanmıştır. Sağlık Bakanlığı Performans Yönetimi Kalite Geliştirme Daire Başkanlığı tarafından yayımlanan Hastane Hizmet Kalite Standartları Kitapçığı'nın

Biyokimya Laboratuvar Hizmetleri bölümünde laboratuvarların acil ve rutin testler için TAT hedeflerini belirlenmesi gerektiği belirtilmektedir. Laboratuvarımızda hedef TAT değerleri acil servis örnekleri için tarafımızca 60 dakika (dk.) olarak belirlenmiştir (8). Çalışmamızda TAT hesabı yapılırken tarih aralığındaki tüm sonuçlar dâhil edilmiştir.

Hizmet Kalite Standartları gereğince laboratuvar süreçleri aylık olarak preanalitik, analitik ve postanalitik olmak üzere üç evrede değerlendirilmekte ve kayıt altına alınmaktadır. Yapılan süreç analizi değerlendirmeleri sonucunda laboratuvarımızın acil test istem oranının yaklaşık %45 ile rutin test istem sayısına yakın oranda bulunduğu saptanmıştır. Bu yüksek oran nedeniyle acil iş akışının aksadığı görülmüştür. Acil servisten gelen acil troponin I TAT'ın düzenleme öncesinde mean ve medyan değerlerinin 60 dk. altında olmasına rağmen TAT'ın daha iyileştirilmesi ve hedef süre olan 60dk.'yı geçen örnek sayısının azaltılması amacıyla üç farklı düzenleme yapılmıştır.

Laboratuvarımızda 30 Nisan 2017 tarihine kadar acil servisten istenen kan örnekleri hızlı pıhtılaştırıcı tüp (RST, Rapid Serum Tube, Becton Dickinson, BD Vacutainer) ile alınmakta, numunenin 5 dk. pıhtılaşması beklenmekte ve 5 dk. santrifüj edilmekteydi. Santrifüj sonrasında numune, otomasyon sisteminde acil işleyişiyle analiz edilmekteydi. Laboratuvarımıza acil servis dışındaki numuneler serum kırmızı kapaklı tüplerle (Becton Dickinson, BD Vacutainer) gelmektedir. Yapılan düzenlemeler ile 1 Mayıs 2017 tarihinden sonra sadece acil servis troponin I testi için kanlar yeşil kapaklı Li- heparinli tüpe alınarak (Lityum heparin jel içermeyen Vacuette Greiner BioOne) acil servis troponin I analizinde plazma örneği kullanımına geçilmiştir. Diğer acil testlerin analizinde serum örneği kullanılmaya devam edilmiştir.

Laboratuvarımızda 30 Nisan 2017 tarihine kadar 68 testlik bir acil test paneli kullanılmaktaydı. Ancak hastanemiz genelinde yüksek oranda yapılan acil test istemleri nedeniyle, acil servisten gelen gerçek acil istemleri ayırmak için bu tarihten sonra acil servise yönelik STAT adı altında 46 testlik yeni bir test paneli kullanımına geçilmiştir.

Laboratuvarımızda 30 Nisan 2017 tarihine kadar troponin I testinin analizi numuneler otomasyon sistemine verilerek yapılmaktaydı. Otomasyon sisteminde numune yükleme alanındaki kırmızı tüp sporlarına acil istem yapılan örnekler, beyaz tüp sporlarına ise rutin istem yapılan tüpler yerleştirilmektedir. Otomasyon sistemi kırmızı tüp sporundaki tüpleri daha önce almakta ancak sisteme girdikten sonra acil-rutin test ayrımı yapamamaktadır. Analizörün stat-acil modüllerinin çalışması, sadece analizöre manuel olarak bu modül üzerinden numune yüklendiğinde gerçekleşmektedir. Otomasyon sisteminde örnekler acil kırmızı raklara yüklense bile analizörde geliş sırasına göre pipetlenerek çalışılmakta ve acil numuneler rutin numunelerin arkasından analiz edilmektedir. Bu işleyiş acil TAT' ı etkilemektedir. Bu nedenle acil servis örneklerden sorumlu ayrı bir teknisyen tanımlanarak örneklerin bekletilmeden santrifüj edilip, kanların analizörün acil modülünden verilerek analiz edilmesi sağlanmıştır.

Çalışmamızda; Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Merkezi Laboratuvarında yapılan düzenlemeler öncesi 3 ay (1 Şubat – 30 Nisan 2017), düzenleme sonrası 3 aylık kısa dönem (1 Mayıs – 31 Temmuz 2017) ve 3 aylık uzun dönem (1 Mayıs – 31 Temmuz 2018) troponin I sonuç verme süreleri karşılaştırılmıştır. Troponin I testi sonuç verme süreleri Laboratuvar Bilgi Sisteminden (ALIS) retrospektif olarak elde edilmiştir. Troponin I analizleri immünoanalizörle (UniCel DxI 800 Immunoassay System, Beckman Coulter) yapılmıştır.

Laboratuvar verilerinin kullanım izni Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Başhekimliği'nden, çalışmanın etik onayı Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

İstatistiksel analizde SPSS.23 istatistik programı kullanılmıştır. Veriler tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, ortalama standart sapma, medyan, , minimum-maksimum, 90.persantil), ki-kare testi ve gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız gruplarda t-testi kullanılarak değerlendirilmiş ve $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda acil servisten gelen troponin I testine ait sonuç verme sürelerini iyileştirmek amacıyla yapılan düzenlemelerin kısa ve uzun dönemdeki etkinliği değerlendirilmiştir. Düzenleme öncesi ile düzenleme sonrası kısa dönem arasında ($p=0,0007$), düzenleme öncesi ile düzenleme sonrası uzun dönem arasında ($p=0,0002$) ve düzenleme sonrası kısa ve uzun dönemler arasında ($p=0,0004$) troponin I sonuç verme sürelerinde istatistiksel

olarak anlamlı azalma bulunmuştur. Düzenleme öncesi ile düzenleme sonrası kısa dönem arasında ($p=0,001$), düzenleme öncesi ile düzenleme sonrası uzun dönem arasında ($p<0,001$) ve düzenleme sonrası kısa ve düzenleme sonrası uzun dönem arasında ($p<0,001$) hedef TAT' ı geçen troponin I sonuç sayı ve yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. Elde edilen çalışma verileri Tablo I' de gösterilmiştir. Düzenleme öncesi dönemde acil troponin I istenen hasta örneklerinden 42 tanesi (%2,27) tekrar edilmişken düzenleme sonrası kısa dönemde örneklerin 19 tanesi (%1,49) ve düzenleme sonrası uzun dönemde örneklerin 18 tanesi (% 0,65) tekrara verilmiştir.

Tablo I: Düzenlemeler öncesi ve düzenleme sonrası acil troponin I sonuç verme süreleri (TAT) ve hedef TAT'ı aşan örnek verileri

	Düzenleme öncesi Troponin I TAT (n=1852)	Düzenleme sonrası kısa dönem Troponin I TAT (n=1278)	Düzenleme sonrası uzun dönem Troponin I TAT (n=2786)	P
Troponin I TAT (dk.) Ortalama \pm SS	48 \pm 20 ^{a,b}	43 \pm 16 ^{a,c}	35 \pm 12 ^{b,c}	^a 0,0007 ^b 0,0002 ^c 0,0004
Medyan (min – mak.)	41 (30 – 237)	38 (20 – 212)	31 (19 – 162)	
90 persantil	71	63	47	
Hedef TAT'ı aşan örnek sayısı (oranı%)	307 (16,6) ^{d,e}	157 (12,3) ^{d,f}	115 (4,1) ^{e,f}	^d 0,001 ^e <0,001 ^f <0,001

SS: Standard sapma, min – mak: Minimum-maksimum, ^aDüzenleme öncesi TAT- Düzenleme sonrası kısa dönem TAT, ^bDüzenleme öncesi TAT- Düzenleme sonrası uzun dönem TAT, ^cDüzenleme sonrası kısa dönem TAT- Düzenleme sonrası uzun dönem TAT, ^dDüzenleme öncesi hedef TAT' ı aşan örnek sayısı- Düzenleme sonrası kısa dönem hedef TAT' ı aşan örnek sayısı, ^eDüzenleme öncesi hedef TAT' ı aşan örnek sayısı - Düzenleme sonrası uzun dönem hedef TAT' ı aşan örnek sayısı, ^fDüzenleme sonrası kısa dönem hedef TAT' ı aşan örnek sayısı - Düzenleme sonrası uzun dönem hedef TAT' ı aşan örnek sayısı

TARTIŞMA

Akut koroner sendromlar acil servise başvuru nedenlerinin başında gelmektedir. Yüksek morbidite ve

mortalite riskinin yanı sıra yüksek hastane giderleri nedeniyle günümüz toplumunun en önemli sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır. Kardiyak

troponinler yüksek duyarlılık ve özgüllüklerinden dolayı günümüzde akut kardiyak olaylarda “altın standart” olarak hastaların erken tanısında kullanılmaktadır Erken tanı ve tedavi yaşam kurtarıcıdır. Acil servislerin beklentisi laboratuvarların en kısa sürede sonuç vermesidir (9).

