

ISSN: 2147-1800



ABANT TIP DERGİSİ

ABANT MEDICAL JOURNAL

CİLT/VOLUME: 9 SAYI/ISSUE: 1 YIL/YEAR: 2020



BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YAYINIDIR

SAHİBİ

Prof. Dr. Muhammet Güzel KURTOĞLU
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına

BAŞ EDITÖR

Prof. Dr. Tufan MERT
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı

ALAN EDITÖRLERİ

Prof. Dr. Mahmoud MUSTAFA
An-najah National University, Medical Faculty, Department of Urology

Doç. Dr. Fatih ULAŞ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Sebahat GÜCÜK,
Dalı Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Aile Hekimliği Anabilim

Doç. Dr. Güray CAN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Erkan KILINÇ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
Dr. Öğr. Üyesi Oya KALAYCIOĞLU
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

EDİTÖRLER KURULU

Prof. Dr. Fatma TÖRE
Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Fuat AKPINAR
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hülya ÖZTÜRK
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Muzaffer KIRIŞ
Sağlık Bilimler Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ömer ANLAR
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Safiye GÜREL
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ali KILIÇGÜN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Yusuf Özgür BİÇER
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Bekir ENES DEMİRYÜREK
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mustafa ŞİT
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Akif Hakan KURT
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

İletişim / Contact

Abant Tıp Dergisi Editörlüğü

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, 14030 / BOLU

Tel: 0374 253 46 56 Faks: 0374 253 45 59 e-posta: abantmedj@ibu.edu.tr

Web : <http://abantmedj.com>

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Özgür YİS

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Elif YAKŞI

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Fatma AVCIOĞLU

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Hamdi AFŞİN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Görker SEL

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Muhammad Akhlaq

Gomal University, Faculty Of Pharmacy, Department of Pharmacognosy

Uzm. Dr. Ahmet Yücel ÜÇGÜL

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Khadijeh TAIYARI

Cardiff University, Centre for Trials Reserach

TEKNİK EDITÖR

Öğr. Gör. Adnan ŞEN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Bilgi İşlem

ÖZGÜN MAKALE

Sayfalar


- 1. Anestezi Seçiminin Mesane Kanseri Nedeniyle Cerrahiye Giden Hastalarda Sağkalım Üzerine Etkisi: Retrospektif Değerlendirme** 1 - 7
The Effect of Anesthesia Choice on Survival in Patients Undergoing Surgery for Bladder Cancer: A Retrospective Analysis
Gulseren Yılmaz
- 2. Cumhuriyet'in İlk Yıllarında Frengi: 1916-1925 Yılları Arası Salnamelerde Bolu Sancağı Örneği** 8 - 19
Syphilis in The Early Years of Turkish Republic: An Example of Bolu Sanjak in Yearbooks Between 1916 and 1925
Ahmet Özdiç
- 3. Endometriyal Kansere Evrelemede Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülemenin Yararı** 20 - 27
The Usefulness of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Endometrium Cancer Staging
Alev Günaldı, Onur Günaldı, Ahmet Tan Cımilli
- 4. Acil Servise Başvuran İntihar Olgularının Klinik ve Sosyodemografik Özelliklerinin İncelenmesi** 28 - 34
Investigation of Clinical and Socio-demographic Characteristics of Suicide Cases Admitted to Emergency Department
Hüseyin Acar, Kadriye Acar, Adnan Yamanoglu, Mehmet Erdem, Fatih Esat Topal
- 5. Romatizmal Mitral Darlığı Olan Hastalarda Wilkins Ekokardiyografik Skor ve Nötrofil Lenfosit Oranı Arasındaki İlişki** 35 - 40
Relationship Between Wilkins Echocardiographic Score and Neutrophil to Lymphocyte Ratio In Patients with Rheumatic Mitral Stenosis
Zehra Erkal, Nermin Bayar
- 6. Vücut Yağsız Kütlesi ile Astım Kontrolü Arasındaki İlişki** 41 - 44
The Relationship Between Fat Free Mass and Asthma Control
Aylin Pıhtılı, Nuran Gökbulut, Züleyha Bingöl, Feyza Erkan

OLGU SUNUMU

- 7. Uzun Süreli Kombine Oral Kontraseptif Kullanımının Bırakılmasından Sonra Oluşan Spontan Bir Gebelikte Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu: Bir Olgu Sunumu** 45 - 48
Ovarian Hyperstimulation Syndrome in A Spontaneous Pregnancy After Cessation of A Long-Term Combined Oral Contraceptive Use: A Case Report
Ayşe Nur Aksoy, Ebru Bulut Erdem, Elcin Telli
- 8. Kist Hidatik Perkutanöz Tedavisinde Ciddi Bir Komplikasyon: Safra Fistülü ve İskemik Karaciğer** 49 - 51
A Serious Complication of Percutaneous Treatment of Hydatid Cysts: Bile Fistula and Ischemia of Liver
Bulent Sultanoglu, Kenan Demirbakan, Hadiye Demirbakan
- 9. Uterusun Endometrioid Adenokarsinomu ile Andiferansiye Uterin Sarkomu Birlikteliği: Nadir Bir Kollizyon Tümörü** 52 - 55
Undifferentiated Uterine Sarcoma with Endometrioid Adenocarcinoma of the Uterus: A Rare Collision Tumor
Nur Tunç, Çetin Boran
- 10. Komplet Penoskrotal Transpozisyon: Bir Olgu Sunumu** 56 - 58
Complete Penoscrotal Transposition: A Case Report
Çetin İmamoglu, Ahmed Adam Osman
- 11. Sakral Kordoma** 59 - 62
Sacral Chordoma
Sacral Chordoma

DERLEME

- 12. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisinde İmmün Kontrol Nokta İnhibitörleri** 63 - 68
Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer
Ummugul Uyeturk, Ayhan Çetinkaya

Anestezi Seçiminin Mesane Kanseri Nedeniyle Cerrahiye Giden Hastalarda Sağkalım Üzerine Etkisi: Retrospektif Değerlendirme**The Effect of Anesthesia Choice on Survival in Patients Undergoing Surgery for Bladder Cancer: A Retrospective Analysis**Gulseren Yilmaz 

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Departmanı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Hastanesi, İstanbul -Türkiye

Öz

AMAÇ: Rejyonel anestezinin mesane kanseri bulunan hastalarda sağkalım üzerindeki rolünü incelemiş olan çalışma sayısı sınırlıdır. Bu geriye dönük çalışma rejyonel ve genel anestezinin mesane kanseri nedeniyle cerrahi geçiren hastalarda sağkalım üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçlamıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Mesane kanseri nedeniyle cerrahi geçiren toplam 181 hasta (ortalama yaş 62 ± 11 yıl, % 82 erkek) bu geriye dönük çalışmaya dahil edilmişlerdir. Hastalara ilişkin tüm veriler hasta dosyalarından alınmıştır. Hastalar rejyonel anestezi (RA grubu, n=120) ve genel anestezi (GA grubu, n=61) olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır.

BULGULAR: Rejyonel anestezi uygulanan hastalarda 3 yıllık sağkalım genel anestezi grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (% 96.6'ya karşı % 86.8, $p=0.012$). Lojistik regresyon analizi postoperatif enfeksiyon gelişiminin (OO: 0.221, % 95 GA: 0.065-0.754, $p=0.016$) ve rejyonel anestezi uygulamasının (OO: 4.275, % 95 GA: 1.230-14.852, $p=0.020$) 3 yıllık sağ kalım için anlamlı belirleyiciler olduklarını göstermiştir.

SONUÇ: Bu çalışmanın bulguları mesane kanseri nedeniyle cerrahiye giden hastalarda rejyonel anestezinin genel anesteziye göre daha iyi 3 yıllık sağkalım sağladığını göstermiştir. Postoperatif enfeksiyon gelişimi ve anestezi tekniği sağkalımın önemli belirleyicileri olarak tespit edilmişlerdir.

AnahtarKelimeler: Mesane kanseri, rejyonel anestezi, genel anestezi, sağkalım

Abstract

OBJECTIVE: Data investigating the role of regional anesthesia on survival in bladder cancer is lacking. This retrospective study aimed to compare the impact of regional anesthesia and general anesthesia on survival in patients who underwent surgery for bladder cancer.

MATERIALS and METHODS: A total of 181 patients (mean age 62 ± 11 years, 82 % male) who underwent surgery for bladder cancer were enrolled in this retrospective study. All data were collected from patient case charts. Patients were divided into two study groups according to the type of anesthesia used: Regional anesthesia group (RA Group) (n=120) and general anesthesia group (GA Group) (n=61).

RESULTS: Three-years survival following surgery was significantly higher in patients receiving regional anesthesia compared to those receiving general anesthesia (96.6% vs. 86.8%, $p=0.012$). Logistic regression analyses showed that postoperative infection (OR: 0.221, 95 % CI: 0.065-0.754, $p=0.016$) and implementation of regional anesthesia (OR: 4.275, 95 % CI: 1.230-14.852, $p=0.020$) were predictive for 3-years survival.

CONCLUSION: Findings of the present study demonstrate that regional anesthesia provides better 3-year survival compared to general anesthesia in patients undergoing surgery for bladder cancer. Postoperative infections and anesthesia technique are the predictors of survival in these patients.

Keywords: Bladder cancer, regional anesthesia, general anesthesia, survival

INTRODUCTION

Bladder cancer has become a significant public health problem with the high worldwide incidence, environmental factors playing an important role in development, and increasing expenditures on diagnosis and treatment. Based on data from eight provinces with population-based cancer registry centers in our country, the incidence of bladder cancer was estimated to be

19.6 per 100000 in men and 2.5 in women (1). According to that study, it is the 3rd most common type of cancer in males and 13th in women, and its share in all cancers is 8.5%. Bladder cancer is four times more common in men than in women (2). The excessive use of cigarettes in males, which is one of the most important etiologic factors, is responsible for this distribution. Bladder cancer is seen at more

İletişimBilgisi/Correspondence

Uzm. Dr. Gulseren Yilmaz, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Departmanı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Hastanesi, İstanbul - Türkiye

E-mail: drgulseren83@gmail.com

Geliştirilme/Received: 25.11.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 03.02.2020 ÇıkarÇatışması/Conflict of Interest: Yok/ None

advanced ages. Ninety percent of newly diagnosed patients are over 60 years of age. Bladder cancer-related deaths are one of the most common causes of cancer-related deaths (3).

Surgical stage of the tumor is unquestionably the major determining factor of recurrence, prognosis, and survival. Furthermore, grade, histological type, genetic structure, and additional pathologies may influence the cancer prognosis (4). Numerous studies states that anesthetic pain control systems alter the prognosis (5-7). Even though the mentioned outcomes are speculative, quite a few meta-analyses have verified this assumption. Regional anesthesia reduces surgery- stimulated stress and opioid use; therefore, many suppose that it decreases the probability of cancer recurrence due to less administration of these agents which are shown to inducedepression of both humoral and cellular immunity (8, 9).

We aimed to reveal whether mortality caused by bladder cancer varies between cases whose surgeries include general versus regional anesthesia. Consequently, this retrospective study was organized to explore which anesthetic method results in better survival in patients with bladder cancer.

MATERIALS and METHODS

Patient selection

All consecutive patients who underwent surgery for bladder cancer between January 2013 and February 2016 in our institute were enrolled in this retrospective study. All data were collected from patient case charts. Patients' gender, age, body mass index (BMI), presence of comorbid diseases, duration of anesthesia, amount of blood transfusion during surgery, duration of hospital stay, requirement for intensive care unit (ICU) stay, presence of postoperative infection, presence of postoperative bleeding, final pathological diagnosis, and presence of

postoperative chemotherapy were recorded. We excluded reoperations and patients who did not have 3 years of follow up. We also excluded patients with benign lesions and those with biopsy specimen stages III and IV (Figure 1).

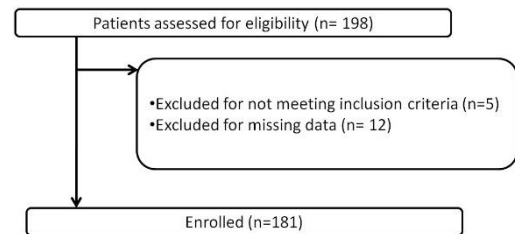


Figure 1: Flowchart demonstrating subject enrollment

Patients were divided into two study groups according to the type of anesthesia used: Regional anesthesia group (RA Group) (n=120) and general anesthesia group (GA Group) (n=61). Retrospective data were available only for 3 years follow-up, thus, the primary outcome of the study was 3-years survival. Postoperative bleeding and postoperative infections were the secondary outcomes.

Anesthesia and Analgesia

General anesthesia was induced using propofol or sodium thiopental, fentanyl, and midazolam and maintained with isoflurane with or without nitrous oxide. IV morphine, fentanyl, hydrocodone, or hydromorphone and occasionally with meperidine or sufentanil were utilized to manage perioperative analgesia. Spinal anesthesia was performed with a spinal needle inserted through the L3–L4 interspace. Following the return of 3ml clear cerebrospinal fluid, 0.5% levobupivacaine (15 mg) was injected over 20–30 s through 24 G Whitacre/Quincke spinal needle. When requires, additional doses of levobupivacaine were administered during surgery. For postoperative analgesia, patients received 4000 mg of paracetamol (in four separate doses of 1000 mg). If necessary, diclofenac 150 mg in three doses of 50 mg and morphine substitutes were also given.

All surgical procedures and subsequent management by medical oncology department was performed by the same teams for all patients.

Statistical Analyses

Data were analyzed using the IBM Statistical Package for Social Sciences v20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A normal distribution of the quantitative data was checked using Kolmogorov-Smirnov test. Parametric tests were applied to data of normal distribution and non-parametric tests were applied to data of questionably normal distribution. Independent-samples t-test and Mann-Whiney U-test were used to compare independent groups. The distribution of categorical variables in both groups was compared using Pearson chi-square test. Logistic regression was performed to find the risk factors for overall survival. Data are expressed as mean±SD or median (interquartile range), as appropriate. All differences associated with a chance probability of .05 or less were considered statistically significant.

RESULTS

A total of 181 patients (mean age 62±11 years, 82 % male) were enrolled in this retrospective analysis. Patient characteristics, postoperative complications and 3 years survival are shown in Table 1. No differences were observed between groups for gender, age, BMI, ASA Class, presence of comorbid diseases, tumor stage, duration of anesthesia, intensive care unit (ICU) requirement, iv. opioid requirement, and final pathological diagnosis. Operation time was 67.2±24.0 min for regional and 70.1±23.6 min for general anesthesia (p=0.565). Postoperative bleeding was similar in the two groups (4.1 % vs. 9.8 % p=0.131), whereas postoperative infections (22.9 % vs. 10.8 %, p=0.035) and length of hospital stay (3.6±1.9 days vs. 2.95±1.6 days, p=0.019) were significantly higher in patients undergoing general anesthesia compared to those undergoing regional

anesthesia. Three-year survival following surgery was significantly higher in patients receiving regional anesthesia compared to those receiving general anesthesia (96.6% vs. 86.8%, p=0.012).

Logistic regression analyses showed that postoperative infection (OR: 0.221, 95 % CI: 0.065-0.754, p=0.016) and implementation of regional anesthesia (OR: 4.275, 95 % CI: 1.230-14.852, p=0.020) were predictive for 3-years survival (Table 2).

Table 1: Patient characteristics and survival

	Regional (n =120)	General (n =61)	p Value	
Gender (male/female)	101/19	47/14	0.241 [¥]	
Age (yr) mean±SD	63.2±11.2	61.2±11.2	0.265 [§]	
BMI (kg/m2) mean±SD	23.6±4.8	23.9±4.1	0.407 [¶]	
ASA Class I	85 (71%)	47 (77%)	0.374 [¥]	
ASA Class II	34 (28%)	12 (20%)	0.206 [¥]	
ASA Class III	1 (1%)	2 (3%)	0.263	
Comorbid diseases	6 (4.9 %)	6 (9.8%)	0.070 [¥]	
Diabetes	4 (3.3%)	3 (5%)	0.586 [¥]	
Hypertension	2 (2.5%)	3 (5%)	0.378 [¥]	
Tumor stage I	26(21.7%)	17 (28%)	0.309	
Tumor stage II	68 56.7%)	36 (59%)		
Tumor stage III	26(21.7%)	8 (13%)		
Pathological diagnosis	Urothelial carcinoma (n)	116(96.7%)	60(98.6%)	0.664 [¥]
	Adenocarcinoma (n)	4 (3.3 %)	1 (1.4%)	
Anesthesia time (minutes) mean±SD	67.2±24.0	70.1±23.6	0.565 [§]	
Hospital stay (days) mean±SD	2.95±1.6	3.6±1.9	0.019 [¶]	
ICU requirement, n	6 (4.9 %)	5 (8.1%)	0.395 [¥]	
Postoperative infection	13 (10.8 %)	14(22.9%)	0.035 [¥]	
Postoperative bleeding, n	5 (4.1%)	7 (9.8 %)	0.109 [¥]	
Iv. morphine requirement, n	16 (13%)	11 (18%)	0.508 [¥]	
Posoperative chemotherapy, n	5 (4.1%)	6 (9.8%)	0.131 [¥]	
3 years survival, n	116(96.6%)	53(86.8%)	0.012 [¥]	

ICU: Intensive care unit; BMI: Body mass index

¥: Pearson correlation; §: Samples t test; ¶: Mann Whitney U test

Table 2: Logistic regression analysis for overall survival

	Odds ratio	95 % CI	p Value
Anesthesia type(regional/general)	4.275	1.230-14.852	0.020
Gender	0.389	0.048-3.125	0.375
Age (yr)	0.977	0.926-1.031	0.400
BMI (kg/m ²)	1.651	0.961-2.114	0.757
Postoperative infection	0.221	0.065-0.754	0.016
Anesthesia time (minutes)	0.790	0.462-1.116	0.872
Comorbid diseases	0.348	0.068-1.788	0.206
Operation time (minutes)	0.790	0.462-1.116	0.991
Hospital stay (days)	1.040	0.731-1.479	0.826

BMI: Body mass index

DISCUSSION

In the present study, we aimed to determine whether mortality due to bladder cancer differs between patients whose surgeries involve general versus regional anesthesia. The present study showed that 3-year survival was significantly higher among patients receiving regional anesthesia compared to those receiving general anesthesia. In addition, the rate of the postoperative infections was higher in patients receiving general anesthesia than that of the participants undergoing regional anesthesia. The present study shows that 3-year survival is significantly higher among patients receiving regional anesthesia compared to those receiving general anesthesia and the presence of postoperative infections and implementation of regional anesthesia are predictive for 3-years survival in patients undergoing surgery for bladder cancer.

Surgery, doubtless, is the mainstay of treating

patients with cancer and frequently eliminates a considerable amount of cancer cells. However, some individual cancer cells, often referred to as micrometastasis, might be left at the margins. In addition, previous data have demonstrated that surgery itself might promote metastasis in different ways. Management of tumor-releasing tumor cells into circulation, reduction of angiostatin and endostatin which are assumed as antiangiogenics, increased release of growth factors in response to injury and postoperative immunosuppression are the major determinants of the role of surgery in promoting metastasis (10-12). Furthermore, hypothermia and blood transfusions performed to overcome the bleeding occurring during the surgery might also influence cancer recurrence (8).

Anesthetic technique has also been shown to impact the rate of the recurrence of the disease in many types of cancers. In a large study of 42,151 patients, Cummings et al. revealed that cases who had undergone epidural analgesia during cholecystectomy had longer 5-year survival (hazard ratio=0.91, $p<0.001$) (5). De Oliveira et al. revealed that ovarian cancer surgery managed with epidural anesthesia reduces the need for volatile agents and increases recurrence-free survival (6). Lin et al. stated that epidural anesthesia and postoperative analgesia reduce the mortality rate of ovarian carcinoma (7). Conversely, other studies state that regional anesthesia / analgesia has no effect on the prognosis of a patient with cancer. Lascassie et al. stated that there is no profit of epidural anesthesia during cancer surgery to overall recurrence-free time or survival-time in patients with advanced ovarian cancer (13). Roiss et al. stated that the survival of 4772 patients who had undergone radical prostatectomy were not influenced by regional anesthesia (14). Wuethrich et al. observed patients who had undergone retro-pubic radical prostatectomy over a median observation time of 14 years and stated that general anesthesia combined with epidural analgesia did not decrease cancer

progression risk in patients with prostate cancer (15). Recently, in a study of 531 patients undergoing surgery for bladder cancer, Jang et al. demonstrated that higher 5-year survival tended to be higher in patients receiving regional anesthesia compared to those receiving general anesthesia (16). Chipollini et al. revealed in a retrospective analysis of patients with clinically nonmetastatic urothelial carcinoma of the bladder who underwent surgery that epidural anesthesia was associated with worse recurrence and disease-free survival than the general anesthesia (17). However, tumor stages and the opioid use were higher in that study compared to our findings. The outcomes could therefore be influenced by these factors.

The role of immune system in promoting metastasis constitutes the basis for majority of the research investigating the impact of anesthetic technique on prognosis in cancer surgery the immune system performs a well-known role in the host protections versus progression of cancer. It is essential to maintain the act of natural killer cells, a subgroup of lymphocytes which instinctively identify and execute tumor cells (18, 19). Numerous perioperative issues might weaken immunologic protections. Particularly, surgical manipulation disseminates malignant cells into the bloodstream, surgical stress endorses metastatic development by immunosuppression throughout neuroendocrine conduits, and the application of opioids straightforwardly reduces natural killer cell (NK) action (10, 20).

General anesthesia is believed to inhibit proper immune function. Anesthetic agents might suppress cell-mediated immunity or alter the balance between pro-and anti-inflammatory cytokines. As shown previously, drugs used for general anesthesia such as such as thiopental or halogenated volatile agents might alter host immunity by inhibiting natural killer cell, dendritic cell, macrophage, and neutrophil function (21). Volatile anesthetics have

also been shown to upregulate hypoxia-inducible factors which are influential on angiogenesis and cell migration (22). In addition, research in animal models has shown that the postoperative pain itself and opioids used for pain management following general anesthesia might inhibit immune function and stimulate angiogenesis (23, 24).

Regional anesthesia reduces the stress related to surgery, postoperative pain and improve neuroendocrine function and cytokine-mediated stress response. In the study of Ahlers et al. Epidural anesthesia was found in association with higher number of T-helper (Th)

cells, higher number of lymphocytes and preserved IFN-gamma concentrations (25). Regional anesthesia also increases circulating IL-4 levels and decreases IL-10 levels whereas administration of fentanyl in general anesthesia was associated with increased plasma concentrations of IL-10 indicating a predominant anti-inflammatory and immunosuppressive profile with general anesthesia (26, 27).

Our findings demonstrating the favorable impact of regional anesthesia in bladder cancer surgery are consistent with the results of the previous studies comparing regional and general anesthesia in various types of cancer. With this background in mind, we suppose that compared to general anesthesia, regional anesthesia provides less post-operative pain and stress and improves immune response, and therefore, is associated with favorable 3-year survival following surgery.

Limitations of our study are the retrospective design and lack of definite criteria for selection of patients; far fewer patients received general than regional anesthesia. However, we hope that this study will pioneer further studies on this topic. In addition, some details of history and factors that may influence the outcome may not be completely documented. Due to these restrictions, associations should be interpreted

with caution.

This is one of the leading studies to investigate the effect of anesthetic method on the prognosis of patients with non-metastatic bladder cancer. Our results demonstrate that regional anesthesia provides better 3-year survival compared to general anesthesia in patients undergoing surgery for bladder cancer. Postoperative infections and anesthesia technique are the predictors of survival in these patients.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support


REFERENCES

- Eser S, Yakut C, Ozdemir R, Karakilinc H, Ozalan S, Marshall SF, et al. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(6):1731-9
- Vikram R, Sandler CM, Ng CS. Imaging and staging of transitional cell carcinoma: part 1, lower urinary tract. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(6):1481-7.
- Malats N, Real FX. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015 Apr;29(2):177-89.
- Noyes N, Knopman JM, Long K, Coletta JM, Abu-Rustum NR. Fertility considerations in the management of gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* 2011;120(3):326-33.
- Cummings KC, 3rd, Xu F, Cummings LC, Cooper GS. A comparison of epidural analgesia and traditional pain management effects on survival and cancer recurrence after colectomy: a population-based study. *Anesthesiology.* 2012;116(4):797-806.
- de Oliveira GS, Jr., Ahmad S, Schink JC, Singh DK, Fitzgerald PC, McCarthy RJ. Intraoperative neuraxial anesthesia but not postoperative neuraxial analgesia is associated with increased relapse-free survival in ovarian cancer patients after primary cytoreductive surgery. *Reg Anesth Pain Med.* 2011;36(3):271-7.
- Lin L, Liu C, Tan H, Ouyang H, Zhang Y, Zeng W. Anaesthetic technique may affect prognosis for ovarian serous adenocarcinoma: a retrospective analysis. *British journal of anaesthesia.* 2011;106(6):814-22.
- Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *British journal of anaesthesia.* 2010;105(2):106-15.
- Welters ID. Is immunomodulation by opioid drugs of clinical relevance? *Current opinion in anaesthesiology.* 2003;16(5):509-13.
- Yamaguchi K, Takagi Y, Aoki S, Futamura M, Saji S. Significant detection of circulating cancer cells in the blood by reverse transcriptase-polymerase chain reaction during colorectal cancer resection. *Annals of surgery.* 2000;232(1):58-65.
- Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, Masutani S, et al. Surgery for gastric cancer increases plasma levels of vascular endothelial growth factor and von Willebrand factor. *Gastric Cancer.* 2002;5(3):137-41.
- Schietroma M, Pessia B, Stifini D, Lancione L, Carlei F, Cecilia EM, et al. Effects of low and standard intra-abdominal pressure on systemic inflammation and immune response in laparoscopic adrenalectomy: A prospective randomised study. *J Minim Access Surg.* 2016;12(2):109-17.
- Lacassie HJ, Cartagena J, Branes J, Assel M, Echevarria GC. The relationship between neuraxial anesthesia and advanced ovarian cancer-related outcomes in the Chilean population. *Anesthesia and analgesia.* 2013;117(3):653-60.
- Roiss M, Schiffmann J, Tennstedt P, Kessler T, Blanc I, Goetz A, et al. Oncological long-term outcome of 4772 patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy: does the anaesthetic technique matter? *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(12):1686-92.
- Wuethrich PY, Thalman GN, Studer UE, Burkhard FC. Epidural analgesia during open radical prostatectomy does not improve long-term cancer-related outcome: a retrospective study in patients with advanced prostate cancer. *PLoS one.* 2013; 8(8): e72873.
- Jang D, Lim CS, Shin YS, Ko YK, Park SI, Song SH, et al. A comparison of regional and general anesthesia effects on 5-year survival and cancer recurrence after transurethral resection of the bladder tumor: a retrospective analysis. *BMC anesthesiology.* 2016 12; 16:16.
- Chipollini J, Alford B, Boulware DC, Forget P, Gilbert SM, Lockhart JL, et al. Epidural anesthesia and cancer outcomes in bladder cancer patients: is it the technique or the medication? A matched-cohort analysis from a tertiary referral center. *BMC anesthesiology.* 2018 3;18(1):157.
- Ben-Eliyahu S, Page GG, Yirmiya R, Shakhar G. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer.* 1999 15;80(6):880-8.
- Wada H, Seki S, Takahashi T, Kawarabayashi N, Higuchi H, Habu Y, et al. Combined spinal and general anesthesia attenuates liver metastasis by preserving TH1/TH2 cytokine balance. *Anesthesiology.* 2007;106(3):499-506.
- Vallejo R, de Leon-Casasola O, Benyamin R. Opioid therapy and immunosuppression: a review. *Am J Ther.* 2004;11(5):354-65.
- Grandhi RK, Lee S, Abd-Elseyed A. The Relationship Between Regional Anesthesia and Cancer: A Metaanalysis. *Ochsner J.* 2017;17(4):345-61.
- Zhao H, Iwasaki M, Yang J, Savage S, Ma D. Hypoxia-

- inducible factor-1: a possible link between inhalational anesthetics and tumor progression? *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2014;52(2):70-6.
23. Vaghari BA, Ahmed OI, Wu CL. Regional anesthesia-analgesia: relationship to cancer recurrence and infection. *Anesthesiology clinics*. 2014;32(4):841-51.
24. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res*. 2002 1;62(15):4491-8.
25. Ahlers O, Nachtigall I, Lenze J, Goldmann A, Schulte E, Hohne C, et al. Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery. *British J Anaesth*. 2008;101(6):781-7.
26. Moselli NM, Baricocchi E, Ribero D, Sottile A, Suita L, Debernardi F. Intraoperative epidural analgesia prevents the early proinflammatory response to surgical trauma. Results from a prospective randomized clinical trial of intraoperative epidural versus general analgesia. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(10):2722-31.
27. Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Alcalay Y, Bessler H. Relationship between fentanyl dosage and immune function in the postoperative period. *J Opioid Manag*. 2008;4(1):27-33.

Cumhuriyet'in İlk Yıllarında Frengi: 1916-1925 Yılları Arası Salnamelerde Bolu Sancağı Örneği

Syphilis in The Early Years of Turkish Republic: An Example of Bolu Sanjak in Yearbooks Between 1916 and 1925

Ahmet Özdiç 

Sağlık Bakanlığı, Türkiye

**Öz**

AMAÇ: Dünya coğrafyasıyla birlikte Osmanlı topraklarında görülen önemli salgın hastalıklardan biri de frengidir. Arkeolojik bulgularda tarihi çağlar öncesine dayanan frengi hastalığı, metinlerde 15. yüzyılın sonlarında geçmeye başlamıştır. Osmanlı metinlerinde 16. yüzyılın başında bu hastalıktan bahsedilmektedir. Frengi daha önce bilinen bir hastalık olmasına rağmen 19. yüzyıl ortalarında memleketimizde ciddi salgınlara neden olduğu kaydedilmiştir. Osmanlı Devleti diğer salgın hastalıklarla olduğu gibi frengiyle de önemli bir mücadele yürütmüştür. Frengi, İstanbul'la birlikte Kastamonu ve Bolu civarında ciddi tahribata yol açtığı kaydedilmiştir. Çalışmamızda Osmanlı son döneminde Bolu ve civarında frengi ile yapılan mücadele ortaya konacaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Çalışmamızda, Bolu'da ilki 1916'da ikincisi 1925'te neşredilen salnamelerde sair bulaşıcı hastalıklarla birlikte frengi mücadelesini ele almaktayız.