Steindel ve ark. 952 hastane laboratuvarı ve hastane hekimleri üzerinde gerçekleştirdikleri bir araştırmada; acil servis TAT'ının potasyum testinin % 90'ında 69dk. ve altı, hemogloblin testinin 55dk. ve altı olarak raporlamışlardır. Acil servis hekimlerinin ancak %47,62'sı bu sürenin beklentilerini karşıladığını belirtmişlerdir (10). Yapılan çalışmalarda acil numuneler için farklı TAT hedefleri belirlenmiştir. CAP Q-Probes çalışmasında, acil servis veya yoğun bakım ünitesinden gelen acil örneklerinde hedef TAT'ı 70 dk. olarak kabul edilmiştir. Bu süreyi aşan sonuçların sadece % 28'inin toplam test işleminin analitik aşamasından kaynaklandığı, çoğu gecikmenin örnek toplama ve taşıma ile ilişkili preanalitik adımlardan veya raporlama ile ilgili postanalitik adımlardan meydana geldiği gösterilmiştir (11). Novis ve ark çalışmalarında troponin I için laboratuvar TAT' ı 60 dk. olarak belirlemişlerdir (12). İngiltere' de ulusal düzeyde yapılan bir başka çalışmada acil servis için optimal TAT' ın 1 saatin altında olması gerektiği, 2 saati geçen sonuçların kabul edilemez olduğu konusunda fikir birliğine varılmış ve kritik testler için TAT' ın uzamasının hasta güvenliği açısından tehdit olarak kabul edilmesi gerektiği bildirilmiştir (13). Onbir devlet hastanesinde yapılan bir çalışmada acil servis ortalama TAT ve aykırı yüzde değerleri incelenmiş ve hedef TAT değeri troponin I için 60 dk. olarak kabul edilmiştir.(14). Bizim laboratuvarımızda da acil servis için kabul edilen troponin I TAT hedefi 60 dk.'dır.

Total test süreci verimliliğinin hesaplanmasında preanalitik ve postanalitik dönemler sürekli iyileştirme ihtiyacı göstermektedir. Verimli laboratuvar hizmeti sağlanmasında doğruluk, hassasiyet, zamanında sonuç verme büyük önem taşımaktadır. Doğru ve güvenilir sonuç vermek için geriye dönük olarak süreç analizlerinin yapılması, hataların belirlenmesi, hataların minimuma indirilmesi için alınacak tedbirlerin belirlenip uygulanması ve alınan tedbirlerin etkinliğinin sürekli olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (15). Bizim

laboratuvarımızda da laboratuvar süreçleri aylık olarak değerlendirilmekte ve kayıt altına alınmaktadır. Total test sürecinin değerlendirilmesi için bazı kalite belirteçleri ve kalite belirteç modelleri oluşturulmuştur. Sonuç verme süreleri veya uygunsuz sonuç verme süreleri post analitik evrenin öncelikli kalite belirteci olarak tanımlanmıştır (16, 17).

Laboratuvarımızda acil troponin I için yapılan ilk düzenlememiz serum elde etmek için 10 dk.'lık bekleme süresini kaldırmak amacıyla plazma örneği kullanımına geçilmesidir. Serum yerine plazma örneği kullanımı, TAT'ın kısaltılması için özellikle tercih edilmektedir. Literatürde plazma veya antikoagüle edilmiş tam kanın, kalp belirteçlerinin stat analizi için tercih edilen örnekler olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır. Koroner arter hastalığı olan çoğu hasta hastaneye yatırılırken heparinize edilmektedir. Bu hastalardan serum alındığında, koruyucu bulunmayan tüplerden tam pıhtı oluşumu için zaman kaybedilmektedir. Hatta bazen pıhtı oluşumu, numunelerin santrifüjünden ve serumun analizörlere koyulmasından sonra bile devam edebilmektedir. Bu durumda, cihaz problemleri fibrinöz materyal tarafından tıkanabilmektedir. Otoanalizörlerde plazma kullanımı, pıhtılaşma için gereken bekleme zamanını ortadan kaldırarak TAT'ları azaltmaktadır (18). Farklı üreticilere ait troponin kit prospektüslerinde, laboratuvar yöneticilerinin serum veya plazma örneği kullanabileceği beyan edilmiştir. Bu nedenle, laboratuvarlar, TAT' ı en aza indirmek amacıyla troponin analizinde serum yerine heparinize plazma tercih edebilmektedir (19). Troponin için serumla karşılaştırıldığında heparinize plazmadaki negatif bias nedeniyle, plazmanın uygun numune olmadığı iddia edilmiştir (20). Ancak serum elde etmek amacıyla kanın pıhtılaşmasının beklemesi sonuç verme süresini uzatarak morbidite veya mortaliteyi artırmaktadır. Capolaghi ve ark. serumda yanlış yüksek troponin yetersiz şekilde pıhtılaşmış ve/veya uygun olmayan şekilde santrifüj edilmiş serum örneğindeki fibrin kalıntılarıyla ilişkili olabileceğini göstermiştir (21). Bizim laboratuvarımızda da troponin I testi için örnek türü olarak serum yerine Li-heparinli plazma kullanımına geçilmiştir. Troponin I için serum ve Li-heparinli plazma referans değerleri kitin orijinal prospektüsünde aynı olarak

verilmiştir. Dolayısı ile bu düzenleme sonucunda klinisyen hekimlerin test sonuçlarını değerlendirmesinde referans aralık karmaşası da yaşanmamıştır. Laboratuvarımızda rutin biyokimya analizleri serum örneklerinde analiz edilmekte ve örnekler kırmızı kapaklı tüpler ile gelmektedir. Acil servise ait plazma örneklerinin yeşil kapaklı Li-heparinli tüplerde farklı renkli kapak ile gelmesi sayesinde örnekler gözle kolaylıkla ayırt edilmektedir. Sonuçta, numune türü olarak serum yerine plazma kullanımına geçilmesi ile daha önceden santrifüj öncesinde kanın pıhtılaşması için gereken bekleme süresi ortadan kaldırılmış, kapak rengi farklılığı nedeniyle numuneler kolaylıkla ayırılabilmiştir. Düzenleme sonrası kısa ve uzun dönemde acil servis troponin I TAT kısalması, hedef süreyi geçen sonuç sayısı azalmış, laboratuvar kalite ve performansında iyileşme sağlanmıştır. Ayrıca, düzenleme öncesinde teknisyenlerimiz troponin I analizinde serum örneklerinde fibrinle sık karşılaştıklarını, örnekleri tekrar santrifüj ettiklerini, bazen de testi tekrar ettiklerini belirtmişlerdir. Acil servisten gelen troponin I testinin tekrar oranlarının serum yerine plazma kullanımına geçilmesiyle azaldığı saptanmıştır. Düzenleme öncesinde acil troponin I istenen hasta örneklerinin %2,27'si tekrar edilirken, Li-heparinli plazma kullanımına geçildikten sonra bu oranın kısa dönemde %1,49'a, uzun dönemde ise % 0,65'e düştüğü görülmektedir. Acil servis troponin I testinin analizinde plazma örneği kullanımına geçilmesinin TAT'ı kısaltmanın yanı sıra, test tekrar sayılarının azalmasına bağlı personel iş yükünün azalması ve maliyetin düşmesi gibi ek kazançlar sağladığı düşünülmektedir.

College of American Pathologists (CAP) acil test istem oranlarını %37 olarak bildirmektedir (22). Bizim hastanemizde düzenlemeler öncesi yaklaşık %45 oranında acil istem yapıldığı tespit edilmiştir. Dolayısı ile acil test istem sayısının yüksek olması hem laboratuvarımızdaki iş yükünü arttırmakta hem de acil servisten gelen gerçek acil numunelerin sonuç verme sürelerini uzatmaktadır. Ayrıca laboratuvarımızın oldukça geniş bir acil test panelinin bulunmasının acil istem oranının yüksek olmasına katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenlerle gereksiz acil istemlerin gerçek acil hastaların sonuç verme sürelerini etkilemesine engel olmak amacıyla sadece acil

servis numunelerine özel olarak dar panelli STAT test paneli oluşturulmuştur. Yapılan bu iş akışı iyileştirmesi ile pre-analitik aşamada acil servisten yapılan gereksiz test istemleri kontrol altına alınmış, troponin I TAT'ı istatistiksel anlamlı olarak kısalması ve hedef süreyi aşan sonuç sayısı azalmıştır.

Son yıllarda yalın laboratuvar kavramı giderek önem kazanmaktadır. Bu amaçla otomasyon sistemleri ile iş akışında sadeleştirme yapılmaktadır. Total laboratuvar otomasyon sistemlerinin laboratuvarında iş yükünü, insan kaynaklı hataları ve TAT'ı azaltarak laboratuvar verimliliğini arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir (23,24). Lou ve ark. total laboratuvar otomasyonu sonrasında personel iş yükünde azalma meydana geldiğini bildirmişlerdir. Total laboratuvar otomasyonu sonrasında % 22,4'lük personel azalması ile yıllık 730.000 \$ gibi önemli bir tasarruf sağladıklarını belirtmişlerdir (25). Yalın laboratuvar uygulaması ile laboratuvar basamaklarını iyileştirip TAT'ı kısaltan çalışmalar ülkemizde henüz az sayıdadır. İnal ve ark. laboratuvarlarındaki yalın altı sigma laboratuvar uygulamaları sonrası 3 saat 22,5 dk.'lik preanalitik işlemi kısalttıklarını ve acil örneklerin TAT değerlerini 68 dk.'dan 59 dk.'ya düşürdüklerini bildirmişlerdir (26). Erbayraktar ve ark. yalın laboratuvar uygulaması sonrası troponin I sonuç verme sürelerinde %44 oranında bir iyileşme sağladıklarını ve bu uygulama ile hastane kapasitesindeki %14'lük artışa rağmen cihaz sayısını azalttıklarını bunun da operatör iş yükünü, maliyetleri ve TAT'ı azalttığını ileri sürmüşlerdir (27). Ancak Archetti ve ark. çalışmasında total laboratuvar otomasyon sistemine geçiş sonrası acil testlerinde mean TAT değerlerinde hafif bir artış olduğunu ileri sürmüşlerdir (28). Hastanemizde özellikle poliklinik ve servislerden erken sonuç alma beklentisi ile klinisyen hekimler tarafından rutin yerine acil test istemi yapılması laboratuvarımızın acil iş hacmini çok yüksek olmasına neden olmaktadır. Otomasyon sisteminde acil kanlarının acil raklara yüklenerek sisteme verilmesine rağmen, sistemin kanları geliş sırasına göre pipetleyerek çalışması sonucunda acil örneklerin rutin örneklerden sonra analiz edilmektedir. Bu nedenle acil teknisyeninin acil kanlarını manuel olarak santrifüj edip stat modülünden manuel olarak analizöre vermesi sağlanmıştır. Bu uygulama ek iş