BULGULAR: Bolu sağlık idaresi, sonradan memleket hastanesine dönüşecek olan Bolu Frengi Hastanesi, seyyar frengi tabipleri, Bolu Frengi Müfetişi-i Umumisi ve ücretsiz yapılan muayeneler ile dağıtılan ilaçlar Bolu ve civarında etkin mücadelenin araçlarıdır. Özellikle muayene ve hasta sayıları konunun önemine dair verilerdir.

SONUÇ: Savaş ve kıtlık yılları olmasına rağmen geniş halk kitlelerini yakından ilgilendiren hastalıklarla etkin bir şekilde mücadele edildiği anlaşılmaktadır. Dönemin şartları gözönüne alındığında, verilen istatistiklerin eksik olma ihtimali söz konusu ise de mücadele araçları ve mücadelenin kararlılığını göstermesi açısından Bolu Salnamesi dikkat çekicidir.

Abstract

OBJECTIVE: Syphilis is one of the most important epidemics seen in Ottoman lands along with world geography. The disease of syphilis, whose history dates back Ages in archaeological findings, began to pass in the late fifteenth century in the texts. This disease is mentioned in Ottoman texts at the beginning of the sixteenth century. Although syphilis is a previously known disease, it has been recorded to cause serious epidemics in our country in the mid-nineteenth century. As with other epidemics, the Ottoman State also engaged in an important fight against syphilis. Syphilis has been recorded as causing serious damage in Kastamonu and Bolu, along with Istanbul. In our study, the struggle against syphilis in Bolu and its vicinity in the last period of the Ottoman Empire will be demonstrated.

MATERIALS and METHODS: In our study, within the framework of yearbooks which the first one in Bolu was published in 1916 and the second in 1925, we will discuss the struggle of syphilis with other epidemics.

RESULTS: Bolu health administration, Bolu syphilis Hospital, which will later become the hometown hospital, mobile syphilis doctors, Bolu syphilis General Inspection Committee and drugs distributed with free examinations are the most important tools of this fight. In particular, the number of examinations and patients show the importance of the subject.

CONCLUSION: Although there were years of war and famine, it is understood that diseases that closely concern the vast masses were effectively fought. When viewed from historical aspect, the Bolu yearbooks is remarkable for showing the struggle tools and determination of the struggle, although the statistics given are likely to be incomplete.

Anahtar Kelimeler: Bolu, Frengi, Salname**Keywords:** Bolu, Syphilis, Yearbooks**GİRİŞ**

Salgın hastalıklar, kıtlık ve kuraklık gibi felaketler dünya tarihini şekillendiren ve dönüştüren kitlesel ölümlere neden olmuştur. Dünyanın tüm bölgeleri gibi Osmanlı toprakları da bulaşıcı

hastalıkların yıkıcı taarruzlarına maruz kalmıştır. Özellikle 18. ve 19. yüzyıl, Osmanlı'da veba ve kolera salgınlarından binlerce ölümün yaşandığı dönemdi. Aynı dönem memleketimizi etkileyen diğer salgınlar ise tifüs, sıtma, çiçek ve frengiydi.

Frenji, insandan insana temas yoluyla bulaşan ve tedavisi yapılmadığı zaman ölüme varan ciddi etkileri olan salgın bir hastalıktır. Bu hastalıkla ilgili ilk vakalar Osmanlı topraklarında 19. yüzyılın başlarında kaydedilmeye ve aynı yüzyılın ortalarında ise artık salgın halinde görülmeye başlanmıştır. Sürekli göç ve askeri sevkiyatlar, İstanbul başta olmak üzere Anadolu'nun birçok şehrinde daha önce ciddi etkileri kaydedilmemiş frenjinin konuşulmasına neden oldu. Bir taraftan Avrupa'dan gelen askerlerin bir taraftan Rusya'ya çalışmaya giden fırıncıların getirdikleri frenji; Kastamonu, Sinop ve Bolu çevresinde salgınlara yol açtı. Bu salgınlara karşı Osmanlı devleti ve daha sonra Cumhuriyet hükümeti ciddi tedbirler aldı. Biz de çalışmamıza konu olan Bolu Sancağı'nda frenjiye karşı yürütülen mücadeleyi, dönemin panoramasını bize en iyi şekilde sunan salnamelerden hareketle değerlendireceğiz.

1.Frenji hastalığı ve tedavisi

Frenji (Sifiliz) adı, İtalyan hekim Girolamo Fracastoro'un 1530'da yazdığı Syphilis Sive Morbus Gallicus (Syphilis veya Fransız hastalığı) adlı epik şiirinde geçer. Haiti'nin güneş tanrısı Apollon'a hakaret eden Syphilus adında bir çoban çocuğu, korkunç bir hastalıkla cezalandırılır. Şiir, tedavi olarak cıva ve "guaiaco"nun kullanılmasını önerir. Guaiaco yağı, Ekvator'daki kutsal ağaç olan Palo Santo'dan çıkarılan, hem vücudu hem de ruhu iyileştiren, sabunda da bir koku olarak kullanılan esansiyel bir yağdır (1).

Frenji eski dönemlerden itibaren bilinen bir hastalık olmakla birlikte terminolojik olarak sosyal bir ayrımcılığı da içermektedir. Kültürel utançtan sakınmak için ülkeler bu hastalığın isimlendirmesini başka bir ülkenin ismiyle yapmaktadır. İngilizler ve Almanlar bu hastalığa "Fransız hastalığı"; Fransızlar, "Napoliten hastalık"; Ruslar, "Polonya hastalığı"; Polonyalılar, "Alman hastalığı"; Flemenkler, Hollandalılar, Portekizliler de buna "İspanyol hastalığı" ya da "Kastilya hastalığı"; Japonlar ise "Çin ülseri" ismini verdi (1). Biz de Avrupalılara ait

anlamında "frenji" ismini kullandık. İlet-i efrencî, maraz-ı efrencî, dâü'l-efrenc, Frenk uyuzu, külleme, çiçek, kötü yara bu hastalığı tanımlamak üzere kullandığımız diğer isimlerdir.

Frenjinin kökenini ve daha sonra dünyaya yayılmasını açıklamak için üç hipotez geliştirilmiştir. Hipotezlerin üçü de doğrudan veya dolaylı olarak Kristof Kolomb'un coğrafi keşifleriyle ilişkilendirilir. İlki Kolomb hipotezi olarak adlandırılan hipoteze göre; Amerika'da ortaya çıkan sifiliz 1493'te Kolomb'un ekibi tarafından Avrupa'ya taşınmıştır. Bu başlangıç olayının ardından Avrupa'da sifiliz salgını 1500'de, daha önce bu hastalığa maruz kalmamış ve ona karşı bağışıklığı olmayan bir nüfus arasında ortaya çıkmıştır. İkincisi Kolomb öncesi hipotezidir. Kolomb öncesi hipotezin savunucuları, Avrupa'da zührevi sifilizin Kolomb'un seyahatinden önce var olduğunu, ancak "cüzzam" dan ayırt edilmediğini iddia etmektedirler. Üçüncü hipotez ise, sifiliz ajanının insan nüfusu ile evrimleştiği ve Kolomb'un keşfi sırasında hem Eski hem de Yeni Dünya'da mevcut olduğu varsayımına dayanmaktadır. Prehistorik dönem arkeolojik çalışmalarda bu hastalığın Amerika, Avrupa, Anadolu, Mezopotamya ve Mısır'da izlerine rastlanılmıştır. Ayrıca tabletler, papirüsler ve kitabelerde frenji hastalığından bahsedildiği bilinmektedir (2). Dolayısıyla frenjinin kökeni ile ilgili bahsedilen üçüncü tezin daha doğru olduğu söylenebilir.

Frenji hastalığının mikrobi Spirochaeta Pallida (Treponema Pallidum) denilen ince, sarmal şeklinde bükülmüş tirbuşona benzer bir spirokettir. Bu spiroket, Fritz Schaudinn tarafından 1905 yılında bulunmuştur (4). Frenji spiroketi insan vücudu dışında çabuk ölür. Bundan dolayı hastalık insandan insana ancak temas (cinsel temas ve öpme) ile bulaşır. Eşyadan eşyaya bulaşma hemen hemen hiç yoktur. Hastalık frenji spiroketlerinin girdiği yerde, çoğu üreme organlarının dış kısımlarında ve az da olsa parmak, dudak ve ağızda sert bir yara ile başlar. Sonra spiroketler kana karışır. Bu hastalığın ikinci

evresidir ve genel düşkünlük ile boğaz ağrısı hissedilir. Frenginin üçüncü devresi spiroketlerin organlara yerleşmesi ve onları tahrip etmesidir. Bu aşamada ağırlı şişlikler (gomlar), kan damarlarında bozukluklar, omurilik, sinir tutulumları ile beyin hasarı yaşanır. Böylece frengi vücutta ciddi bozukluklar meydana getirir ve tedavi edilmezse ölüme kadar götürülebilir. Frenginin tedavisi için cıva ve bizmuttan başka Paul Ehrlich tarafından icat edilen Salvarsan müstahzarı kullanılırdı (5). 1943'te Salvarsan'ın yerine Penisilin kullanılmaya başlandı (2).

2.Osmanlı dönemi frengi hastalığı ve mücadelesi

Osmanlı döneminde frengiden bahseden ilk eser, II. Bayezid döneminde Cerrah İbrahim b. Abdullah'ın Mora Seferi sırasında fethedilen Modon kalesinde (1500'de) bulunduğu Çindâr adlı Yunanca ve Süryanice tıp kitabından tercüme olan, 1505 yılında tamamlandığı bilinen Alâ'im-i Cerrâhîn adlı eserdir (6). Ayrıca Padişah IV. Mehmed'in Hekimbaşısı Hayatizade Mustafa Fevzi Efendi (ö.1692) de Hamse-i Hayâtizâde ve Maraz-ı Efrenci'nin Fasılları isimli kitaplarında frengi hastalığından bahsetmektedir (7).

1500'lü yıllar civarında Avrupa'ya yayılan frengi hastalığı o yıllarda Avrupa'yla münasebetimizin azlığı dolayısıyla memleketimizi etkilememiştir. İlk vakalar 1806-1812 ve 1828-1829 Osmanlı-Rus savaşlarından sonra görülmeye başlanmış, 1854 Kırım ve 1877-78 Osmanlı-Rus savaşlarından sonra salgın haline gelmiştir. Rusya'ya çalışmaya giden fırıncıların Karadeniz kıyıları olan Sinop ve Kastamonu'ya bu hastalığı yaydıkları bilinmektedir. Buralardan Anadolu'nun diğer bölgelerine bu hastalık yayılmış ve görüldüğü bölgelerde de ölü doğumlar ve çocuk ölümleri tespit edilmiştir (7).

1854 Kırım savaşından sonra hastalığın yayılmasını durdurmak için harekete geçilmiştir. Bu kapsamda İstanbul'da 1856-58 yılları arasında çoğu Rum, Ermeni ve Yahudi kadınların çalıştığı genelevlerin açılmasına müsaade edilmiştir (8). Fakat uzun bir süre buraların denetimi

yapılamamış bu yüzden de özellikle konaklarda çalışan işçiler bu hastalığı ailelerine bulaştırmak suretiyle salgının önünü açmıştır. 1869-1870'de Altıncı Daire'de (Beyoğlu) fuhuşla mücadele için Dr. Serçivan Efendi başkanlığında bir sağlık kurulu oluşturulmuştur. 1878 yılında Dr. Michael ve Dr. Miralay Agop Handanyan bir rapor hazırlayarak Altıncı Daire-i Belediye Reisliğine genelevlerde çalışanların kontrolü ile ilgili bir rapor sunmuşlardır. Rapor; genel sağlığın sağlanmasının hükümetin asli vazifesi olduğunu, frenginin insan sağlığına etkileri, frengi nedeniyle Beyoğlu ve Galata'daki genelevlerin denetiminin elzem olduğunu belirten bilgi ve önerilerden oluşmaktaydı. Bu rapordan yola çıkarak çeşitli yazışmalar yapılmış nihayet padişahın iradesiyle 6 Şubat 1879 tarihinde Emrâz-ı Zühreviye Nizamnamesi yürürlüğe girmiştir. Bu nizamnameye dayanarak Belediye tarafından kurulan bir heyetle genelevlerin düzenlenmesi sağlanacaktı. Tedbirler dahilinde hekim, memur ve belediye çavuşu görevlendirilmiş, genelevler teftiş edilmiş, çalışanlar da muayene edilmişti. Yine tedbirler kapsamında kadınlar için bir hastane ve biri Beyoğlu diğeri Galata'da olmak üzere iki muayenehane açılması planlanmıştı. Bunlardan sadece Altıncı Daire-i Belediye Nisâ Hastanesi açılmışsa da tıbbi alet ve laboratuvar eksikliğinden 1909 yılına kadar tecrithane olarak kullanılmıştır. Hastane 1909 yılında Müessesât-ı Hayriye-i Sıhhiye'ye devredilerek gerekli teçhizatlarla yeniden faaliyete geçirilmiştir (9).

1883 yılında ordunun modernizasyonu için Almanya'dan ülkemize getirilen Baron von der Goltz birçok askerimizde frengi hastalığı olduğunu tespit ederek bu durumu padişaha bildiren bir rapor sundu. Bunun üzerine görevlendirilen Ernst von Düring'e Tıbbiye'de Deri Hastalıkları ve Frengi Dersi ve Polikliniği Profesörlüğü, Haydarpaşa Askerî Hastanesi Başhekim Yardımcılığı ve Ankara ve Kastamonu İlleri Genel Sağlık Müfettişliği vazifeleri verildi. Von Düring aldığı görev üzerine 16 hekim ve 2 eczacı ile birlikte Anadolu'ya çıkarak taramalar yapmayı ve karşılaştığı doktorlara eğitimler

vermeyi planladı. 1896'da Kastamonu ve yöresinde yüksek oranda vaka görülmesi üzerine mücadeleye buradan başlama kararı alındı. 1897'de "Kastamonu Vilayeti ve Bolu Sancağı Frengi Mücadele Teşkilatı Nizamnamesi" hazırlanarak yürürlüğe kondu (9). İdarî ve tıbbî önlemler içeren bu nizamname ile teşkilat bir genel müfettiş, 11 hastane, 25 gezici doktor, 25 sıhhiye memurundan oluşacaktı. Hastaneler birinci kısmı zühreviye ve dahiliye, ikinci kısmı cerrahiye olmak üzere ikiye ayrılacaktı. Hastanelerde çalışacak olanlar ile gezici olan doktorlar sınavlara tabi tutulacaklardı. Genel müfettiş doktorların ve diğer çalışanların görevleri ile ilgili raporlamayı genel müdürlüğe bildirecekti. Bu kurumun memur ve müstahdemleri başka işlerde çalışmayacaklardı. Nizamname halka da yükümlülükler getiriyordu. Nizamnameye göre Kastamonu Vilayeti veya Bolu Sancağı halkından olanlar herhangi bir bulaşıcı hastalığı olmadığına dair sağlık raporu olmadan evlenemeyeceklerdi (10).