yükü oluşturuyor gibi görünüyor olsa da acil örneklerden sorumlu olarak tanımladığımız personel daha önceden otomasyonda görev yapan teknisyenler arasından seçilmiş; sadece görev yer ve tanımı değişikliği yapıldığından laboratuvarımızda teknisyen sayısı değişmemiş ve ek bir personel maliyeti oluşturmamıştır. Ayrıca yapılan düzenlemeler sonucunda acil servis troponin I TAT'ında kısılma ve hedef süreyi geçen örnek sayısında azalma meydana gelmiştir. Ek olarak hastanemizdeki yüksek orandaki acil test istem oranlarını düşürmek amacıyla klinisyen hekimlere eğitim verilmesi planlanmıştır. Acil servis hizmetine yönelik ayrı bir laboratuvar birimi kurulduğunda analiz metod ve cihazlarının rutin hizmete yönelik laboratuvar birimi ile benzer olması, rutin laboratuvar ile aynı test için üretilen sonuçlar arasındaki farkın klinik olarak kabul edilebilir olması gerekmektedir (29). Acil servis testlerine yönelik ayrı bir acil laboratuvar oluşturmadan kendi iş akışımızda yaptığımız düzenlemelerle ayrı yeni bir laboratuvarın oluşturabileceği sakıncalardan kaçınarak TAT'da iyileştirmeyi amaçladık. Acil hizmetlerinde acil laboratuvar birimlerinde TAT'ı görüntüleyen bir ekran ile izlenmesine yönelik bir sistemin uygulanmasının, laboratuvar personelinin farkındalığını arttırdığı ve süreç kontrolü üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (30). Aktif ve etkin bir süreç kontrolünün laboratuvar içi TAT'ın kısılmasını sağlayacağı ileri sürülmüştür (31).

Sonuç verme süresinin kısılmasının hastane işleyişi açısından acil servis hasta taburcu süresini kısaltmakta ve hastane genel harcamalarını azaltmada rolü olduğu düşünülmektedir. Uzamış TAT'lar laboratuvara gönderilen yinelenen numunelerin sıklığının artmasına neden olmakta ve laboratuvar iş yükünü daha da arttırmaktadır. Sonuç verme sürelerinin değerlendirilmesi ve geliştirilmesi, laboratuvarın kalite yönetiminin yanı sıra hasta memnuniyetini sağlamak için de gereklidir (5,32).

Sonuç olarak; iş akışında acil servis troponin I testi analizinde Li-heparinli plazma kullanımına geçilmesi, yeni acil servis test istem panelinin uygulanması ve acil servis troponin I örneklerinin otoanalizöre STAT modülünden yüklenmesi gibi değişiklikleri içeren süreç iyileştirici düzenlemeler ile acil servis troponin I TAT değerleri

kısaltmış, hedef TAT 'ı geçen örnek sayısı anlamlı olarak azalmış ve acil servis hizmet kalitesi artmıştır.

KAYNAKLAR

1. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117:e25-146.
2. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* 2007; 115:e356-375.
3. Fordyce J, Blank FS, Pekow P, Smithline HA, Ritter G, Gehlbach S, et al. Errors in a busy emergency department. *Ann Emerg Med* 2003; 42: 324-333.
4. Hardin E. Emergency medicine and the laboratory. *J Natl Med Assoc* 1996; 88: 279-282.
5. Goswami B, Singh B, Chawla R, Gupta VK, Mallika V. Turn Around Time (TAT) as a Benchmark of Laboratory Performance. *Ind J Clin Biochem* 2010; 25: 376-379.
6. Sciacovelli L, Aita A, Plebani M. Extra-analytical quality indicators and laboratory performances. *Clin Biochem* 2017; 50: 632-637.
7. Howanitz JH, Howanitz PJ. Laboratory results. Timeliness as a quality attribute and strategy. *Am J Clin Pathol* 2001;116:311-315.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri genel Müdürlüğü, Hastane Hizmet Kalite Standartları Kitapçığı (Versiyon-5), Bölüm Biyokimya Laboratuvar Hizmetleri, 2017, sf 287.
9. Muthu V, Kozman H, Liu K, Smulyan K, Villareal D. Cardiac troponins: bench to bedside

- interpretation in cardiac disease. *Am J Med Sci* 2014;347:331–337.
10. Steindel SJ, Howanitz PJ. Physician Satisfaction and Emergency Department Laboratory Test Turnaround Time. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:863–871.
 11. Steindel SJ, Novis DA. Using outlier events to monitor test turnaround time. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:607–614.
 12. Novis DA, Jones BA, Dale JC, Walsh MK, College of American Pathologists. Biochemical markers of myocardial injury test turnaround time: a College of American Pathologists Q-Probes study of 7020 troponin and 4368 creatine kinase-MB determinations in 159 institutions. *Arch. Pathol. Lab. Med* 2004;128: 158–164.
 13. McKillop DJ, Auld P. National turnaround time survey: professional consensus standards for optimal performance and thresholds considered to compromise efficient and effective clinical management. *Ann Clin Biochem* 2017;54:158-164.
 14. Holland LL, Smith LL, Blick KE. Reducing laboratory turnaround time outliers can reduce emergency department patient length of stay: an 11-hospital study. *Am J Clin Pathol* 2005;124:672–4.
 15. Cadamuro J, Simundic AM, Ajzner E, Sandberg S. A pragmatic approach to sample acceptance and rejection. *Clin Biochem* 2017; 50: 579–581.
 16. Sciacovelli L, Aita A, Plebani M. Extra-analytical quality indicators and laboratory performances. *Clin Biochem* 2017; 50: 632–637.
 17. Sciacovelli L, Panteghini M, Lippi G, Sumarac Z, Cadamuro J, Galoro CAO, et al. Defining a roadmap for harmonizing quality indicators in Laboratory Medicine: a consensus statement on behalf of the IFCC Working Group "Laboratory Error and Patient Safety" and EFLM Task and Finish Group "Performance specifications for the extra-analytical phases". *Clin Chem Lab Med* 2017;55: 1478-1488.
 18. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45: 1104-1121.
 19. van de Kerkhof D, Peters B, Scharnhorst V. Troponin I concentrations in heparinized plasma and serum differ when measured with the Advia Centaur TnI-Ultra assay. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68:513–515.
 20. Stiegler H, Fischer Y, Vazquez-Jimenez JF, Graf J, Filzmaier K, Fausten B et al. Lower cardiac troponin T and I results in heparin-plasma than in serum. *Clin Chem* 2000;46:1338–1344.
 21. Capolaghi B, Charbonnier B, Dumontet M, Hennache B, Henninot J, Laperche T et al. Prescription, assay and interpretation of cardiac troponins tests: guidelines from SFBC-CNBC troponin working group. *Ann Biol Clin (Paris)* 2005;63:245–261.
 22. Volmar KE, Wilkinson DS, Wagar EA, Lehman CM. Utilization of stat test priority in the clinical laboratory: a College of American Pathologists q-probes study of 52 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137: 220–7.
 23. Holland LL, Smith LL, Blick KE. Total Laboratory Automation Can Help Eliminate the Laboratory as a Factor in Emergency Department Length of Stay. *Amer J Clin Pathol* 2006, 125, 765–770.
 24. Lam CW, Jacob E. Implementing a laboratory automation system: experience of a large clinical laboratory, *J Lab Autom* 17; 2012 16–23.
 25. Lou A, Elnenaei MO, Sadek I, Thompson S, Crocker BD, Nassar B. Evaluation of the impact of a total automation system in a large core laboratory on turnaround time, *Clin Biochem* 2016; 49: 1254–1258.

26. Inal TC, Goruroglu Ozturk O, Kibar F, Cetiner S, Matyar S, Daglioglu G, et al. Lean six sigma methodologies improve clinical laboratory efficiency and reduce turnaround times. *J Clin Lab Anal* 2018;32:e22180.
27. <http://www.beckmancoulter.com.tr/UploadFiles/ProductFiles/ad7bcd18-da41-455f-947c-acb3dafc176e.pdf>.(erişim tarihi: 12.11.2018)
28. Archetti C, Montanelli A, Finazzi D, Caimi L, Garrafa E. Clinical Laboratory Automation: A Case Study. *J Public Health Res* 2017;6:881.
29. Calleja J. Parallel processing and maintaining adequate alignment between instruments and methods, *Clin Biochem Rev* 2008; 29 71–77.
30. Angeletti S, De Cesaris M, Hart JG, Urbano M, Vitali MA, Fragliasso F, et al. Laboratory Automation and Intra-Laboratory Turnaround Time: Experience at the University Hospital Campus Bio-Medico of Rome. *J Lab Autom* 2015;20: 652-658.
31. Carraro P, Plebani M. Process control reduces the laboratory turnaround time. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 421–422.
32. Lou AH, Elnenaei MO, Sadek I, Thompson S, Crocker BD, Nassar BA. Multiple pre- and post-analytical lean approaches to the improvement of the laboratory turnaround time in a large core laboratory. *Clin Biochem* 2017;50: 864–869.