1910'da "Kastamonu Vilayeti'nde Teşkil Olunacak Memleket Hastanelerine ve Seyyar Heyet-i Tıbbiye'ye Dair Nizamname" yürürlüğe girmiştir. 18 Ekim 1915 tarihinde "Emraz-ı Zühreviyenin Men-i Sirayeti" adlı bir nizamname yayımlanır. Bu nizamnameye göre cinsel yolla bulaşan hastalıkların yayılmasını önlemek için özel bir örgüt kurulacaktır. Bu örgüt İstanbul'da Polis Genel Müdürlüğüne taşrada mülki amirlere bağlı olacaktır. Zührevi hastalığı olan birini muayeneden kaçırana ve başka bir kişiyle ilişkide bulunmasına aracılık edenlere ceza uygulanacak, fiilin işlendiği binalar mühürlenecek veya kapatılacaktır. 1920'de revize edilen bu nizamnameye göre inzibatla ilgili işler Polis Genel Müdürlüğüne, sağlık ve idare ile ilgili işler Sağlık Genel Müdürlüğüne bağlanmıştır. Buna göre Polis Genel Müdürlüğüne bağlı Zührevi Hastalıklarla Mücadele Tesisleri, Sağlık Genel Müdürlüğüne devredilmiştir. Bu arada Sağlık Genel Müdürlüğü zührevi hastalıklarla ilgili halkı bilinçlendirmek için çalışmalar yürütmüş, bildiriler dağıtmıştır (10). 1921 yılında Umur-u

Sıhhiye ve Muâvenet-i İctimâiye Vekaleti "Frenginin Men-i Sirayeti ve İntişârının Tahdidi" adıyla bir kanun yayımlar. Bu kanunla bütün Frengi hastalarının tedavileri devlet tarafından ücretsiz olarak yapılacaktır. Bu kanuna göre frengi hastaları için Üsküdar Mirahor Belediye Dispanseri, Haseki Nisa Hastanesi, Cerrahpaşa Hastanesi ve Şişli Zührevi Hastalıklar Hastanesinde ücretsiz muayene ve tedavi imkânı sağlanmış, Yıldız Askeri Hastanesi ile Beşiktaş'taki Gaziosmanpaşa Mekteb-i Sultanisi de zührevî hastalıklar hastanesine dönüştürülmüştür (9).

BULGULAR

3.Cumhuriyet'in ilk yıllarında frengi hastalığı ve mücadelesi

7 Mart 1921 tarihinde Resmî Gazete'de "Frenginin Men-i Sirayeti" hakkında yayımlanan kanun, I. Meclis'in bir taraftan Milli Mücadele hazırlıklarıyla uğraşırken diğer taraftan da halkın genel sağlığını korumak için tedbirler aldığını göstermektedir. Cumhuriyetin ilk zamanları frengi ile mücadelenin etkin bir şekilde yapıldığı yıllardır. Tedavi yöntemleri ve kullanılacak ilaçlarla ilgili olarak 1925'te "Frengi Tedavi Talimatnamesi" hazırlanıp yürürlüğe konulmuştur. 1926 yılında ülke genelinde 84.662 vaka tespit edilmiştir. 1926-1947 yılları arasında toplam taranan 2,25 milyon kişiden 862 bini frengili bulunmuştu. Önce Sivas merkez, Hafik ve Bursa Orhaneli kazalarında başlayan tarama ve muayenelerle birlikte frengi ile mücadele sürerken diğer yandan hastaneler de açılmaktaydı. 1924'te Samsun Askeri Cilt ve Frengi Hastalıkları Hastanesi için bina tahsis edilmiş, 1926 yılında Ankara Numune Hastanesi Zührevî Hastalıklar Pavyonu inşa edilmiştir. Zührevî hastalıkların kolayca yayılabileceği büyükşehirlerde aynı zamanda kişilerin gizli bir şekilde tedavi görebilmesi amacıyla 1927'de Ankara ve İzmir'de "Deri ve Tenasül Hastalıkları Tedavi Evi" adıyla dispanserler açılmıştır. Ücretsiz olarak sağlanan muayene hizmetlerinin yanında tedavi için ilaçlar da ücretsiz bir şekilde

dağıtılmaktaydı. Diğer yandan hükümet mücadeledeki hukukî konumunu güçlendirmek adına bazı kararlar almıştır. Buna göre 1929'ta zührevî hastalıklara yakalanan fahişelerin tedavisi zorunlu hale getirilmiştir. 24 Nisan 1930 tarihinde "Umumî Hıfzıssıhha Kanunu" kabul edilmiştir. 1593 sayılı bu kanuna göre zührevî hastalıkların tedavisinin ücretsiz olacağı beyan edilerek frengi taramalarına halkın katılımı ve frengili olanların kendini ve çocuklarını tedavi ettirmeleri zorunlu tutulmuştur. Ayrıca frengi, bel soğukluğu, şankır, cüzzam, verem ve ruh hastalığı olanların tedavi oluncaya kadar evlenmeleri yasaklanmıştır. Bu doğrultuda 1931 yılında "Evlenme Muayenesi Hakkında Tüzük" yayınlanarak muayene ve esasları belirlenmiştir. 12 Nisan 1930 tarihinde çıkarılan bir genelge ile yeni genelevlerinin açılması ve mevcut olanlara da yeni kadın alınması yasaklanmıştır. Bu yasak 12 Kasım 1933 tarihinde kabul edilen "Fuhuşla ve Fuhuş Yüzünden Bulaşan Zührevî Hastalıklarla Mücadele Nizamnamesi"ne kadar devam etmiştir (11).

1933'te kabul edilen ve genelevlerin tekrar açılmasını öngören bu nizamnamenin kabul süreci sıkıntılı olmuştur. Layiha Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekaleti tarafından 1932 yılında hazırlanmış ve son şeklini almak üzere Dahiliye Vekaleti temsilcilerinden oluşan bir komisyonla tekrar görüşe açılmıştır. Dahiliye Vekaleti temsilcileri genelevlerin açılmasının fuhşun önlenmesine çare olmayacağını ifade ederek failer hakkında cezaî takibat yapılmasını önermişlerdir. Buna karşı Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekaleti'nin temsilcileri Avrupa ve Amerika'daki uygulamaları örnek göstererek fuhuşla meşgul olanların kontrol ve tedavilerinin daha kolay olacağını savunmuşlardır. Nihayet "Umumi Hıfzıssıhha Kanunu" nun 128. Maddesine göre iki bakanlıkça ortak hazırlanan nizamname 1933 yılında kabul edilmiştir. 8 kısım ve 126 maddeden oluşan nizamnamede, iki kurum kurulması öngörülmüştür. Bunlar Zührevî Hastalıklar ve Fuhuşla Mücadele Komisyonları ile Zührevî Hastalıklar ve Fuhuşla Mücadele

Komisyonlarına Yardım Heyetleridir. Birinci kurum polis ve belediyenin olduğu yerlerde ikinci kurum da kaza merkezlerinde oluşturulacaktır. Her iki kurumun da görevi; fuhuşla bulaşan zührevî hastalıkların yayılmasının önlenmesi, çıkan yasa ve nizamların tatbikinin sağlanması ve hesapların denetlenmesidir (11).

4. 1916-1925 yılları arası salnamelere göre Bolu

4.1. Demografik yapı

Bolu'da birincisi Hicrî 1334 (M. 1916) ve ikincisi Rumî 1341 (M. 1925) tarihlerinde olmak üzere iki defa salname hazırlanıp neşredilmiştir. İkinci salnamenin hazırlığı 1921-1922 yıllarında büyük ölçüde tamamlanıp bölümler hâlinde basımına başlanmış, ilk bölüm 1922 yılında basılmıştır. Ancak basım işi tamamlanamadan Cumhuriyet'in ilanı, inkılâpların kabulü gibi büyük değişikliklerin gerçekleştirilmesi bazı ilavelerin yapılmasını zorunlu kılmıştır. Yapılan ilavelerle birlikte baskı işi tamamlanınca salnamenin kapağına Rumi 1341 (M. 1925) tarihi yazılmıştır (12).

Coğrafi konumu yönünden siyasi önemi ve tarihi kıymeti bulunan Bolu Sancağı, fethinden 1925 yılına kadar muhtelif idare şekillerine sahip olmuştur. İlk idare şekli Sancak Beyliği adıyla Mutasarrıflıktı. 1692 tarihine kadar idaresini birçok sancak beyi yapmıştır. Bu tarihte lağvedilen Sancak Beyliği yerine Voyvodalık gelmiş 1811 yılına kadar tam 122 yıl Voyvodalık ve Muhassıllık şeklini koruduktan sonra tekrar Mutasarrıflığa dönmüştür. O zaman Zağferanbolu (Safranbolu) etrafı ile birleştirilerek Bolu Vîranşehir (Eskipazar) Sancakları adıyla mutasarrıflar ve mütesellimler idaresine bırakılmıştır. En son 1864 tarihli Teşkil-i Vilâyât Nizamnamesine göre eyaletler lağvedilmiş, vilayet merkezi Kastamonu kabul edilerek Bolu, eski şekli olan mutasarrıflığa döndürülmüştü. Meşrutiyetin ilanından müstakil sancaklar dönemine geçildiğinde Bolu Sancağı, merkez kazasından başka Zonguldak, Ereğli, Bartın, Devrek, Gerede, Düzce, Mudurnu ve Göynük isimlerinde sekiz kazayı kapsıyordu.

1920 yılında Zonguldak, Ereğli, Bartın ve Devrek kazaları ayrılarak müstakil Zonguldak Sancağı oluşturuldu. Böylece Bolu Sancağı, merkez kazasıyla birlikte Gerede, Düzce, Mudurnu ve Göynük kazalarını kapsamış oldu. O tarih itibarıyla Bolu sancağı toplamda beş kaza ile Akçaşehir (Akçakoca), Çehârşenbe (Çarşamba, Seben), Kıbrısçık, Mengen ve Yiğilca adıyla beş nâhiye ve 808 köyden oluşmaktadır (12). 1916 tarihli salnameye göre 63.354'ü Müslüman, 556'sı Rum, 370'i Ermeni olmak üzere toplam 64.280 nüfusa sahiptir. 1925 tarihli salnamede toplam nüfus 199.144 olarak geçmektedir. Bunun 58.159'u Bolu merkez kazasında, 52.630'u Düzce kazasında, 48.522'si Gerede kazasında, 22.289'u Mudurnu kazasında, 17.538'i Göynük kazasında ikamet etmektedir.

4.2. Bolu'da sağlık hizmetleri ve Bolu Hastanesi

Bolu hastanesi Mutasarrıf İsmail Kemâl Bey'in gayretiyle kasabanın batı ucunda, Uğurlu Nâib Çayırı mahallesinde 1886 tarihinde 50 yataklı bir hastane olarak inşa edilmiştir. 1897 yılında ise iki pavyon daha eklenerek genişletilmiştir. Frengili ve ihtiyaç sahibi hastalar için inşa edilmiş olan hastane, 1901 tarihinde Hastahane-i Umumiye'ye (genel hastane) çevrilmiştir. Hastanede idare odaları, eczane, muayenehane, yemekhane, hamam, erkek ve kadın olmak üzere 6 büyük yatakhane vardır. Masrafları özel bütçeden temin edilen bu hastanenin çalışanları; başhekim, bir operatör, bir eczacı, bir başhemşire, beş hemşire, bir kapıcı, bir hademe, bir çamaşırcı ve yamağı ile bir aşçıdan oluşmaktadır. Hastane esasen frengi mücadelesi için tesis edilmiş olsa da sonradan Hükümet Hastanesi adını almıştır. Hastaneye ait 1886-1892 yılları arasında bir kayda rastlanmamıştır. 1892-1922 yılları arasında ise hastanede yatılı olarak 17.770 hasta tedavi görmüştür. Bunlardan 6.409'ü erkek, 3.969'u kadın olmak üzere 10.378'i frengi hastasıdır. Yatılı olanlardan başka polikliniklerde yılda ortalama bin hastaya bakılmış, fakir olanlarına hastane eczanesinden ücretsiz ilaç temin edilmiştir. Bu hastanede, 30

yılda toplam 528 ölüm vakası kaydedilmiştir.

Sağlık müdürlüğünde (Sıhhiye Dâiresi) ve memleket hastanesinde elimizde bulunan salnamelere göre 1916 ve 1925 yılında kayıtlı çalışanların isimleri şu şekildedir:

Tablo 1: 1916-1925 Bolu Sancağı Sıhhiye Dairesi'nde görevli memurlar

	1916 Salnamesine Göre	1925 Salnamesine Göre
Müdür	Fahri Bey	Safvet Bey
Hükümet tabibi	Münhaldir	Ârif Bey
Belediye tabibi		Faik Bey
Sıhhiye kâtibi	Ahmed Efendi	Ahmed Efendi
Küçük sıhhiye memuru		Tahsin Efendi, Ulvi Efendi, Mustafa Efendi
Belediye aşı memuru	Hulûsi Efendi	Sabri ve İsmail Efendiler
Kâbile (ebe)		Necmiye Cemâl, Nuriye Hanım

Tablo 2: 1916-1925 Bolu (Memleket) Hastanesi'nde görevli memurlar

	1916 Salnamesine Göre	1925 Salnamesine Göre
Baştabip	Ali Rumân Bey	Enver Bey
Göz tabibi		Kadri Selim Bey
Operatör	Pertev Bey	Hayreddin Bey
Seyyâr frengi tabibi	Yusuf Ken'ân Bey	
Eczacı	Ali Şükrü Efendi	Ali Efendi
Kâtip	Mustafa Efendi	Sâlih Efendi
Aşçı	Ahmed Ağa	
Hasta bakıcısı	Ali Efendi	

4.3. Bolu'da görülen bulaşıcı hastalıklar

1925 tarihli salnamede geçen ve Sağlık Müdürlüğü'nün bulaşıcı hastalıkların en çok görüldüğü yerler, sebepleri ve çeşitleri hakkındaki raporu şu şekildedir: (12)

a) Sıtma Hastalığı: Efteni Boğazı'ndan Melen Deresi'ne kadar uzanan Düzce Ovası'nda bulunan köyler genel olarak sıtmalıdır. Efteni Gölü'ne gelen fazla suların oluşturduğu bataklık bu hastalığın oluşması ve yayılmasının birinci sebebidir. Elendere ve Bolu Ovası'nın güney batısı aynı şekilde sıtmalıdır. Çarşamba nahiyesinin altı köyü ile Kıbrısçık nahiyesinin Çeltikdere mevkiindeki köyler, Çarşamba suyunun oluşturduğu bataklık, Mudurnu Su, Dokurçin mevki, Göynük'ün Demirhanlar, Ahmed Beyler, Aşağı Boğaz, Hasanlar ve Karacalar gibi mevkiiler sıtma kaynaklarıdır. Vilayet dışında sıtmanın oranı tam olarak tespit edilememiştir. Liva İdare Meclisi'nin gönderdiği bütçe ile satın alınan "kinin" fakir halka dağıtılmaktadır.

b) Verem Hastalığı: Gerek akciğer veremi gerek kemik, cilt ve eklem veremleri şehir merkezinde olduğu kadar köylerde de yaygındır. Tam olarak miktarı tespit edilememektedir. Hastane ve dispanserlere başvuran hastaların kabaca %5'i veremlidir. Bu hastalığa karşı yürütülen mücadele yeterli değildir.

c) Bel Soğukluğu: Kasaba merkezlerinde ve gençler arasında tahminin üzerinde yaygındır. Hiçbiri doğru bir şekilde tedavi görmemektedir. Hemen hepsi mutatabbiplere müracaat etmektedirler. Yumurtalık iltihabı ve berence iltihabı ile karşılaşılmaktadır.

d) Lekeli Humma (tifüs): I. Dünya harbine kadar görülmemiş olan bu hastalık, son dört yılda kış aylarında ve özellikle askeri sevkiyat ile göç yollarının civarındaki kazalarda münferit olarak görülmektedir. İşgalin birinci yılında oldukça fazla ölümcül vaka görülmekle birlikte son senelerde hastalığın etkisini yitirdiği gözlemlenmektedir. Son iki sene içinde bu hastalıktan sancak

dâhilinde 99 vaka ve 13 ölümlü vaka tespit edilmiştir. Bu hastalıktan vefat, genel olarak köylerde görülmektedir. Bu köydeki hastaların hastanelere ya da dispanserlere ulaşamamaları dan kaynaklanmaktadır. Hastanelere ulaşmaları kolay olduğundan hapishanedeki 36 hastadan yalnızca iki ölüm vakası bildirilmiştir.

e) Tifo Benzeri Humma (Paratifo)-Kolera-Dizanteri: Kolera münferit olarak görülse de bir salgın halini almadığı, diğer yandan tifo ve dizanteri artık tarihe mâl olduğu söylenebilir. Humma ve dizanterinin en büyük kaynağı şehir ve kasabalardaki açık tuvaletlerdir. Buradan kuyu ve çeşme sularına geçip hastalık yapmaktadır. Paratifo ise köy hayatının hayvanlarla iç içe olmasından kaynaklı görülebilmektedir.

f) Kızamık, Boğmaca: Birkaç senede bir çocuklar arasında salgın halinde görülse de ölüm vakası pek azdır.

g) Çiçek: Genelde göç yollarından yayılan bu hastalık son iki senedir Düzce ve Mudurnu kazalarında oldukça yaygındır. Son iki yılın kayıtlarına göre çiçekten 307 hasta ve 26 ölüm vakası vardır. Çiçeğin en önemli bulaşma yollarından biri evsiz çingenelerdir.

h) İspanyol Gribi: Sancakta ilk defa 1334 (1918) görülen bu hastalık özellikle köylüler için bir felakete dönüşmüştür. Hiçbir salgın, İspanyol gribi gibi kısa zamanda bu kadar büyük tahribat yapmamıştır. Sonraki salgınlarda büyük bir etkisinin görülmediği aktarılmıştır.