Over kanserinde mikro RNA'lar

MICRO RNAS IN OVARIAN CANCER

Hüsnü Töre YAVUZSEN¹, Safiye AKTAŞ², Hasan Bahadır SAATLİ³, Zekiye SULTAN ALTUN²

¹Buca Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın-Doğum Bölümü

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

ÖZ

Over kanseri, kadınlarda beşinci en sık ölüm nedeni olan kanserdir. Over kanseri tanısı ve tedavisinin izlemi için günümüzde jinekolojik muayene, ultrason ile değerlendirme ve CA-125 gibi serum tümör belirteçlerinin ölçümü kullanılmaktadır. Ancak hastalığın tanısı ve tedavisi için yol gösterebilecek yeni biyobelirteçlere yoğun bir ihtiyaç bulunmaktadır. Kısa, protein kodlamayan RNA'lar olan mikroRNA'lar (miRNA), özellikle kanser biyobelirteci olarak yararları kanıtlanabilecek, stabil endojen RNA'lardır. Bu derleme kapsamında over kanserinde miRNA'ların bugüne dek yapılan çalışmalardaki rolünün irdelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri, mikroRNA, biyobelirteç

ABSTRACT

Ovarian cancer is the fifth most common death cause from cancer among women. Currently, gynecological examination, evaluation with ultrasound and serum measurements of tumor markers such as CA-125 are used for the diagnosis and monitorization of treatment for ovarian cancer. However, there is an intense need for new biomarkers that can guide the diagnosis and treatment of the disease. MicroRNAs (miRNAs), short, protein-coding RNAs, are stabilizing endogenous RNAs which may prove to be particularly useful biomarkers in cancer. In this review, it is aimed to investigate the role of miRNAs in ovarian cancer studies conducted to date.

Keywords: Ovarian cancer, microRNA, biomarkers

Hüsnü Töre YAVUZSEN

Buca Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın-Doğum Bölümü, İZMİR

 orcid.org/0000-0003-2548-0453

Over kanseri kadınlarda sık görülen jinekolojik malignelerden biridir ve ölüm nedeni olarak jinekolojik kanserler arasında 5. sırada gelir (1). Beş yıllık sağkalım oranı %30-90 arasında olup, sağkalım tanı anındaki evresine bağlıdır (2). Hastaların %59'una metastatik evrede

teşhis konulur ve yüksek mortalite oranlarının bir nedeni, erken teşhis metodlarındaki yetersizliktir. İlerlemiş ve opere olamayacak over kanseri için şu an için standart tedavi, neo-adjuvan kemoterapi ardından interval cerrahilerdir. Tedavilerdeki gelişmelere rağmen çoğu

hastada ilerleyen dönemlerde nüks ve tedavilere bağlı dirençle karşılaşılır. Over kanseri için tanı araçları; pelvik muayene, vajinal ultrason ve serum Kanser Antijeni-125 (CA-125) düzeyinin ölçümleridir. Bununla birlikte kullanılan bu yöntemler sıklıkla erken evrede tanı için yeterli olmamaktadır. Erken evre ya da tanıda özellikle yüksek riskli hastaların saptanması için yeni belirteçlere gereksinim bulunmaktadır. Bu nedenle over kanserinin tanı, tedavi ya da takip stratejilerini belirleme açısından geçerli/güvenilir belirteçlerin ortaya konmasına olan ihtiyaç devam etmektedir.

Mikro RNA:

Son yıllarda çeşitli biyolojik süreçleri etkileme ve patolojik durumlarda önemli düzenleyici rolleri olmaları nedeniyle mikro RNA'lar (miRNA/miR) kanser alanında oldukça yoğun ilgi odağı olmuştur. miRNA'lar ilk olarak *Caenorhabditis Elegans* adı verilen bir solucanda bulunmuş ve daha sonra insanları da kapsayan çoğu canlıların genomunda keşfedilmiştir. miRNA'lar; küçük, kodlamayan ve 15-20 nükleotid uzunluğunda stabil endojen RNA'lardır (3). Biyolojide gen düzenlenmesi, konvansiyonel olarak çoğunlukla DNA/mRNA/proteinin merkezi yoluyla protein kodlayan genler olan mRNA'lar üzerinde yoğunlaşmıştır. Bununla birlikte, tüm genom sekanslama çalışmalarında, toplam RNA molekülünün yaklaşık olarak %1,5'lük kısmını protein kodlamadan sorumlu genomun oluşturduğu, çok büyük bir kısmını ise protein kodlamayan RNA (npcRNA; protein kodlamayan RNA) olarak adlandırılan kodlamayan düzenleyici elemanların oluşturduğu gösterilmiştir. npcRNA'lar nükleotid uzunluklarına göre miRNA, küçük interfere edici RNA (siRNA) ve P-element-induced Wimpily Testis PIWI etkileşim RNA (piRNA) gibi gruplanır.

Araştırmalarda miRNA'ların insan genomunun yaklaşık %1-5'inden sorumlu olduğunu ve protein kodlayan genlerin en azından %30'unu kontrol ettiğini ortaya çıkarmıştır (4). Ayrıca, miRNA'lar her ne kadar direkt olarak proteinin kodlanmasını sağlamasa da hedefi olan 5-6 gen (mRNA) üzerinden protein kodlanmasını sağlayarak, gen ifadelerini kontrol edebilme özelliğine sahiptir.

Birçok kronik hastalıkta olduğu gibi kanser alanında da miRNA'lar yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Karsinogenezis, hücre siklusu, proliferasyon, diferansiyasyon, anjiyogenezis ve apoptoz gibi kanserin oluşum süreçlerinin düzenlenmesinde rol oynadığı ve klinik çalışmalarda hastalık prognozu ve tedavi süreçlerinde prediktif olarak rol oynayabileceği literatürde belirtilmektedir (5-7). Kanser hücreleri, anormal büyüme ve apoptozdan kaçış ile normal hücreden farklılaşır ve benzer olmayan ekspresyon paternine sahip hücrelere dönüşmektedir. Mikro RNA'ların hücrel gen ekspresyonunu transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel seviyede düzenlediği düşünülmektedir (8). Mikro RNA'lar hedef genin düşük özgüllükte bağlanmasına, mRNA yıkımına ve translasyonel inhibisyonuna neden olabileceği için, miRNA'lar gen ifadesinin kontrolünde önemli rollere sahiptir (9-10). Çeşitli kanserlerde bazı miRNA'ların onkogen, bazılarında ise tümör baskılayıcı gen gibi işlev görmesi, tümörün ilerlemesi, invazyon ve metastazında düzenleyici rollerini olduğunu göstermektedir.

Mikro RNA ve Over Kanseri:

Mikro RNA'lar hedef genlerin tümör oluşumundaki rollerine dayanarak onkojenik veya tümör baskılayıcı miRNA'lar olarak isimlendirilirler. Onkogenleri hedef alanlar tümör oluşumunu onkogenleri baskılayarak engeller ve bu nedenle tümör baskılayıcı olarak adlandırılırken, onkogenik miRNA'lar da tümör baskılayıcı genlerin inhibitörleri olarak tanımlanır. Tümör baskılayıcı fonksiyon gösteren bir miRNA'nın azalması ya da delesyonu tümör oluşumuna yol açar. Olgun miRNA seviyesindeki azalma ya da kaybolması miRNA biyogenez basamaklarında defetler oluşturmaktadır. Bu da onkogen ürünü olan miRNA'ların traslasyonuyla sonuçlanır. Farklı kanser türlerinde ekspresyonları artan onkogenik miRNA'lar onkomiR olarak isimlendirilir ve tümör baskılayıcı veya hücre farklılaşmasını kontrol eden genleri etkileyerek tümör gelişimine neden olurlar (9).

İlk olarak miRNA'lar, Zhang ve ark. tarafından insan kanserlerinde (over, meme ve melanoma kanser örneklerinde) tanımlanmıştır (11). Çalışmalarında over kanseri olgularının %23,9'unda mir-15a ve mir-16-1 içeren bölgelerin bir kopya sayısı kaybını normal ve over kanseri

doku örneklerinde tanımlanmışlardır. 13q14 kromozom bölgesinde yer alan mir-15a ve mir-16-1 genleri birçok kanser türlerinde kilit rol alan Bcl-2 (B hücreli lenfoma 2) genini hedefleyerek apoptotik bir yanıt oluşturur. Bu nedenle tümör baskılayıcı gen olarak fonksiyon görür. Bununla birlikte over kanserinde miRNA'ların rolünü araştıran birçok yayın bulunmaktadır (12-28). Wyman ve arkadaşlarının çalışmasında, over kanseri hücre kültürlerinde 6 farklı miRNA ekspresyonu (miR-2114, miR-2115, miR-2116, miR2117, miR-449 ve miR-548q) daha bulunmuş ve farklı histolojilerinde de ekspresyonlarının olduğunu gösterilmiştir (15). miR-449'un özellikle seröz, miR-499-5q/miR-375, miR196a, miR196b ve miR-182'nin endometroid ve miR-486-5q, miR-144, miR-30a, miR-199a-5p şeffaf hücreli histolojide salındığını göstermişlerdir. Shahab ve arkadaşlarının çalışmasında, 20 tanesinin yeni bulunduğu toplam 59 miRNA'nın farklı ekspresyonları normal over dokusu ve over kanseri yüzey epitel hücrelerinde farklı ekspresyonlarda tanımlanmıştır (29). Nam ve arkadaşları da, seröz over karsinomlarında 20 miRNA'nın 11'nin aşırı, 12'sinin az eksprese edildiğini bulmuşlardır (13). Iorio ve arkadaşları over kanseri dokusunda normal dokuya göre farklı miRNA ekspresyonların olduğunu çalışmalarında göstermişlerdir (14). miR141, 200a, 200b ve 200c aşırı eksprese olurken, miR125b1, 140, 145 ve 199a az eksprese edildiği saptanmıştır (14). miR-200a ve 200c tüm over kanserinin histolojik tiplerinde aşırı düzeyde salınırken, miR22b, 141

az eksprese edildiği gösterilmiştir. Bir başka son yıllarda yapılan çalışmada yüksek dereceli seröz over kanseri dokularında normal doku ile karşılaştırıldığında 59 farklı salınım özelliği olan miRNA saptanmış ve bunlardan 20 tanesi yeni keşfedilmiştir (30). Yine başka bir çalışmada 1156 tane düzensiz miRNA tanımlanmıştır (31). Over kanseri hastalarının çoğunda miR-141, miR-200a, miR-200c ve miR-3613 anlamlı olarak yükselirken, miR-1, miR-133a ve miR-451 daha az sentezlenmiştir. Resnick ve arkadaşları, over kanseri hastalarının serumlarında farklı olarak ifade edilen miRNA'ları araştırmış ve miR-21, miR-29a, miR-92, miR-93 ve miR-126'nın anlamlı olarak fazla sentezlendiğini, miR-155, miR-127 ve miR-99b'nin ise az ifade edildiğini göstermişlerdir (21). Ayrıca BRCA1 pozitif olan yüksek dereceli over kanseri olan ve olmayan hastaların dokularının değerlendirildiği bir çalışmada 6 miRNA (miR-126, miR-150, miR-17, miR-20a, miR-106b ve miR-92a) kanser gelişmeyen normal over dokusu ve yüksek dereceli over kanseri hastasını ayırt etmek için yeterince etkili olmuştur (30). Nam ve arkadaşları, miRNA mikroarray yöntemi kullanarak, çeşitli regüle edilmiş miRNA'ları tanımlanmışlardır (13). 20 olgunun 17'sinde miR-21 en fazla eksprese olan miRNA olduğu gösterilirken; 19'unda ise miR-125b az eksprese olduğu gösterilmiştir. Tablo I ve II'de doku ve kanda saptanan çeşitli miRNA'lar ve bunların hedef yerleri over kanseri çalışmalarında özet olarak gösterilmiştir.