4.4. 1916-1925 yılları arasında frengi hastalığı

4.4.1. Genel durum

Düzce kazasının Akçaşehir ve Yığılca nahiyelerinde yoğun bir şekilde görülen bu hastalık münferit olarak vilayetin her tarafında görülmektedir. Hastane kaydına göre vilayette frengili sayısı 2.058 olsa da hastaneye kayıtlı olmayan frengili de çoktur. Bununla birlikte tüm vilayette görülme sıklığı %1-1,5'i geçmemektedir. Şankır evresine ve sinir tutulumuna nadir olarak

ulaşmaktadır. Salnamede genel olarak frengi hastalığının gelecek nesil için çok tehlikeli görülmediği aktarılmaktadır.

4.4.2. Frengi ve diğer hastalıklarla ilgili istatistikler

Tablo 3: 1892 Temmuzundan 1922 Temmuz tarihine kadar otuz sene zarfında Bolu Hastanesi'nde tedavi altına alınan hastalar

Adet		Erkek	Kadın
10.387	Frengi	6.409	3.969
7.392	Diğer Hastalıklar	4.180	3.212
17.770	Toplam	10.589	7.181

Tablo 4: 1902 senesinden itibaren hastanenin elinde bulunan rakamlara göre frenginin evrelere göre dağılımı

Frengi Hastalığı Evresi	Adet
İlk evre frengi	44
İkinci evre frengi	5.751
Üçüncü evre frengi	1.981
Teşhisi bulunamayan frengili hasta	592

Tablo 5: 1902 senesinden itibaren 1922 senesine kadar diğer hastalıklarla ilgili istatistikler

Hastalıklar	Erkek	Kadın
Apandisit	1	
Bronşit, Ağız yarası	131	36
İltihaplı ağız yarası	315	103
İskorpit	11	2
Akciğer veremi	88	34
Gonore (bel soğukluğu)	57	62
İspanyol nezlesi	106	11
Cilt hastalıkları	470	78
Çiçek	1	

Tekrarlayan Humma	4	
Dizanteri	82	6
Plörezi	13	3
Pnömoni	85	6
Diğer organ veremi	231	98
Sıtma	509	43
İdrar yolları ve tenasül hastalıkları	148	68
Sinir ve Akıl Hastalıkları	45	21
Fıtık	35	
Kabakulak	14	
Kara hummâ	83	17
Karaciğer hastalıkları	72	15
Kalp ve Damar hastalıkları	121	48
Kulak hastalıkları	35	4
Kızamık		
Kızıl	2	
Kemik kırığı	14	7
Göz hastalıkları	79	17
Lekeli hummâ	135	16
Eklem çıkması	4	1
Mide hastalıkları	131	49
Grip	399	28
Yılancık	17	2
Yumuşak şankır	6	
Diğer hastalıklar	638	186
Yaralılar	624	77
Müşahede altında	61	12
Teşhis edilemeyen	465	162
Toplam	5365	1294

Tablo 6: Beş sene zarfında tedavi altına alınan hastalar

Yılı	Frenği	Diğer hastalıklar	Toplam
1917	349	294	643
1918	665	764	1449
1919	487	153	640
1920	438	521	959
1921	484	1102	1586

1918 ve 1919 seneleri Mütâreke ve askerin esaretten dönüş senesine rastlamakla birlikte memleketlerine dönen askerlerin bir kısmı esaretten aldıkları frenği buldukları mahallere bulaştırdıkları ve hastalığın normal görülme oranını iki buçuk kat arttırdıkları kaydedilmiştir. 1920, 1921 senelerinde ise eski miktara indiği tespit edilmiştir.

Tablo 7: Bolu Hastanesi görev alanına ait olup son beş sene zarfında ilk defa frenğe tutulan hastaların toplamı

Yılı	Frenği adedi
1917	101
1918	250
1919	220
1920	134
1921	171

Tablo 8: 1921 senesi Bolu Sancağı'nda evrelerine göre frenği hastaları

Frenği Evresi	Adet
Birinci evre	13
İkinci evre	282
Üçüncü evre	189

Tablo 9: 1921 senesinde Bolu Hastanesi'nde tedavi edilen

hastaların hastalıkları çeşidi itibariyle sayıları

Hastalık	Adet
Frenği	483
Cerrahi hastalıklar	321
Diğer Enfeksiyon hastalıkları	376
Cilt hastalıkları	158
Sindirim sistemi hastalıkları	80
Dolaşım sistemi hastalıkları	12
İdrar ve tenasül hastalıkları	25
Kalp hastalıkları	11
Solunum hastalıkları	52
Göz hastalıkları	29
Sinir hastalıkları	1
Kulak hastalıkları	13
Müşahede altında	23

Tablo 10: 1922 yılı zarfında tedavi altına alınan frenğililerin sancak içi ve dışı olarak dağılımı

Adet	Muhit
256	Sancak mıntıkası içi
228	Sancak mıntıkası dışı

4.4.3. Alınan tedbirler

Önceleri frenği tedavileri yalnızca hastane içinde ve hastaneye başvuran hastalara yapıldı. Daha sonra 1897 yılında Düring Paşa'nın Kastamonu Vilayeti dahilindeki frenği mücadelesi için görevlendirilmesiyle Kastamonu Vilayetine mülhak Bolu da frenği teşkilatına dahil olmuştur. Vilayet dahilinde bir çok hastane inşa edilmiştir. Bu bağlamda Bolu sancağında, Düzce'de ve Ereğli'de de birer hastane açılmıştır. Düring Paşa hastaneleri, mahalli sağlık müdürlüklerinden alıp özel olarak kurulan Hastaneler Müfettiş-i Umûmîliği'ne bağlamıştır. Bu sayede frenği

mücadelesi belirli bir kanaldan idare edilmiştir.

Frengi mücadelesinde iki amaç gözetilmiştir: Frengi hastalarının araştırılması ve frengi hastalarının tedavisi. Birincisi seyyar tabipler ikincisi hastaneler ve seyyar sıhhiye memurları eliyle yapılmaktaydı. 1920 yılında Müfettiş-i Umûmîlik ve seyyar tabipler lağvedilmiş, hastaneler tekrar mahalli sağlık müdürlüklerine bağlanmış ve sancak merkezinin dışındaki hastaneler dispansere dönüşmüştür.

Sağlık müdürlüklerine devredilen frengi mücadelesi, hükümet tabipleri ve sağlık memurları eliyle yürütülmüştür. Her kazada bulunan frengi hastalarının kayıtları, hastanelerden hükümet tabiplerine devredilerek tedavileri hükümet tabipleri nezaretinde sağlık memurları tarafından yapılmıştır. Frengi hastaları her sene üç doz cıva şırıngası yapılmak suretiyle tedavi edilmişlerdir. Hükümet tabipleri kayıt dışı hastaları da tedavi altına almış, hastanelere yönlendirmişlerdir. Hükümet tabibi haricinde hastaneye bireysel başvuran hastalar, bir ay içinde hastane tarafından hükümet tabibine bildirilerek tedavisi hükümet tabibinin sorumluluğuna verilmiştir. Tedavinin dokuz aşamasını tamamlamış hastaların isimleri, frengi künye defterinden silinmekte ve bu durumda olanlara evlenme izni verilmektedir. Bununla birlikte tabip tarafından muayene edilmeyen kişilerin bir şekilde rapor alıp evlendiği, böylece hastalığı birbirlerine bulaştırdıkları ve hastalığın ölü doğumlara da neden olduğu kaydedilmiştir.

Salnamenin yayın tarihinden önce frenginin çokça görüldüğü Kastamonu ve Bolu'da mücadele neticesinde hastalığın eski şiddetini kaybettiği, Sancak dahilinde belirli noktalarda rastlanan frengi vakaları "fuhuş neticesi olmadığı" ve "cihâz-ı hazmî" (sindirim sistemi) vasıtasıyla geçtiği kaydedilmiştir. Salnamede son olarak frenginin sıtma ve verem gibi toplumsal bir hastalık olduğundan bahisle, bu hastalıkları birbirinden ayırt ve tesbit edecek seyyar tabip teşkilatına ihtiyaç duyulduğunu belirten ifadeler

ve mücadelenin şekli ve yöntemine dair tekliflere yer verilir. Bu seyyar teşkilat yalnızca frengi ile değil aynı zamanda diğer sağlık mücadeleleriyle meşgul olduğunda büyük bir görev ifa etmiş olacağı ve frengi ile daha başarılı şekilde mücadele edileceği belirtilmektedir.

Salname 1925 yılında Bolu Sancağı için frengi mücadelesinin eski önemini yitirdiğine dair tespitlerle noktalanmaktadır. Buna göre mevcut frengi ile mücadele tam anlamıyla bir mücadele özelliği taşımamaktadır. Fakat hastalığın teşhis ve tedavisi için seyyar tabiplere ihtiyaç vardır. Özellikle sancak içinde sayısı ve kimliği bilinen frengi hastalarının dışında bir o kadar da kayıt dışı frengili olduğu bilgisi salnamede yer almaktadır. Bundan dolayı seyyar tabipleri, bu mücadelenin merkezine yerleştirmek gerekmektedir. Çünkü Hükümet tabipleri ancak kayıtlı veya tedavi için başvurmuş hastaları tedavi edebilmektedirler. Bunun dışında kalan ve bilinmeyen hastaların tespit ve tedavisi için seyyar tabiplerin görev yapması zorunludur (12).

TARTIŞMA

1892-1922 yılları arasında Bolu Hastanesinde yatılı olarak tedavi gören toplam 17 bin hastanın 10 binden fazlası frengidir. Bu frengi hastalarının çoğu, hastalığın ikinci evresindedir. Erkek hastalar kadınlardan çoktur. 1902-1922 yılları arasında, sıtma, verem ve İspanyol gribi gibi bulaşıcı hastalıklar dikkati çekmektedir. Fakat frengi bulaşıcı hastalıklar arasında, ilk sıradaki yerini korumaktadır. 1917-1921 tarihleri arasında ilk defa frengiye tutulanların sayısı 100 ile 250 arasındadır. 1921'deki kayıtlı frengi hastalarının toplamı 500 civarındadır. Aynı yıl nüfusunun 150.000 civarında olduğu tahmininden hareketle, hastalık oranı %0,3'e tekabül etmektedir. Hastaneye başvuran hastaların yarısı Bolu dışından gelmiştir.

Frengi oranını karşılaştırmak için aynı yıllarda Amerika'daki istatistiklere başvurulabilir. 1929 kayıtlarına göre 100.000'den fazla ölüm vakası kaydedilirken 1916-1925 yılları arasında

frengiden ölüm oranı 100.000’de 30 civarındadır. Hastalık oranı ise %3 civarındadır (13). Bu rakamlar kıyasla elimizdeki salname kayıtları bizde durumun çok daha iyi olduğunu göstermektedir.

Salnamelerdeki istatistikler, frengi ve diğer hastalıklarla mücadelede bize önemli veriler sunsa da dönemin arşivciliğindeki muhtemel eksiklikleri ve sınırlılıkları göz ardı etmememiz gerekir. Sağlık hizmetlerinin ulaşılabilirliği ve özellikle taşradakilerin bu hizmetlere ulaşmasındaki sıkıntılar göz önüne alındığında, bize sunulan rakamların sıhhati tartışmaya açıktır. Salnamelerde geçen “bir o kadar da ulaşılammış kimse vardır” ifadeleri bu kanaatimizi desteklemektedir.

Elimizde bulunan hem 1916 hem 1925 tarihli Bolu salnamelerine göre frengi ile mücadele, sağlık teşkilatlanması ve hizmetlerinde önemli bir paya sahiptir. 1916 salnamesinde, Yusuf Ken’ân Bey adlı seyyar frengi tabibinin Frengi Müfettiş-i Umumiliği ve memleket hastanesi ile koordineli yürüttüğü çalışmalarla nüfusunun neredeyse yarısı sağlık taranmasından geçmiştir. Bu tarama esnasında ilk evre frengiye nadiren rastlandığı göz önüne alınınca salgının durduğu söylenebilir. Bu çalışmalar ayrıca, tabip gibi davranan bilgisiz insanların hurafelerinin önüne geçilmesi yönüyle önemlidir. Bilimsel bir metodoloji ile tarama, teşhis ve tedavilerin sağlanması halkta mutatabbip denilen bilgisiz insanlara yönelimi azaltmıştır.

Osmanlı topraklarında 19. yüzyılın ortalarından itibaren salgın halinde görülmeye başlanan frengi hastalığı ile ilgili ciddi bir mücadelenin verildiğini söylemek mümkündür. Düring Paşa’nın Anadolu’ya yaptığı seyahat bu mücadelenin yalnızca başkent İstanbul’la sınırlı kalmasını önleyen önemli adımlardan biridir. Özellikle Kastamonu ve Bolu, frenginin Anadolu’daki odak merkezleri olması nedeniyle çalışmalar buralarda yoğunlaştırılmıştır. Yeni açılan hastaneler ve dispanserlerle birlikte gezici sağlık ekiplerinin

çalışmaları ve ücretsiz yapılan tedaviler mücadeleye büyük katkı sağlamıştır. Süreç içinde çıkarılan nizamnameler ve kanunlar da frengiyle topyekûn savaşın temellerini sağlamlaştırmıştır. Dönemi itibarıyla bir yandan yoksulluk diğer taraftan savaş şartları yaşanmasına rağmen frengi ve diğer bulaşıcı hastalıklarla mücadelenin aralıksız devam ettiği görülmektedir. Buna göre Cumhuriyetin ilk yıllarında, frengiyle mücadelede bir başarıdan söz edebilir.



Şekil 1: Bolu Memleket Hastanesi, Müstakil Bolu Sancağı Salnamesi, 1334/1916 s.278

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.




Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Sehgal VN, Verma P, Chatterjee K, Chaudhuri A, Chatterjee G, Rasool F. Origin and Evolution of Syphilis: Drifting Myth. *Skinmed* 2012, 10(1), 8-12.
2. Özdemir B. Geçmişte, Günümüzde Syphilis (Frengi). Bursa: Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi.1987
3. Baker B, Armelagos G J. The Origin and Antiquity of Syphilis: Paleopathological Diagnosis and Interpretation. *Current Anthropology*, 1988; 29(5), 703-38.
4. Hackett C J. On the Origin of The Human Treponematoses (Pinta, Yaws, Endemic Syphilis and Venereal Syphilis. *Bulletin of the World Health Organization* 1963;29: 7-41.
5. Braun H. Bulaşıcı Hastalıklar. (Z. Öktem, Çev.) Ankara: Maarif Matbaası. 1944

6. Yıldırım N. 14. Yüzyıldan Cumhuriyet'e Hastalıklar Hastaneler Kurumları / Sağlık Tarihi Yazıları -I. İstanbul: Tarih Vakfı Yurt Yayınları. 2014
7. Hot İ. Tanzimat Sonrası Osmanlı'da Bulaşıcı Hastalıklarla Mücadele. İ Başağaoğlu, A. Uçar, O. Doğan, Osmanlı'da Salgın Hastalıklarla Mücadele (113-147). İstanbul: Çamlıca. 2015.
8. Kırılı E. Tanzimat Sonrası Fuhuş Hadisesine Yaklaşımında Yaşanan Değişim. Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 2010; 2(12), 39-51.
9. Yıldırım N. Tanzimat'tan Cumhuriyet'e Koruyucu Sağlık Uygulamaları. Tanzimat'tan Cumhuriyet'e Türkiye Ansiklopedisi (Cilt V, s. 1328-1330). İstanbul: İletişim Yayınları 1985.
10. Temel M. Osmanlı Devleti'nin Son Döneminde Fuhuş ve Frengi İle Mücadele. G. Hasan Celal, Ç. Kemal, K. Salim. Türkler (Cilt 14, s. 169-172). Ankara: Yeni Türkiye Yayınları 2002.
11. Temel, M. Atatürk Döneminde Bulaşıcı ve Salgın Hastalıklarla Mücadele. İstanbul: Nehir Yayınları. 2008
12. Bolu Vilâyeti Salnâmesi. Rumi 1341/Miladi 1925. (H. Birgören, Dü.) Bolu: Bolu Belediyesi Bolu Araştırmaları Merkezi Yayınları. 2008
13. Miles TP, McBride D. World War I Origins of the Syphilis Epidemic Among 20th Century Black Americans: a Biohistorical Analysis. Soc Sci Med 1997; 45(1): 61-9.

Endometriyal Kanser Evrelemede Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülemenin Yararı**The Usefulness of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Endometrium Cancer Staging**Alev Günaldı¹ , Onur Günaldı² , Ahmet Tan Cıvıllı³ ¹Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye²Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Saum Radyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye**Öz**

AMAÇ: Endometrium kanserinde, difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'nin uygulanabilirliği ve değerini belirleyerek preoperatif evre öngörüsüne katkısını araştırmak.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Çalışma grubuna histopatolojik olarak endometrium kanseri tanısı konmuş 26 hasta, kontrol grubuna ise herhangi bir uterin patolojisi olmayan 20 hasta alındı. Tüm hastalara tümör evrelemesi için pelvik MRG uygulandı. Ayrıca, difüzyon ağırlıklı görüntüler, 1.5-T MR kullanılarak B değeri 0, 500 ve 1000 s/mm² olan düzlemsel spin-eko görüntülerle aksiyal planda taranması ile elde edildi. Bu görüntüler bağımsız iş istasyonuna (Leonardo console, software version 2.0) aktarılarak, olguların analizi ve apparent diffusion coefficient (ADC) ölçümleri yapıldı. Çalışma grubunda ADC ölçümleri; tümör dokusunun üç ayrı noktasından sirküler ROI (region of interest) kullanılarak yapıldı. Kontrol grubunda ise ROI, normal servikal doku, endometrium ve myometrium kullanılarak yapıldı. Her bir ADC ölçümü için 3 farklı ROI değerinin ortalaması alındı ve ortalama ADC değerleri birbiriyle karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışma grubundaki hastaların ortalama yaşı 60.42±7.68, kontrol grubundakilerin ise 58.60±8.11'dir. Ortalama ADC değerleri; çalışma grubunda 0.75±0.16x10⁻³ mm²/s, kontrol grubunda ise 1.45±0.10x10⁻³ mm²/s olarak bulundu. İki grup arasında ortalama ADC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi (p=0.01). Ancak çalışma grubundaki olguların histolojik grade'i ile ADC değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05).

SONUÇ: Difüzyon MRG'de ölçülen ortalama ADC değerleri; kanserli ve normal endometrium dokusunu ayırt etmek için etkin bir şekilde kullanılabilir, kanserli olguların cerrahi yönetimi ve preoperatif tümör evresini öngörmek için önemli katkılar sunabilir.

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri, Manyetik rezonans görüntüleme, ADC değerleri

Abstract

OBJECTIVE: The goal of this study is to determine the applicability and valuableness of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRG) in endometrial carcinoma, and to investigate the contribution of obtained results to preoperative tumour staging.

MATERIAL AND METHOD: While the study group included 26 patients who were histopathologically diagnosed endometrial carcinoma, the control group involved 20 patients without any uterine pathology. All patients were applied pelvic MRG for tumour staging. In addition, diffusion-weighted images were obtained with their being scanned in axial plan with planary spin-eco images having 0, 500 ve 1000 s/mm² B value by using 1.5-T MR. Analysis and apparent diffusion coefficient (ADC) measurements of cases were performed by transferring these images to stand-alone workstation (Leonardo console, software version 2.0). ADC measurements in the study group were carried out by using circular ROI (region of interest) from three different points of tumour tissue. It was made by using ROI, normal cervical tissue, endometrium and myometrium in the control group. 3 different ROI values were averaged for each ADC measurement, and mean ADC values were compared with each other.

RESULTS: The average age of the patients in the study group was 60.42 ± 7.68 and 58.60 ± 8.11 in the control group. Mean ADC values were found 0.75±0.16x10⁻³ mm²/s in the study group and 1.45±0.10x10⁻³ mm²/s in the control group. There was a statistically significant difference between the two groups in terms of mean ADC values (p = 0.01). However, no significant difference was found between the histological grade and ADC values of the cases in the study group (p> 0.05).

CONCLUSION: Mean ADC values measured on diffusion MRI can be used effectively to distinguish between cancerous and normal endometrial tissue, contribute significantly to the surgical management of cancer case and preoperative tumour staging.

Keywords: Endometrial carcinoma, Magnetic resonance imaging, ADC values

GİRİŞ

Günümüzde gelişmiş ülkelerde en sık görülen kadın genital sistem kanseri endometrium kanseridir ve olguların yaklaşık %75-80'ine evre 1'de tanı konulmaktadır (1,2). Bu kanserlere erken evrede tanı konularak etkin şekilde tedavi yapıldığında sağ kalım oranı yüksektir. (5 yıllık sağ kalım oranı %90'ın üzerindedir) (3). Tümörün evresi, histolojik derecesi ve myometrial invazyon derinliği en önemli prognostik faktörlerdir. Bu faktörler lenf nodu tutulumu ile doğrudan ilişkilidir (4). Derin myometrial invazyonu olan ve yüksek dereceli tümörlerde uygulanan primer tedavi; total abdominal histerektomi (TAH), bilateral salpingo-ooforektomi (BSO) ve pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonudur (PPLND) (5). Erken evre kanserlerde lenf nodu tutulum oranının yaklaşık %10 olduğu tespit edilmiştir (6). Endometrium kanserli olgularda, doğru yapılan preoperatif evre öngörüsü ve lenf nodu tutulum tespiti, PPLND yapılmasına gerek olmayan olguları önceden belirleyerek gereksiz yere daha geniş bir cerrahi yapılmasını engelleyerek morbidite ve mortalite riskini azaltacaktır (7). Günümüzde endometrium kanserli olguların preoperatif değerlendirilmesinde, transvajinal ultrasonografi (TVS), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır (8). MRG, uterusun anatomik ve morfolojik yapısı ile ilgili daha kaliteli veriler sunmasının yanında fonksiyonel ve moleküler düzeyde de bilgi vermesi nedeniyle diğer yöntemlere karşı üstünlük sağlamıştır (9). Bu yöntem, tümörün myometrium, serviks, vajina, mesane, rektum ile ilişkisini ve büyümüş lenf nodlarını rahatlıkla görüntüleyebilmektedir. Ancak endometrium içerisinde bulunan küçük boyuttaki tümörler ile normal endometrium arasındaki sinyal yoğunluğu birbirine çok yakın olduğu için, tümörün varlığı veya sınırlarının tespitinde bazen yetersiz kalabilmektedir (10). Bu durum, farklı bir modalite olan ve görüntülerin dikkatli bir şekilde işlenmesine olanak sağlayan difüzyon ağırlıklı MRG'nin kullanılmasını

gündeme getirmiş ve sonraki araştırmalarda bu teknik daha yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır (11). Su moleküllerinin doku içerisindeki hareket özelliğinden faydalanılarak geliştirilen bu teknik, hareketli moleküllerin harcadığı kinetik enerji ile ortaya çıkan termal enerjinin ölçümüne dayanan ve uterin lezyonlar hakkında daha detaylı bilgi sunan bir tekniktir (12,13). Tekniğin temelini, nicel gösterge olarak tanımlanan "Apparent Diffusion Coefficient (ADC)" değerleri oluşturmaktadır (14). Son yıllarda yapılan çalışmalar, preoperatif difüzyon MRG ile ölçülen ortalama ADC değerlerinin, normal ve malign doku arasındaki farklılığı ayırt etmede yüksek oranda başarıya sahip olduğunu göstermektedir (15). Ancak yapılan bazı çalışmalar, ortalama ADC değerlerinin myometrial invazyon derinliğini tespit etmede yetersiz olduğunu savunmaktadır (16).

Biz çalışmamızda, endometrium kanserli olgular ile herhangi bir uterin patolojisi bulunmayan kadınlardaki ortalama ADC değerlerini karşılaştırdık. Kanserli olgularda, difüzyon ağırlıklı MRG'de yapılan preoperatif evre öngörüsü ile postoperatif histopatolojik cerrahi evre sonuçlarını kıyasladık. Ayrıca ADC değerleri ile tümör derecesi arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya, 2008-2010 tarihleri arasında, Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji kliniğinde, hastaların ve etik kurulun onayı alındıktan sonra başlandı. Endometrial örnekleme yapılan ve histopatolojik sonucu endometrium kanseri olarak raporlanan 26 olgu çalışma grubuna, herhangi bir uterin patolojisi bulunmayan 20 olgu kontrol grubuna alındı. Çalışma grubundaki tüm olgulara endometrial örnekleme için dilatasyon küretaj işlemi yapılmıştı. İşlem sonrası 1 hafta içinde çekilen MRG'de, endometrium dokusu etrafında düşük sinyal yoğunluklu pıhtı ve kan birikimine

bağlı olarak hatalı değerlendirme yapılma riski olduğu için, çalışma grubundaki bütün olgulara MRG çekimi işleminden 20 gün sonra yapıldı.

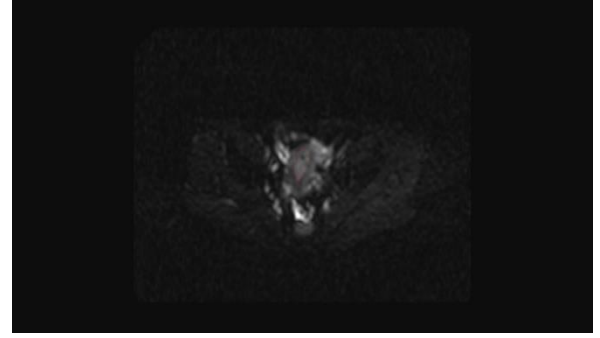
Radyolojik Yöntem: MRG çekimi için kontrendikasyon oluşturan durumlar ekarte edildikten sonra tüm hastalar supin pozisyonda 1.5-T (Avanto; Siemens, Erlangen, Almanya) ile 33mT/m maksimum gradyent kapasiteli 8 kanal fazlı vücut koilleri kullanılarak tarandı. Kliniğimizdeki Pelvik MRG protokollerimiz:

1. Aksiyel turbo spin-eko T2-ağırlıklı sekans [repetition/echo time (TR/TE):4320/87ms],
2. Aksiyel yağ baskılı üç boyutlu (3D) gradyent eko T1-ağırlıklı MR sekans (VIBE) [TR/TE:5.32/2.53ms],
3. Aksiyel turbo spin-eko T1-ağırlıklı sekans [TR/TE:536/11ms],
4. Sagittal turbo spin-eko T2-ağırlıklı sekans [TR/TE:5030/101ms],
5. Koronal turbo spin eko turbo inversion recovery magnitude (TIRM) sekans [TR/TE:4980/84ms]
6. Aksiyel difüzyon ağırlıklı single-shot spin eko eko-planar sekans, kimyasal kaymaya özel yağ baskılı teknik [TR/TE:4900/93ms] olarak çalışıldı.

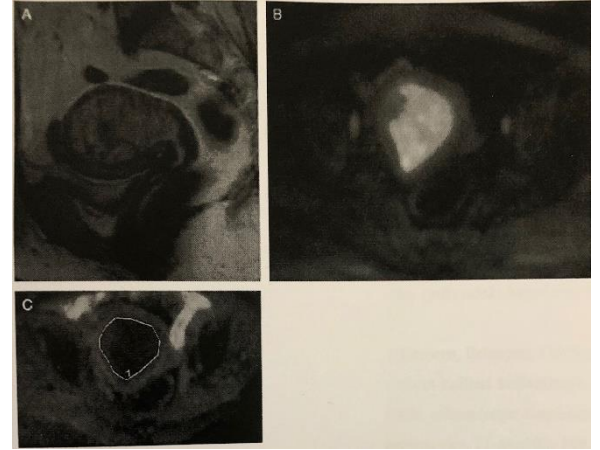
Difüzyon ağırlıklı görüntüleme için gadopentat dimeglumin (Magnevist; Bayer firması, Berlin, Almanya) 0.1 mmol/kg dozunda bolus şeklinde uygulanarak çekim yapıldı. Referans çizgileri, dilim kalınlığı ve difüzyon aralıklarının yerleri belirlendi. Görüntüler bağımsız bir iş istasyonuna aktarıldı (Leonardo console, software version 2.0; Siemens, Erlangen, Almanya).

En az 5 yıllık MRG deneyimi olan bir radyoloji uzmanı tarafından tüm sekanslar incelenerek raporlama yapıldı. Çalışma grubunda ADC ölçümleri, tümör olduğu düşünülen dokunun üç ayrı noktasından dairesel alan çizilerek yapıldı. Kontrol grubunda ise normal endometrium,

myometriyum ve servikal (stromayı kapsamayacak şekilde) dokuya üç tane dairesel alan çizildi. Her iki grupta da üç dairesel alanın aritmetik ortalaması alındı (Şekil 1 ve Şekil 2 A, B, C). Çalışma grubundaki hastalara, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2009 cerrahi evreleme sistemi kullanılarak evre öngörüsü yapıldı (17).