Tablo I. Dokuda saptanan miRNA'lar

Çalışma	Histoloji	miR
12	SC	↑ miR-205, miR-429, miR-141 ↓ miR-320a, miR-383
13	SC	↑ miR-200c, miR-141, miR-93 ↓ let-7b, miR-99a, miR-125b
14	Çeşitli doku örnekleri	↑ miR-200a, miR-141 ↓ miR-199a, miR-140, miR-145, miR-125b
15	SC, EC, CCC	↑ miR-126*, miR-195, miR-200b, miR-338-3p, miR-142-3p, miR-200a, miR-200c, miR-378* ↓ miR-100, miR-210, miR-222, miR-409-5p, miR-493, miR-127-3p, miR-22, miR-382, miR-485-5p
16	SC, EC, CCC, MC	↑ miR-30a/30a* CCC, miR-192/194 MC

17	HGSC CCC	↑ miR-141-3p, miR-182-5p, miR-200a-3p, miR-200a-5p, miR-200b-3p, miR-200c-3p, miR-205-5p ↓ miR-134, miR-202-3p, miR-383, miR-424-5p, miR-509-5p, miR-509-3- 5p ↑ miR-141-3p, miR-182-5p, miR-200a-3p, miR-200a-5p, miR-200b-3p, miR-200c-3p, miR-508-5p, miR-509-5p, miR-510, miR-513a-5p, miR514b-5p ↓ miR-383, miR-424-5p
18	SC	↑ Dicer
19	Doku	↓ Dicer, Drosha
20	Doku	↓ Dicer

Kısaltmalar: OC, over karsinomu; SC, seröz karsinom ; CCC, şeffaf hücreli karsinom; MC, musinöz karsinom; HGSC, yüksek dereceli seröz karsinom; EC, endometrioid karsinom; a Ekspresyon seviyeleri miRNAs (kontrolle karşılaştırıldığında)

Tablo II. Vücut sıvılarında saptanan miRNA'lar

Çalışma	Histoloji	miR
21*	SC, EC, CCC, MC	↑ miR-21, miR-29a, miR-92, miR-93, miR-126 ↓ miR-127, miR-155, miR-99b
22*	SC, EC	↑ miR-30c1* ↓ miR-342-3p, miR-181a*, miR-450b-5p
23*	Çeşitli tiplerde	↑ miR-205 ↓ let-7f
24*	HGSC	↑ miR-200a, miR-200b, miR-200c
25*	SC	↓ miR-132, miR-26a, let-7b, miR-145
26*	SC	↑ miR-1274a, miR-625-3p, miR-720 ↓ miR-106a, miR-126, miR-146a, miR-150, miR-16, miR-17, miR-19b, miR-20a, miR-223, miR-24, miR-92a, miR-106b, miR-191, miR-193a-5p, miR-30b, miR-30a- 5p, miR-30c, miR-320, miR-328
27*	SC	↓ let-7i-5p, miR-152, miR-122-5p, miR25-3p
28**	SC, EC, MC	↑ miR-92a ↓ miR-106b

Kısaltmalar: OC, over karsinomu; SC, seröz karsinom ; CCC, şeffaf hücreli karsinom; MC, musinöz karsinom; HGSC, yüksek dereceli seröz karsinom; EC, endometrioid karsinom; a Ekspresyon seviyeleri miRNAs (kontrolle karşılaştırıldığında); * kanda çalışılan; **, idrar örneğinde çalışılan

Biyobelirteç Olarak miRNA'lar ve Over Kanseri:

Tümör kaynaklı eksozomların miRNA'ları da, sağlıklı bireyleri kanserli hastalardan ayırarak, tanı amaçlı biyobelirteçler olarak kullanılabilir (32). Yine, kanser progresyonunda eksozom kökenli miRNA'ların da önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Vaksman ve arkadaşları, over kanseri plevra sıvılarında kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) yöntemi ile analizlerinde miR-210, miR-182, miR-200c, miR-23a ve let-7f seviyelerinin efüzyon örneklerinde yüksek çıkarken, miR-145 ve miR-214'ün azaldığını saptamışlardır (33). Diğer bir çalışmada omental metastazlarda saptanan bazı miRNA'ların normal dokudakilere göre farklı ekspresyonlarının olduğu ve bir

ileri hücre hattı çalışmasında bunların sisplatin direncinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (34).

Tedavi alanında miRNA'ların olası uygulamaları, muhtemelen miRNA düzenleyici ağındaki en önemli kısım olan potansiyel hedeflerinin bilgisine dayanır. Deneysel yaklaşımları ve tümör örneklerinin analizini birleştiren birkaç çalışma, miRNA'lar ile bunların over kanserindeki hedefleri arasındaki potansiyel ilişkilerini araştırmıştır (35-53). Bu sonuçlar Tablo III'de özetlenmiştir. Özellikle, miRNA ve hedefleri arasındaki ilişkiyi anlamak her zaman kolay değildir, bu da tahmin edilen ve deneysel olarak gösterilen hedefler arasındaki küçük bağlantılarla kanıtlanmıştır.

Tablo III. Over kanserinde miRNA'ların potansiyel hedefleri

Çalışma	miR	Olgu sayısı	Histoloji	Hedef molekül	Regülasyon	Hüresel fonksiyon
35	15a	38	HGSC	Bmi-1	Negatif	Proliferasyon
35	16	38	HGSC	Bmi-1	Negatif	Proliferasyon
36	21	31	NS	PTEN	Negatif	Hipoksiye direnç
37	21	38	CCC	PTEN	Negatif	Bulunmadı
38	21	24*	SC	PDCD4	Negatif	Ölçülemedi
39	26a	26	SC, EC, CCC, MC	ER alfa	Negatif	Proliferasyon
40	29b	160	SC, CCC, MC	MCL1, MAPK10, ATG9A	Negatif	Ölçülemedi
41	30c-2*	Hücre hattı	-	BCL9	Negatif	Proliferasyon
42	34	83	Çeşitli tipler	MET	Negatif	Proliferasyon, motilite, invazyon
43	124	Hücre hattı	-	P27	Pozitif	Proliferasyon
44	125a	62	SC	ARID3B	Negatif	EMT?
45	125b	28	NS	BCL3	Negatif	Proliferasyon
46	138	78	Çeşitli tipler	SOX4, HIF1 alfa	Negatif	İnvazyon, metastazis
47	181a	23	HGSC	Smad7	Negatif	EMT
48	182	56	HGSC	BRCA1, MTSS1, HMGA2	Negatif	İnvazyon, DNA tamir
49	199a	Hücre hattı	-	HIF1 alfa, 2 alfa	Pozitif	Hipoksiye direnç

50	200	70	SC, EC, CCC	ZEB1, ZEB2	Negatif	EMT
51	506	92	SC	Slug, Vimentin, E-katedrin	Negatif Pozitif	EMT
52	506	204	Çeşitli tipler	N-katedrin, vimentin, slug, E-katedrin	Negatif Negatif Pozitif	EMT
53	506	92	SC	CDK4/6-FOXM1	Negatif	Proliferasyon

Kısaltmalar: OC, over karsinomu; HGSC, yüksek dereceli seröz karsinom; CCC, şeffaf hücreli karsinom; SC, seröz karsinom; EC, endometroid karsinom; MC, müsinöz karsinom; EMT, epitelial-mezenkimal geçiş; ^a Doku veya sıvı örnekleri

Epitelial mezenkimal geçiş (EMT) kanser progresyonu ve metastazlarda önemli bir basamaktır. Over kanserinde miR200 ailesi, miR-506 bazı hedef noktaları ile EMT inhibisyonu ve anjiogeneziste rol alan önemli regülatörlerdir (50-52).

Mikro RNA'ların diğer bir potansiyel önemli araştırma konuları prediktif ve prognostik belirteç olarak ileri dönemlerde kullanılabilir olmasıdır. Günümüzde kanserin teşhisinde yardımcı olan kan temelli biyobelirteçler düşük duyarlılık göstermektedir. Düzenleyici mRNA ekspresyon profillerinin aksine, doku miRNA biyobelirteçleri kanserin prognozu için ideal olabilirler. Ayrıca plazmadaki miRNA'lar stabiliteyi nedeniyle özellikle önemli olabilir ve tedavi yanıtında predikte edici olarak kullanılabilir. Kanser sistematik tedavilerinde yanıtızlıkta en önemli unsur ilaç direncidir. İlaç direnç veya duyarlılığını gösteren bazı miRNA'lar over kanserinde gösterilmiştir (54-57). Tümör hücreleri içinde belirli bir yola özgü molekülleri hedefleyerek, yeni nesil kanser tedavisi stratejileri (moleküler hedeflenmiş tedaviler) geleneksel kemoterapiye göre önemli avantajlar göstermiştir. Bununla beraber, bu ilaçların uzun dönem etkileri ve tümör hücrelerindeki direnç mekanizmaları halen daha araştırma konularıdır. Kanser tedavilerinde oldukça yaygın kullanılan ilaçlar olmasına rağmen, hedeflenmiş tedavi ajanlarının tümör mikro-çevresindeki toksik etkilerinin bir sonucu olarak ilaç direnci ortaya çıkmakta ve bu ilaçlara klinik cevap azalmaktadır. miRNA modülasyonu yoluyla tedavilere etki, özellikle eksozomlar yoluyla taşınmaları göz önünde bulundurularak, hedefe

yönelik tedavi ilaçlarına karşı direnci keşfetmek için yapılan çalışmalar devam etmektedir (32-41, 57-59).