Şekil 1: Evre 3 Endometrium kanser olgusunda difüzyon MRG'de ADC ölçümü



Şekil 2 (A, B, C) : 60 yaşında endometrium kanserli hastanın MRG'de ADC ölçümü

A. Sagittal T2-ağırlıklı görüntüde endometrial kavite içerisinde tümör görülmektedir.

B. Axial diffusion weighted index (DWI)(b=1000 s/mm²) endometrial kavite içendeki tümör hiperintens görülmektedir. Uterusun iki yanında görülen 2 adet hiperintens yuvarlak yapı reaktif lenf nodlarıdır (beyaz okların ucu).

C. Apparent diffusion coefficient (ADC) ölçüm yeri gösterilmiştir. Tümör üzerinde ADC ölçümü hipointens alan ile normal parankimin birleştiği çizgide yapılır. Bu olgunun ADC değeri $0.86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak hesaplanmıştır.

Evreleme cerrahisi için TAH+BSO+PPLND yapılan hastaların dosyalarına ulaşılarak ameliyat bilgileri

ve patoloji raporları incelendi. Olgulara, 2009 FİGO cerrahi evreleme sistemine göre gerçek cerrahi evreleme yapıldı. Bu sistemde, tüm endometrium kanserlerinin invazivlik derecesini değerlendirmek için sırasıyla altı grup patolojik faktör bulunmaktadır:

1. Tümörün tipi: Saf endometrioid karsinom ve diğer tipler.
2. Tümörün histolojik derecesi: Grade 1 (G1), Grade 2 (G2) veya Grade 3 (G3)
3. Myometrial invazyon derinliği: yüzeysel (<% 50 myometrial invazyon) veya derin (\geq % 50 myometrial invazyon).
4. Servikal invazyon: pozitif veya negatif (sadece stromal invazyon varken pozitif).
5. Lenfatik vasküler boşluk invazyonu: pozitif veya negatif.
6. Lenf nodu metastazı: pozitif veya negatif.

Çalışma ve kontrol grubu arasındaki ortalama ADC değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Diğer yandan, çalışma grubundaki olgularda preoperatif evre öngörüsü ile postoperatif histopatolojik cerrahi evre sonuçları karşılaştırılarak ADC ölçümlerinin başarı oranı araştırıldı. İlaveten, tümör derecesi ile ortalama ADC değerleri arasında bir ilişki olup olmadığı incelendi.

İstatistiksel Yöntem: Çalışma ve kontrol grubunun yaş ortalaması standart sapma ile birlikte hesaplandı ve p değeri 0,05 olarak alındı. Tüm istatistiksel analizler SPSS 15.0 versiyonu (Chicago, Illionis, USA) ile yapıldı. Çalışma ve kontrol grubunun ADC değerleri ile tümör grade'i arasındaki ilişki χ kare testi kullanılarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen tüm olgular, 46 ile 74 yaşları arasında ve ortalama yaş 60.42 ± 7.68 'dir.

Grupların ortalama yaşlarına göre değerlendirilmesi Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: Grupların ortalama yaşlara göre değerlendirilmesi

Grup	Ortalama yaş	Standart sapma	p değeri
Çalışma grubu	60.42	7.68	0.440
Kontrol grubu	58.60	8.11	

*Student t testi kullanıldı

Gruplar arasındaki yaş dağılımları anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($p=0.440$).

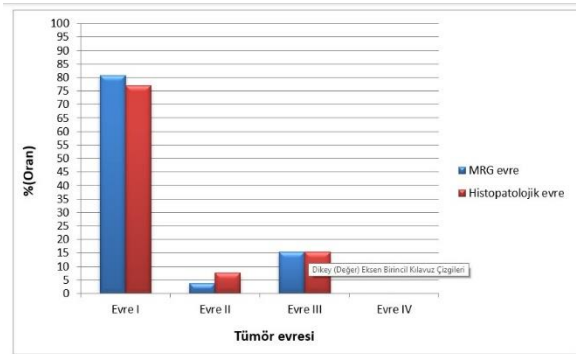
Çalışma grubundaki endometrium kanserli olguların tümör histolojilerini analiz ettiğimizde, %81 oranında endometrioid tip adeno kanser tespit edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Çalışma grubundaki olguların tümör histolojisine göre sınıflaması

Tümör histolojisi	n(sayı)	%(oran)
Endometrioid adeno kanser	21	80.8
Adenoakantom	2	7.7
Seröz papiller kanser	1	3.8
Berrak hücreli kanser	1	3.8
Adenoskuamöz kanser	1	3.8
	26	100

Çalışma grubundaki 26 hastanın preoperatif evre öngörüsü ile postoperatif histopatolojik evresini karşılaştırdığımızda, sadece 1 hastada yanlış öngörüde bulunduğu ortaya çıkmıştır. Bu, Evre 1a olduğu düşünülen ancak histopatolojik olarak gerçek evresi 2a olan olgudur. Bu olgu, myometrial invazyon derinliği <%50 olduğu düşünülen ancak histerektomi sonrası \geq %50 olduğu anlaşılan ve servikal stromal tutulumu olan bir olgudur (Şekil 3). Çalışma grubundaki olguların MRG'a göre evre öngörülerini ve gerçek

histopatolojik evrelere göre dağılımı Tablo 3'te verilmiştir.



Şekil 3: Çalışma grubundaki MRG evresi ile histopatolojik evrenin karşılaştırması

Tablo 3: Çalışma grubundaki olguların MRG ve histopatolojik evreye göre dağılımı

Tümör evresi		MRG evre		Histopatolojik evre	
		n(sayı)	%(oran)	n(sayı)	%(oran)
I	a	10	38.5	9	34.6
	b	6	23.1	6	23.1
	c	5	19.2	5	19.2
II	a	0	0	1	3.8
	b	1	3.8	1	3.8
III	a	1	3.8	1	3.8
	b	2	7.7	2	7.7
	c	1	3.8	1	3.8
IV	a	0	0	0	0
	b	0	0	0	0

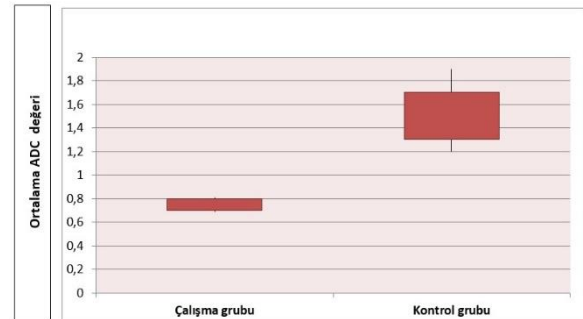
Ayrıca çalışmamızda; MRG ile myometrial invazyon durumunun tespitindeki başarı oranı araştırıldı. Myometrial invazyon derinliğini <50 olarak değerlendirdiğimiz sadece 1 olgunun postoperatif histopatoloji sonucu ≥50 olarak geldi. Çalışmamıza göre, myometrial invazyonun tespiti ve invazyon derinliğinin saptanmasında MRG %96 oranında doğru sonuç vermektedir.

Çalışma grubunun ortalama ADC değerleri 0.68 ile 0.81 arasında değişmekte olup, ortalaması $0.75 \pm 0.16 \times 10^{-3}$ mm²/s' dir. Kontrol grubunun ortalama ADC değerleri ise 1.20 ile 1.90 arasında değişmekte olup, ortalaması $1.45 \pm 0.10 \times 10^{-3}$ mm²/s' dir (Tablo 4).

Tablo 4: Hasta ve kontrol grubundaki olguların ortalama ADC değerleri

ADC	Hasta grubu (n:26)	Kontrol grubu (n:20)	p değeri
Ortalama ADC değeri	$0.75 \pm 0.16 \times 10^{-3}$ mm ² /s	$1.45 \pm 0.10 \times 10^{-3}$ mm ² /s	0.010

Çalışmamızda, iki grup arasındaki ortalama ADC değerleri istatistiksel olarak farklıdır (p=0.01) (Şekil 4).



Şekil 4: Çalışma ve kontrol grubundaki olguların ortalama ADC değerleri

Çalışma grubundaki hastaların evreleme cerrahisi yapıldıktan sonraki histopatolojik tümör derecelerine baktığımızda; 12 hasta grade 1 (%46), 7 hasta grade 2 (%27) ve 7 hasta grade 3 (%27) olarak gelmiştir. Bu olguların ortalama ADC değerleri ve tümörlerin histolojik dereceleri Tablo 5'te verilmiştir. Grade 1, 2 ve 3 tümörler ile ortalama ADC değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p>0.05).

Tablo 5: Hasta grubunda ADC değerleri ile tümör grade

arasındaki ilişki

Tümör grade	n(sayı)	%(oran)	Ortalama ADC değeri	p
I	12	46	$0.77 \pm 0.17 \times 10^{-3}$	0.658
II	7	27	$0.74 \pm 0.16 \times 10^{-3}$	0.542
III	7	27	$0.76 \pm 0.15 \times 10^{-3}$	0.822

TARTIŞMA

MRG, endometrium kanserli olgularda preoperatif dönemde evrenin öngörülmesi ve en uygun cerrahi yöntemin belirlenmesinde önemli katkı sağlamaktadır. Son yıllarda bu amaçla daha çok difüzyon ağırlıklı MRG tekniği kullanılmış ve bu konuda önemli araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Difüzyon ağırlıklı görüntüler fonksiyonel teknik olup, su hareketliliği, doku canlılığı ve hücrel membran bütünlüğü hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır (18). Bazı araştırmacılar bu tekniğin özellikle T2 ağırlıklı sekanslarda uygulandığında, nitel olarak myometrial invazyon derinliğini daha iyi analiz etme imkanı sağladığını savunmaktadırlar (19). Bizim çalışmamızda da T2 sekansların rutin olarak kullanıldığı difüzyon ağırlıklı görüntüler kullanılmıştır. Çünkü, uterusun bölgesel anatomisi en iyi T2 ağırlıklı görüntülerde değerlendirilebilmektedir. T2 ağırlıklı kesitlerde uterus korpusunda dört ayrı bölgeye ait sinyal yoğunluğu izlenmektedir. Bunlar içten dışa doğru sırasıyla a) endometrium ile endometrial kavitedeki sekresyonun oluşturduğu endometrial bant, b) junctional zone (JZ), d) myometrium ve e) serozadır (20). Bazı çalışmalarda difüzyon ağırlıklı MRG tekniğinde kullanılan ADC değerleri, normal ve benign endometrium lezyonlarını malign kitlelerden ayırmak için kullanılmıştır. Örneğin Shen ve Wang, arkadaşları ile beraber yaptıkları 2 farklı araştırmada; difüzyon MRG ile benign endometrial hastalık ve endometrial kanserli hastaların ADC değerlerini karşılaştırmışlardır. 2 araştırmada da hasta grubundaki olguların ADC değerleri kontrol

grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p < 0.05$) (12,13). İnada ve arkadaşları ise çalışmaya dahil ettikleri tüm olguları; normal, benign ve kanserli endometrium olarak üç gruba ayırmışlardır. Kanserli grubun ortalama ADC değerlerini diğer gruplarla kıyasladıklarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak bulmuşlardır (14). Bizim çalışmamızda, endometrium kanserli olguların ortalama ADC değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p = 0.01$). Lin ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada, ortalama ADC değerlerinin myometrium invazyon derinliğini belirlemede yetersiz kaldığını öne sürmüşlerdir (15). Rechicci ve arkadaşları preoperatif difüzyon MRG yaptıkları olguları derin ve yüzeysel myometrial invazyon olarak 2 gruba ayırarak postoperatif histopatolojik sonuçlarına göre karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmada kantitatif ölçüm için kullanılan ortalama ADC değerleri kullanılmamıştır. (16). Bazı araştırmacılar ADC'nin hücrel düzeyde brownian hareketlerini tetikleyen bir fiziksel etki ile hücrel boşlukları doldurması ve yoğunluk artışına neden olması nedeniyle invazyon tespitinde yetersiz kaldığını savunmaktadırlar (18). Deng ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif bir çalışmada ise; difüzyon MRG'de ölçülen ortalama ADC değerlerinin yüzeysel ve derin myometrial invazyon açısından anlamlı bir farklılık göstermediği sonucuna varılmıştır. Ancak ortalama ADC değerleri, yüzeysel myometrium invazyonu olan hastalarda derin invazyonu olanlara göre anlamlı bir şekilde düşük olarak bulunmuştur. Bununla birlikte peritümöral dokulardaki ADC değerleri, yüzeysel myometrium invazyonu olan olgularda derin invazyonu olanlarınkine göre anlamlı bir şekilde düşük çıkmıştır. (21). Diğer yandan Tamai ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, endometrium kanserli olgularda tümörün histolojik derecesi ile ortalama ADC değerleri arasında ters orantı olduğunu gözlemlemişlerdir (22). Bizim

çalışmamızda tümörün histolojik derecesi ile ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Kishimoto ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada, ortalama ADC değerlerinin normal ve tümörlü dokularda anlamlı farklılık oluşturduğunu ancak tümörün histolojik derecesi ile herhangi bir ilişkisinin olmadığını saptamışlardır (23). Daha farklı bir çalışmayla literatüre katkıda bulunan Woo ve arkadaşları ise, ortalama ADC değerlerinin histogram analizi ile tümörlerin histolojik derecesinin tahmin edilebileceğini savunmuşlardır (24).

Günümüzdeki teknolojiler ile hangi MRG modalitesi kullanılırsa kullanılsın, preoperatif evreleme cerrahi evreleme kadar başarılı olmayacaktır. Çalışmamızda, endometrial dokuya sınırlı tümörlerin tespitinde, myometrial invazyon derinliğinin doğru hesaplanmasında ve lenf nodu metastazı olduğu halde henüz lenf nodunda büyüme olmamış olguların bulunmasında görüntüleme yöntemlerinin yetersiz kalabilmesi ortaya çıkan sonuçlar açısından kısıtlılıklara neden olmuştur. Gelecekte yapılacak benzer araştırmalarda, tümöral dokuların yanı sıra peritümöral dokularda da ortalama ADC değerlerinin ölçülmesinin faydalı olacağını düşünüyoruz.