Sonuç olarak, şu anki veriler ve çalışma sonuçları; over kanserindeki miRNA'lar ile ilgili farklı çalışmaların sunduğu değişik sonuçlar ile çalışmalarda farklılıkları azaltacak ve bu kanserdeki klinik önemlerini değerlendirebilmek için standart bir analiz platformu yaratma ihtiyacına yanıt bulmayı sağlayacaktır. Over kanserinde farklı tümör bölgelerinden gelen farklı sonuçlar ve heterojen veriler dikkate alınmalı, ayrıca epigenetik ve genetik mekanizmaların da devrede olduğu karmaşık mekanizmalar da unutulmayarak en uygun hedeflerin tanımlanması gerekmektedir. Birçok miRNA'nın yüzlerce hedef molekülü düzenlediği ve bunların da hem kanser oluşumu, hem de önlenmesi basamaklarında olduğu gibi tedaviyi belirleme ve prognoz açısından da yol gösterebileceği ileride yapılacak birçok çalışmada hipotez olarak ele alınmaya devam edecektir. Literatürdeki verilerle tedavide miRNA ya da anti-miRNA kullanılması henüz söz konusu olmamakla beraber; over kanseri biyolojisi, tedavisi ve prognoz açısından bize oldukça faydalı bilgiler vereceği açıktır.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
2. Noone AM, Howlander N, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on

- November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018. (erişim tarihi: 20.08.2018)
3. Jonas S, Izaurralde SE. Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing. *Nat Rev Genet* 2015;16:421-433.
 4. Zhong X, Coukos G, Zhang L. miRNAs in human cancer. *Methods Mol Biol* 2012;822: 295-306.
 5. Wang X, Ivan M, Hawkins SM. The role of MicroRNA molecules and MicroRNA-regulating machinery in the pathogenesis and progression of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2017;147:481-487.
 6. Weidle UH, Birzele F, Kollmorgen G, Nopora A. Potential microRNA-related target for therapeutic intervention with ovarian cancer metastasis. *Cancer Genomics Proteomics* 2018; 15:1-15.
 7. Deb B, Uddin A, Chakraborty S. miRNAs and ovarian cancer: An overview. *J Cell Physiol* 2018; 233:3846-54.
 8. Jackson RJ, Standart N. How do microRNA's regulate gene expression? *Sci STKE*. 2007;1:367
 9. Xing Z, Li D, Yang L, Xi Y, Su X. MicroRNAs and anticancer drugs. *Acta Biochim Biophys Sin* 2014;46(3):233-239
 10. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004;116:281-297.
 11. Zhang L, Huang J, Yang N, et al. microRNAs exhibit high frequency genomic alterations in human cancer. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2006;103:9136-41.
 12. Shahab SW, Matyunina LV, Hill CG, et al. The effects of Micro RNA transfections on global patterns of gene expression in ovarian cancer cells are functionally coordinated. *BMC Med Genomics* 2012;5:33.
 13. Nam EJ, Yoon H, Kim SW, et al. MicroRNA expression profiles in serous ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:2690-5.
 14. Iorio MV, Visone R, Di Leva G, et al. MicroRNA signatures in human ovarian cancer. *Cancer Res* 2007;67:8699-707.
 15. Wyman SK, Parkin RK, Mitchell PS, et al. Repertoire of microRNAs in epithelial ovarian cancer as determined by next generation sequencing of small RNA cDNA libraries. *PLoS One* 2009;4:e5311.
 16. Calura E, Fruscio R, Paracchini L, et al. MiRNA landscape in stage I epithelial ovarian cancer defines the histotype specificities. *Clin Cancer Res* 2013;19:4114-23.
 17. Vilming Elgaaen B, Olstad OK, Haug KB, et al. Global miRNA expression analysis of serous and clear cell ovarian carcinomas identifies differentially expressed miRNAs including miR-200c-3p as a prognostic marker. *BMC Cancer* 2014;14:80.
 18. Flavin RJ, Smyth PC, Finn SP, et al. Altered eIF6 and Dicer expression is associated with clinicopathological features in ovarian serous carcinoma patients. *Mod Pathol* 2008;21:676-84.
 19. Merritt WM, Lin YG, Han LY, et al. Dicer, Drosha, and outcomes in patients with ovarian cancer. *N Engl J Med* 2008;359:2641-50.
 20. Pampalakis G, Diamandis EP, Katsaros D, et al. Down-regulation of dicer expression in ovarian cancer tissues. *Clin Biochem* 2010;43:324-7.
 21. Resnick KE, Alder H, Hagan JP, et al. The detection of differentially expressed microRNAs from the serum of ovarian cancer patients using a novel real-time PCR platform. *Gynecol Oncol* 2009;112:55-9.
 22. Hausler SF, Keller A, Chandran PA, et al. Whole blood-derived miRNA profiles as potential new tools for ovarian cancer screening. *Br J Cancer* 2010;103:693-700.
 23. Zheng H, Zhang L, Zhao Y, et al. Plasma miRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers for ovarian cancer. *PLoS One* 2013;8:e77853.
 24. Kan CW, Howell VM, Hahn MA, et al. Genomic alterations as mediators of miRNA dysregulation in ovarian cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2015;54:1-19.
 25. Chung YW, Bae HS, Song JY, et al. Detection of microRNA as novel biomarkers of epithelial ovarian

- cancer from the serum of ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:673-9.
26. Shapira I, Oswald M, Lovecchio J, et al. Circulating biomarkers for detection of ovarian cancer and predicting cancer outcomes. *Br J Cancer* 2014;110:976-83.
 27. Langhe R, Norris L, Saadeh FA, et al. A novel serum microRNA panel to discriminate benign from malignant ovarian disease. *Cancer Lett* 2015;356:628-36.
 28. Závěský L, Jandáková E, Turyňa R, et al. Evaluation of Cell-Free Urine microRNAs Expression for the Use in Diagnosis of Ovarian and Endometrial Cancers. A Pilot Study. *Pathol Oncol Res* 2015; 21: 1027-1035.
 29. Shahab SW, Matyunina LV, Mezencev R, et al. Evidence for the complexity of microRNA-mediated regulation in ovarian cancer: a systems approach, *PLoS one* 2011;6: e22508.
 30. Brouwer J, Kluiver J, de Almeida RC, et al. Small RNA sequencing reveals a comprehensive miRNA signature of BRCA1-associated high-grade serous ovarian cancer. *jclinpath-2016-203679*. doi: 10.1136/jclinpath-2016-203679.
 31. Wu RL, Ali S, Bandyopadhyay S, et al. Comparative Analysis of Differentially Expressed miRNAs and their Down-stream mRNAs in Ovarian Cancer and its Associated Endometriosis. *J Cancer Sci Ther* 2015;7:258-65
 32. Vaksman O, Trope C, Davidson B, et al. Exosome-derived miRNAs and ovarian carcinoma progression. *Carcinogenesis* 2014; 35:2113-20.
 33. Vaksman O, Stavnes HT, Kaern J, et al. miRNA profiling along tumour progression in ovarian carcinoma. *J Cell Mol Med* 2011;15:1593-602.
 34. Vang S, Wu HT, Fischer A, et al. Identification of ovarian cancer metastatic miRNAs. *PLoS One* 2013;8:e58226
 35. Bhattacharya R, Nicoloso M, Arvizo R, et al. MiR-15a and MiR-16 control Bmi-1 expression in ovarian cancer. *Cancer Res* 2009;69:9090-5.
 36. Polytaichou C, Iliopoulos D, Hatziaepostolou M, et al. Akt2 regulates all Akt isoforms and promotes resistance to hypoxia through induction of miR-21 upon oxygen deprivation. *Cancer Res* 2011;71:4720-31.
 37. Hirata Y, Murai N, Yanaihara N, et al. MicroRNA-21 is a candidate driver gene for 17q23-25 amplification in ovarian clear cell carcinoma. *BMC Cancer* 2014;14:799.
 38. Cappellesso R, Tinazzi A, Giurici T, et al. Programmed cell death 4 and microRNA 21 inverse expression is maintained in cells and exosomes from ovarian serous carcinoma effusions. *Cancer Cytopathol* 2014;122:685-93.
 39. Shen W, Song M, Liu J, et al. MiR-26a promotes ovarian cancer proliferation and tumorigenesis. *PLoS One* 2014;9:e86871.
 40. Dai F, Zhang Y, Chen Y. Involvement of miR-29b signaling in the sensitivity to chemotherapy in patients with ovarian carcinoma. *Hum Pathol* 2014;45:1285-93.
 41. Jia W, Eneh JO, Ratnaparkhe S, et al. MicroRNA-30c-2* expressed in ovarian cancer cells suppresses growth factor-induced cellular proliferation and downregulates the oncogene BCL9. *Mol Cancer Res* 2011;9:1732-45.
 42. Corney DC, Hwang CI, Matoso A, et al. Frequent downregulation of miR-34 family in human ovarian cancers. *Clin Cancer Res* 2010;16: 1119-28.
 43. Seviour EG, Sehgal V, Lu Y, et al. Functional proteomics identifies miRNAs to target a p27/Myc/phospho-Rb signature in breast and ovarian cancer. *Oncogene* 2016; 35:691-701.
 44. Cowden Dahl KD, Dahl R, Kruichak JN, et al. The epidermal growth factor receptor responsive miR-125a represses mesenchymal morphology in ovarian cancer cells. *Neoplasia* 2009;11:1208-15.

45. Guan Y, Yao H, Zheng Z, et al. MiR-125b targets BCL3 and suppresses ovarian cancer proliferation. *Int J Cancer* 2011;128:2274-83.
46. Yeh YM, Chuang CM, Chao KC, et al. MicroRNA-138 suppresses ovarian cancer cell invasion and metastasis by targeting SOX4 and HIF-1alpha. *Int J Cancer* 2013;133:867-78.
47. Parikh A, Lee C, Joseph P, et al. microRNA-181a has a critical role in ovarian cancer progression through the regulation of the epithelial- mesenchymal transition. *Nat Commun* 2014;5:2977.
48. Liu Z, Liu J, Segura MF, et al. MiR-182 overexpression in tumorigenesis of high-grade serous ovarian carcinoma. *J Pathol* 2012;228:204-15
49. Joshi HP, Subramanian IV, Schnettler EK, et al. Dynamin 2 along with microRNA-199a reciprocally regulate hypoxia-inducible factors and ovarian cancer metastasis. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2014;111:5331-6.
50. Bendoraitė A, Knouf EC, Garg KS, et al. Regulation of miR-200 family microRNAs and ZEB transcription factors in ovarian cancer: evidence supporting a mesothelial-to-epithelial transition. *Gynecol Oncol* 2010;116:117-25.
51. Yang D, Sun Y, Hu L, et al. Integrated analyses identify a master microRNA regulatory network for the mesenchymal subtype in serous ovarian cancer. *Cancer Cell* 2013;23:186-99
52. Sun Y, Hu L, Zheng H, et al. MiR-506 inhibits multiple targets in the epithelial-to-mesenchymal transition network and is associated with good prognosis in epithelial ovarian cancer. *J Pathol* 2015;235:25-36.
53. Liu G, Sun Y, Ji P, et al. MiR-506 suppresses proliferation and induces senescence by directly targeting the CDK4/6-FOXM1 axis in ovarian cancer. *J Pathol* 2014;233:308-18.
54. Chan JK, Kiet TK, Blansit K, et al. MiR-378 as a biomarker for response to anti-angiogenic treatment in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014;133:568-74.
55. Vecchione A, Belletti B, Lovat F, et al. A microRNA signature defines chemoresistance in ovarian cancer through modulation of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 2013;110:9845-50
56. Boyerinas B, Park SM, Murmann AE, et al. Let-7 modulates acquired resistance of ovarian cancer to Taxanes via IMP-1-mediated stabilization of multidrug resistance 1. *Int J Cancer* 2012;130:1787-97.
57. Ghasabi M, Mansoori B, Mohammadi A, et al. MicroRNAs in cancer drug resistance: Basic evidence and clinical applications. *J Cell Physiol* 2018;1-1,
58. Shi M, Mu Y, Zhang H, et al. MicroRNA-200 and microRNA-30 family as prognostic molecular signatures in ovarian cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(32):e11505
59. Wang J, Yu M, Guan S, et al. Prognostic significance of microRNA-100 in solid tumours: an updated meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2017;10:493-502.

Cantrell pentalojisi: Olgu sunumu

PENTALOGY OF CANTRELL: A CASE REPORT

Ali Cenk ÖZAY¹, Özlen EMEKÇİ ÖZAY¹, Erkan ÇAĞLIYAN², Sabahattin ALTUNYURT²

¹ Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kıbrıs

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir

ÖZ

Cantrell pentolojisi; orta hat supra-umbilikal karın ön yüzü defekti, sternum alt ucu defekti, perikardın diafragma yüzünün olmayışı, diafragma ön yüz eksikliği ve çeşitli intrakardiyak anomaliler ile tanımlanmıştır. Bu olgu sunumunda 20. gebelik haftasında prenatal olarak tanımlanmış bir Cantrell sendromlu olgu sunularak, Cantrell sendromunun literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır. Cantrell sendromunun sebebi kesin olarak bilinmemekle birlikte, patogenezinde intraembriyonik mezodermin ventromedial yönde migrasyonunda yetersizlik sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Beş farklı ektopia kordis tipinden biri olan torakoabdominal tip ektopia kordis durumu Cantrell pentalojisinin de bileşenleri içerisinde sıklıkla yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler: Cantrell pentalojisi, ektopia kordis, ventriküler septal defekt

ABSTRACT

Pentalogy of Cantrell is a congenital malformation syndrome characterized by midline thoracoabdominal wall defect, intracardiac anomalies, sternum lower end defect, and absence of pericardium on diaphragma side and diaphragma defects.

In this article, we report a case of prenatal diagnosed Cantrell Pentalogy in 20th gestational weeks. The ethiology of Cantrell syndrome is not certain yet, but probably the syndrome occurs due to the insufficient migration of intraembryonic mesoderm to ventromedialis. Thoracoabdominal type ectopia cordis, one of five different ectopia cordis types, is frequently found in the components of Cantrell pentalogy.

Keywords: Pentalogy of Cantrell, ectopia cordis, ventricular septal defect

Ali Cenk ÖZAY

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

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

Cantrell pentolojisi-sendromu; torakoabdominal gelişim bozukluğu olup, ilk olarak 1958 yılında Cantrell ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (1). Abdominal duvar, anterior diafragma, perikardiyum, sternum ve kalp defektlerini içerir. Sendrom: orta hat supra-umbilikal karın ön yüzü defekti, sternum alt ucu defekti, perikardın

diafragma yüzünün olmayışı, diafragma ön yüz eksikliği ve çeşitli intrakardiyak anomaliler ile tanımlanmıştır. Cantrell pentalojisi çok nadir görülen bir durum olup prevalans 1/65000-1/200000 doğum olarak bildirilmiştir (2). Ayırıcı tanıda omfalosel, limb body wall, izole ektopia kordis ve amniotik band sendromu düşünülmelidir (3). Bu

olgu sunumunda 20. gebelik haftasında prenatal olarak tanımlanmış bir Cantrell sendromlu olgu sunularak, Cantrell sendromunun literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır. Bu olgu için hastadan onam alınmıştır.

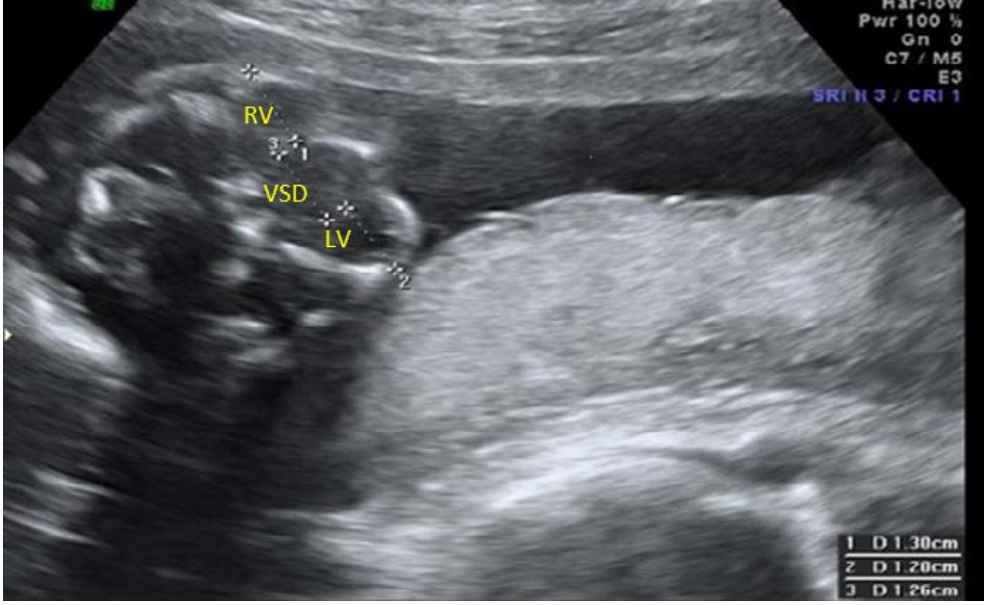
OLGU

22 yaşında gravida 1, parite 0 olan hastada ilk kez gebeliğin 20. haftasında yapılan obstetrik ultrasonografide toraks ön duvarı izlenmemiştir, kalbin orta hat defektinden protrüde olduğu tespit edilmiş ve ektopia kordis olarak tanımlanmıştır (Resim 1). Hasta 20. gebelik haftasından önce takibe gelmediği için ilk trimester anöploidi taraması yapılamamıştır ve bu döneme ait herhangi bir ultrasonografik muayene verisi yoktur. Kalpte geniş ventriküler septal defekt (VSD) görülürken, aort ve pulmoner arter çaprazlanması izlenmemiştir (Resim 2). Ayrıca hipertelorizm ve sağ tarafta unilateral yarı dudak ve damak görülmüştür. Olgumuz, sternum alt ucunun olmayışı, supraumbilikal karın ön duvar defekti,

diyafragma ön yüz defekti, perikard olmayışı ve ventriküler septal defektin olması nedeniyle pentalojinin tüm bileşenlerini içermektedir. Aileye genetik ve obstetrik danışmanlık verilmesi sonrası hasta amniosentez yapılmasını istememiştir. Perinatoloji konseyinde değerlendirilen hastaya terminasyon seçeneği anlatılmıştır ve hasta terminasyonu kabul etmediği için gebeliğin devamına karar vermiştir. Otuz dokuzuncu gebelik haftasında 4057 gram Cantrell Pentalojisine sahip erkek bebek sezaryen ile doğurtulmuştur. Hasta doğum sonrası takiplerinde anormal bulgu olmaması üzerine taburcu edilmiştir. Cantrell pentalojisine sahip bu olgu, çocuk hastalıkları, çocuk cerrahisi, plastik cerrahi ve kalp damar cerrahisi tarafından halen takip edilmektedir (Resim 3). Olgunun yarı dudak ameliyatı postpartum 3. ayda plastik cerrahi tarafından yapılmış olup, kalp damar cerrahisi tarafından kardiyak defektler açısından operasyonu planlanmaktadır. Hastaya ailenin izni olmadığından dolayı karyotip analizi yapılamamıştır.



Resim 1: Fetusun kalbinin toraksın dışında olduğu görülmektedir.



Resim 2: Geniş ventriküler septal defekt görüntüsü.

RV: Sağ ventrikül, LV: Sol ventrikül, VSD: Ventriküler septal defekt



Resim 3: Postpartum görüntü- kalbin torakalabdominal defektten dışarı çıkmış olduğu görülmektedir.

TARTIŞMA

Cantrell sendromunun sebebi kesin olarak bilinmemekle birlikte, patogenezinde embriyonik dönemin 14. ve 18. günlerinde intraembriyonik mezodermin ventromedial yönde migrasyonunda yetersizlik sonucu oluştuğu görüşü savunulmaktadır (4). Bu nedenle saptanan orta hat, abdominal duvar, sternum ve diafragma defektleri, mezoderm migrasyonun yetersizliği sonucu oluşmaktadır (4). Bildirilen olguların çoğu sporadik olmakla beraber, ventral orta hat gelişim bozukluğunun X kromozomunda lokalize genlerdeki mutasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir ve bazı ailesel olgularda X geçişli kalıttan şüphelenilmektedir (5). Bizim olgumuz sporadik geçişli olup ailesel özellik bulundurmamaktadır. Ayrıca olgumuzda aile izini vermediği için kromozom analizi yapılmamıştır.

Pentalojinin ağır formları olabildiği gibi daha hafif formları da bulunmaktadır. Cantrell pentalojisi olarak adlandırılan bu sendromda olguların tümünde 5 bileşenin tamamı bulunmayabilir. 1972 yılında Toyama ve arkadaşları pentalojinin ekspresyon derecesine göre olguları üçe ayırmışlardır (6). Tip 1'de tüm 5 defekt de tanılabilir. Tip 2'de ise kardiyak defekte ek olarak 3 defekt bulunması, tip 3'de ise değişen derecelerde defektlerin değişik kombinasyonlarda inkomplet ekspresyonu vardır (6). Olgumuz bu sınıflandırmaya göre tip 1 olarak değerlendirilmiştir.

Cantrell pentalojisi tanısı ilk trimester ve ikinci trimesterde yapılan ayrıntılı ultrasonografi ile konulabilmektedir. Ek olarak fetal manyetik rezonans görüntüleme ve 3 boyutlu ultrasonografi gibi işlemler tanı koymada yardımcıdır. Bizim olgumuzda, ikinci basamakta ektopia kordis ve toraks duvar defekti saptanarak referans edilen hastada, Cantrell pentalojisi tanısından şüphelenilmiş, ardından diğer kardiyak malformasyonlar saptanarak pentalojinin tanısı ultrasonografik olarak konulmuştur.

Kalp anomalileri olgudan olguya değişmekle birlikte sendromun değişmeyen bir parçasıdır ve özellikle prognoz üzerindeki en önemli faktördür (7). Literatürde 1987 ve 2008 tarihleri arasında bildirilmiş toplam 58 Cantrell Pentalojisi olgusunun 51'i kardiyak anomalilere bağlı olarak hayatını kaybetmiştir (8). Anomaliler arasında

ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt (ASD), pulmoner arter hipoplazisi, büyük damarlarda transpozisyon ve sol ventrikül divertikülü gibi kalp anomalilerinin daha sık olduğu bildirilmiştir (8). Terme yaklaşan bebeklerin çoğu ağır kardiyak anomaliler nedeniyle kaybedilmektedir (8). Bizim olgumuzdaki bebekte sadece geniş VSD saptanmıştır ve takiplere devam etmektedir. Cantrell pentalojisinin prognozunu etkileyen en önemli bileşen kardiyak defektlerdir.

Ektopia kordis için; servikal, servikotorakal, torakal, torakoabdominal ve abdominal olmak üzere beş farklı tip bildirilmiştir (9). Cantrell Sendromu'nun da üç farklı tipinin tanımlanmış olması ve bu tiplerin farklı defektlerin kombinasyonlarını içerebilmesi nedeniyle torakoabdominal tip ektopia kordis, Cantrell sendromu olarak tanımlanabilir (1, 6, 9). Torakoabdominal tip ektopia kordislerde; yenidoğan, bebeklik ve çocukluk döneminde bildirilen yüksek mortalite oranlarına rağmen düzeltici yada palyatif girişimler bildirilmiştir (10, 11). Torakoabdominal defektlerde sağkalım, kardiyak defekt varlığı, şiddeti ve eşlik eden konjenital anomalilere bağlı olarak %50 ve üzeri olarak bildirilmektedir (10, 11). Torakoabdominal tip ektopia kordisi bulunan olgumuza kalp damar cerrahisi tarafından operasyon planlanmaktadır.

Literatürde Cantrell pentalojisi bulunan olgularda birçok anomali bildirilmiştir. Bu bulgular; yarı damak ve dudak, hidrosefali, vertebral anomaliler, parmak anomalileri, mikroftalmi, pulmoner hipoplazi, sol akciğer yokluğu ve kloakal ekstrofidir (6, 8). Bizim olgumuzda da pentalojinin bileşenleri dışında hipertelorizm ile yarı damak ve dudak saptanmıştır.

Sonuç olarak; ektopia kordis saptanan hastalarda, nadir görülen bir durum da olsa Cantrell pentalojisi göz önünde bulundurulmalıdır. Gelişen ultrasonografi imkanlarıyla birlikte erken haftalarda tanı koymak, aileye istemesi durumunda terminasyon seçeneğini sunma imkanı vermektedir. Kromozom analizi ve eşlik eden malformasyonların saptanması prognoz açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1-Cantrell JR, Haller JA, Ravitch MM. A syndrome of congenital defects involving the abdominal wall, sternum,

diaphragm, pericardium, and heart. *SurgGynecolObstet.* 1958;107:602-614.

2-Vazquez-Jimenez JF, Muehler EG, Daebritz S, Keutel J, Nishigaki K, Huegel W, et al. Cantrell's syndrome: a challenge to the surgeon. *AnnThoracSurg.* 1998; 65:1178-1185.

3-Güven MA, Ceylaner G, Ceylaner S, Coşkun A, Bayazıt H. Prenatal tanısı konmuş Cantrell pentalojisi olgusu: Ensefaloselin eşlik ettiği nadir bir varyant. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi.* 2009; 6:123-127.

4-Uludağ S, Barbaros ZM, Aksoy F, Erdoğan E, Madazlı R. Cantrell Sendromu. *Perinatoloji Dergisi.* 1999; 7:324-327

5-Parvari R, Carmi R, Weissenbach J, Pilia G, Mumm S, Weinstein Y. Refined genetic mapping of X-linked thoracoabdominal syndrome. *Am J Med Genet.* 1996; 61:401-402.

6-Toyama WM. Combined congenital defects of the anterior abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium and heart: a case report and review of the syndrome. *Pediatrics.* 1972; 50: 778-92.

7- Paidas M, Crombleholme TM, Robertson FM. Prenatal diagnosis and management of the fetus with an abdominal wall defect. *Sem Perinatol.* 1994;18: 196- 214.

8-Jeroen HL, Moonen R, Clement J, Huysentruyt R, offermans PM, Mulder A. Pentalogy of Cantrell: two patients and a review to determine prognostic factors for optimal approach. *Eur J Pediatr.* 2008; 167:29-35.

9. Morales JM, Patel SG, Duff JA, Villareal RL, Simpson JW. Ectopia cordis and other midline defects. *Ann Thorac Surg* 2000;70(1):111-4.

10-Abdallah HI, Marks LA, Balsara RK, et al. Staged repair of pentalogy of Cantrell with tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:979-80.

11- Hornberger LK, Colan SD, Lock JE, et al. Outcome of patients with ectopia cordis and significant intracardiac defects. *Circulation.* 1996;94:II32-7 (suppl).

YAZARLARA BİLGİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi yılda üç kez yayınlanır. Yayınlanması istenen yazılar makale gönderim sistemi üzerinden (<https://www.journalagent.com/deutip/>) Editöre gönderilir.

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 bölümlerden oluşmalıdır.

Başlık

Aşaşıdaki bilgileri içerir:

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

zet

Türkçe ve ingilizce zet, bölümlü özetlerde (araştırma yazıları) 250, bölümsüz özetlerde (gözden geçirme, olgu sunumu) 150 kelimedenden daha uzun olmamalı ve bölümlü özetler aşaşıdaki gibi yapılandırılmalıdır:

Amaç (Objective)

Yazının birincil amacı

Gereç ve Yöntem (Material and method)

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

Bulgular (Results)

Ana bulgular

Sonuç (Conclusion)

Doğrudan klinik uygulamalar, çıkartılacak sonuç belirtilmelidir.

Olgu sunumlarında, gözden geçirme yazılarında özetlerin yapılandırması gerekmez.

Anahtar sözcükler (Key words)

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

Başlık ve özetler İngilizce ve Türkçe düzenlenmelidir.

YAZININ METNİ

Orijinal makalelerin metinleri aşaşıdaki şekilde düzenlenmelidir:

Giriş

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

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubuna ilişkin özellikler, kullanılan materyalin kaynağı ve değerlendirme yöntemlerinin uygulama biçimleri ve güvenirliğine ilişkin kaynakların ayrıntılı betimlenmesini, deneklerin bilgilendirilmiş onayını ve deneysel çalışmalarda etik kurul

IV

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 ulaşılabilmesi 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...	