Endometrium kanserli olguların preoperatif difüzyon MRG'sinde ölçülen ortalama ADC değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşüktür ($p=0,01$). Bu sonuç, ortalama ADC değerlerinin benign ve malign tümör ayırımında oldukça yararlı olduğunu göstermekle birlikte preoperatif dönemde tümör evresini öngörmeye önemli katkı sağlayacağını göstermektedir. Ancak tümörün histolojik derecesi ile ortalama ADC değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir. Ancak, difüzyon MRG'nin diğer yöntemlere göre endometrium kanserli olgularda daha uygulanabilir ve değerli bir yöntem olduğu kanısındayız. İlave olarak, daha yüksek hasta sayıları ile ADC değerlerinin hesaplanması ve

standart bir değer aralığı oluşturulmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics,2014. CA Cancer J Clin 2014; 64(1): 9–29.
2. Rockall AG, Meroni R, Sohaib SA, Reynolds K, Alexander-Sefre F, Shepherd JH, Jacobs I, Reznek RH. Evaluation of endometrial carcinoma on magnetic resonance imaging. Int.J.Gynecol. Cancer. 2007; 17 (1): 188 – 96.
3. Atalay F, Çetinkaya K, Bacinoglu A. Is the 2009 FIGO staging system really valuable for stage I endometrial cancer? Eur J Gynecol Oncol 2013. 34:556-8.
4. Larson DM, Connor GP, Broste SK, Krawisz BR, Johnson KK. Prognostic significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer. Obstet Gynecol. 1996; 88 (3): 394 – 8
5. Görker S, Harma M, Harma Mİ. Endometrial Cancer General Perspectives, Epidemiology. Current Obstetrics and Gynecology Reports. 2019: 1-3.
6. Patel S, Liyanage SH, Sadhev A, et al. Imaging of endometrial and cervical cancer. Insights Imaging 2010, 1:309-28.
7. Funda ATALAY, Kadir ÇETİNKAYA. Myometrial Invasion In Endometrial Cancer Patients: Can Magnetic Resonance Imaging Predict The Myometrial Invasion Before Surgery? The Journal of Gynecology - Obstetrics and Neonatology. 2016;13(2): 55-7
8. John L. Currie, Malignant Tumors of the Uterine Corpus in, John D. Thompson, John A. Rock, Te Linde's Operative Gynecology, Seventh Edition, J.B. Lippincott Company, 1992;1263
9. Koyama T, Tamai K, Togashi K. Staging of carcinoma of the uterine cervix and endometrium. Eur Radiol, 2007, 17: 2009-19
10. Hricak H, Stern JL, Fisher MR, et al. Endometrial carcinoma staging by MR imaging. Radiology 1987, 162:297-305.
11. Whittaker CS, Coady A, Culver L, Rustin G, Padwick M, Padhani AR. Diffusion weighted MR imaging of female pelvic tumors: a pictorial review. Radiographics. 2009;29(3):759–74. discussion 774-7.
12. Shen SH, Chiou YY, Wang JH, Yen MS, Lee RC, Lai CR, Chang CY. Diffusion-weighted single-shot echo-planar imaging with parallel technique in assessment of endometrial cancer. AJR Am J Roentgenol. 2008; 190:481-88.
13. Wang J, Yu T, Bai R, Sun H, Zhao X, Li Y. The value of the apparent Diffusion Coefficient in differentiating stage 1A endometrial carcinoma from normal endometrium and

- benign diseases of the endometrium: Initial study at 3-T Mag. Resonance Scanner. *J Comput Assist Tomog* 2010; 34:332-37.
14. Inada Y, Matsuki M, Nakai G, Tatsugami F, Tanikake M, Narabayashi I, Yamada T, Tsuji M. Body diffusion-weighted MR imaging of uterine endometrial cancer: is it helpful in the detection of cancer in nonenhanced MR imaging? *Eur J Radiol* 2009; 70:122-27.
 15. Lin G, Ng KK, Chang CJ, Wang JJ, Ho KC, Yen TC, Wu TI, Wang CC, Chen YR, Huang YT, Ng SH, Jung SM, Chang TC, Lai CH. Myometrial invasion in endometrial cancer: diagnostic accuracy of diffusion-weighted 3.0-T MR imaging—initial experience. *Radiology*. 2009; 250(3): 784–92.
 16. Rechichi G, Galimberti S, Signorelli M, Perego P, Valsecchi MG, Sironi S. Myometrial invasion in endometrial cancer: diagnostic performance of diffusion-weighted MR imaging at 1.5 T. *Eur Radiol* 2010;20:754-762.
 17. Creasman W.: Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: pp. 109
 18. Colagrande S, Pallotta S, Vanzulli A, Napolitano M, Villari N. The diffusion parameter in magnetic resonance: physics, techniques, and semeiotics. *La Radiologia Medica*. 2005;109 (1–2):1–16.
 19. Rechichi G, Galimberti S, Signorelli M, Franzesi CT, Perego P, Valsecchi MG, Sironi S. Endometrial cancer: correlation of apparent diffusion coefficient. with tumor grade, depth of myometrial invasion, and presence of lymph node metastases *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(1):256–62.
 20. Brown H. K, Stoll B. S, Nicosia S. V, et al: Uterine junctional zone: Corelation between histologic findings and MR imaging. *Radiology* 179:409-413,1991
 21. Deng L, Wang QP, Yan R, Duan XY, Bai L, Yu N, Guo YM, Yang QX. The utility of measuring the apparent diffusion coefficient for peritumoral zone in assessing infiltration depth of endometrial cancer. *Cancer Imaging* 2018;18(1):23.
 22. Tamai K, Koyama T, Saga T, Umeoka S, Mikami Y, Fujii S, Togashi K. Diffusion-weighted MR imaging of uterine endometrial cancer. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26:682-7.
 23. Kishimoto K, Tajima S, Maeda I, Takagi M, Ueno T, Suzuki N, Nakajima Y. Endometrial cancer: correlation of apparent diffusion coefficient (ADC) with tumor cellularity and tumor grade. *Acta Radiol* 2016;57(8):1021-8.
 24. Woo S, Cho JY, Kim SY, Kim SH. Histogram analysis of apparent diffusion coefficient map of diffusion-weighted MRI in endometrial cancer: a preliminary correlation study with histological grade. *Acta Radiol* 2014;55(10):1270-7.

Acil Servise Başvuran İntihar Olgularının Klinik ve Sosyodemografik Özelliklerinin İncelenmesi**Investigation of Clinical and Socio-demographic Characteristics of Suicide Cases Admitted to Emergency Department**Hüseyin Acar¹, Kadriye Acar¹, Adnan Yamaoğlu¹, Mehmet Erdem², Fatih Esat Topal¹¹İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir - Türkiye²Mustafa Kemal Üniversitesi Halk Sağlığı, Hatay - Türkiye**Öz**

AMAÇ: İntihar, önlenabilir bir ölüm nedenidir. İntiharın önlenmesi için vaka verilerinin iyi analizi esastır. Bu çalışmanın amacı acil servise başvuran intihar olgularının klinik ve sosyodemografik özelliklerinin incelenmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Bu çalışma geriye dönük olarak gerçekleştirilmiş tanımlayıcı bir çalışmadır. "Bir kamu hastanesi acil servisine 1 Ocak 2015 - 31 Ekim 2018 tarihleri arasında, intihar veya intihar girişimi nedeniyle başvuran hastaların dosyaları, intihar formları ve elektronik kayıtları analiz edilmiştir.

BULGULAR: Uygun kayıtlara sahip 168 vakanın 92 si analiz edildi. İntihar vakalarının % 65.2'sini kadınlar oluştururken, % 69.6'sı 15-29 yaş aralığında ve % 40'ı öğrenci idi. En yaygın intihar yöntemi ilaç-toksik madde alımı (% 84.8) ve en yaygın intihar nedenleri aile sorunları (% 26.1) ve akıl hastalıkları (% 16.3) idi. Vakaların % 89.1'inde daha önce hiç bir intihar girişimi öyküsü yoktu, % 13'ünde önceki altı ay içinde psikiyatrik hastalık nedeniyle ilaç kullanım öyküsü vardı.

SONUÇ: Vakaların detaylı analizi intiharın önlenmesinde ilk adımı oluşturmaktadır. Bu nedenle, hastanelerin elektronik veri tabanlarından ve hasta kayıtlarından elde edilen verilerin kalitesinin artırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: intihar girişimi, intihar, acil servis

Abstract

OBJECTIVE: Suicide is a preventable cause of death. Good analysis of case data is essential for the prevention of suicide. The aim of this study is to investigate the clinical and socio-demographic characteristics of suicide cases admitted to emergency department.

MATERIALS and METHODS: This is a descriptive study performed retrospectively. The files, suicide forms and electronic records of patients who admitted to a public hospital emergency department between 1 January 2015 and 31 October 2018 due to suicide or attempted suicide were analyzed.

RESULTS: Ninety-two of the 168 cases with appropriate records were analyzed. Women represented 65.2% of the suicide cases, 69.6% were aged 15-29, and 40% were students. The most common method of suicide was drug-toxic substance use (84.8%), and the most common reasons for suicide were family problems (26.1%) and mental illnesses (16.3%). No previous history of attempted suicide was present in 89.1% of cases, while 13% had a history of medication use due to psychiatric disease within the previous six months.

CONCLUSION: Detailed analysis of cases must constitute the first step in suicide prevention. The quality of data obtained from hospitals' electronic databases and patient records therefore needs to be increased.

Keywords: Attempted suicide, suicide, emergency department

INTRODUCTION

Suicide is defined as violence inflicted by individuals upon themselves for the purpose of ending their lives actually resulting in death. If this violence does not result in death, this is known as attempted suicide (1). Suicide is one of the important causes of mortality worldwide (2). According to the World Health Organization (WHO), more than 800,000 suicide-related

deaths occur every year, and there are many more cases of attempted suicide. The seriousness of the situation is more apparent when one considers that a suicide-related death takes place every 40 second somewhere in the world (3). According to figures for 2013, 41,149 individuals lost their lives due to suicide in the USA alone, while 494,169 presented to emergency departments (ED) due to self-harm (1). According to Turkish Statistical Institute (TSI) figures for

2015, the crude domestic suicide rate was 4.11 in 100,000, and 3211 cases ended in death (4).

Although there has been an increase in activities aimed at suicide prevention and early treatment in recent years, suicide-related deaths and disablement, and associated workforce losses and the burden imposed on national economies show that suicide is still a major public health problem. The 66th World Health Assembly held in May 2013 adopted the first WHO Mental Health Action Plan for the purpose of suicide prevention. The aim under this plan was to reduce the suicide rate by 10% by 2020 (3).

As stated in the Mental Health Action Plan, data obtained from analyzing the prevalence of cases of suicide and attempted suicide in a community, their demographic characteristics and the methods employed play an important role in the evaluation of suicide cases and the development of prevention strategies (3). ED is generally the first and only place of presentation for cases of attempted suicide (5). These departments are therefore of great importance in the identification, prevention and treatment of suicide cases. The purpose of this study was to investigate the clinical characteristics and socio-demographic characteristics of suicide cases admitted to ED.

MATERIALS and METHODS

Study Design

This is a descriptive study performed retrospectively.

Study Setting

This study was conducted in the ED of a public hospital with an annual census of 78,000 patients. The records of patients presenting due to suicide and attempted suicide between 1 January 2015, and 31 October 2018, were subjected to analysis.

Data Collection

Cases with diagnoses of self-harm on the hospital's electronic record system were scanned, and since these patients' medical data were not recorded on the system, their archived patient charts were examined. However, only the treatments administered to these patients were written on the charts, and no data obtained were of sufficient quality. Finally, we examined the suicide records completed by the emergency physician and archived by the hospital's statistical unit, and inclusion in the study of these cases was based upon these. The data obtained were transferred onto previously prepared data collection form.

Patient selection

Patients aged 18 or over were included in the study. Patients with missing data were excluded.

Statistical Analysis

The data obtained were analyzed using SPSS for Windows version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) software. Frequency distributions were employed for categorical variables. Any value of p below 0.05 was regarded as statistically significant.

Primary Outcome

The socio-demographic characteristics, reasons for suicide, methods employed and other factors potentially associated with suicide in patients presenting to the ED due to suicide or attempted suicide.

RESULTS

One hundred sixty-eight patients aged 18 or over presented to our ED due to suicide or attempted suicide between 1 January 2015, and 31 October, 2018.

Fifty-one patients scanned with a diagnosis of self-harm on the electronic record system were excluded since no suicide reports were available, and 25 were excluded to missing data on the

suicide forms, and the study was completed with 92 patients. The mean age of the cases was 28.15 ± 12.54 years (min: 14, max: 71). In terms of age, 64 (69.6%) of cases were 15-29, 19 (20.7%) were 30-44, 5 (5.4%) were 45-59, and 4 (4.3%) were 60 or over. Mean ages were 26.97 ± 13.69 among women and 30.38 ± 9.85 among men. The socio-demographic data are presented in the Table 1. Suicide events were most common between 16:00 and 20:00 (28.3%), followed by 20:00-24:00 (22.8%), and 00:00- 04:00 (19.6%). Generally, the majority of cases occurred after sundown, in the hours of darkness. In terms of methods, 78 (84.8%) of subjects committed suicide by means of drug-toxic substance consumption, 5 (5.4%) by stabbing, 3 (3.3%) by hanging, 2 (2.2%) by using firearms, 2 (2.2%) by jumping from heights, and 2 (2.2%) by inhaling propane gas (Figure 1). The analysis of reasons for suicide was presented in Table 2, and analysis of reasons for suicide by occupations was presented in Table 3. No previous history of attempted suicide was determined in 80 (89.1%) of cases, while 7 (7.6%) subjects had attempted suicide at least once before, and 3 (3.3%) had made at least 2 previous attempts. A family history of suicide was present in only 2 cases. Twelve cases (13%) had a history of medication use due to psychiatric disease within the previous six months. Suicide attempts were planned beforehand by 21.7% of cases. Attempts by 3 patients presenting due to attempted suicide ended in death. These 3 patients were all male. Two committed suicide by means of firearms, and one by hanging. Cardiopulmonary resuscitation was applied to all 3. One of the 3 had a previous history of psychiatric disease and medication use. In terms of treatment administered to patients presenting to our ED, 75 (81.5%) received various treatments including medication, dressings, and splint suture, while 17 (18.5%) received no treatment and were merely kept under observation.

Figure 1. Percentage of Suicide Methods

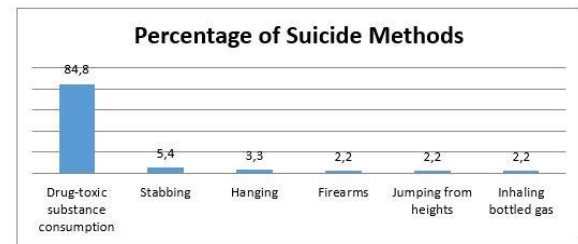


Figure 1: Form of suicide percentages

Table 1: Distribution of cases in terms of the frequencies of various socio-demographic characteristics

	Number (n)	Percentage (%)
Sex		
Female	60	34.8
Male	32	65.2
Marital Status		
Single	50	54.3
Married	37	40.2
Separated-Widowed	5	4.4
Education		
University Graduate	36	39.1
High School Graduate	28	30.4
Primary School Graduate	19	20.7
Literate after Attending a Course	6	6.5
Illiterate	3	3.3
Employment Status		
Student	37	40.2
Working	22	23.9
Housewife	21	22.8
Unemployed	12	13.0

Table 2: Reasons for Suicide

Reason for Suicide	Number (n)	Percentage (%)
Family Problems	24	26.1
Mental Illness	15	16.3
Problem with the Opposite Sex	11	12.0
Interpersonal Conflict	8	8.7
Financial Problems	7	7.6
Loneliness	5	5.4
School-Related Problems	4	4.3
Chronic Diseases	4	4.3
Unknown	4	4.3
Exam Anxiety	3	3.3
Developmental Disabilities	3	3.3
Work-Related Problems	2	2.2
Alcohol and Substance Addiction	1	1.1
Bereavement	1	1.1
Total	92	100.0

Table 3: Reasons for suicide among students and housewives

Occupation	Reason for Suicide	Number (n)	Percentage(%)	
Students	Family Problems	9	23.7	
	Problems with the Opposite Sex	9	23.7	
	Interpersonal Conflict	5	13.2	
	Mental Illness	5	13.2	
	School-Related Problems	4	10.5	
	Development Period Problems	3	7.9	
	Exam Anxiety	2	5.3	
	Loneliness	1	2.6	
	Total	38	100.0	
	Housewives	Family Problems	6	28.6
		Mental Illness	5	23.8
Unknown		2	9.5	
Chronic Diseases		2	9.5	
Alcohol and Substance Addiction		1	4.8	
Financial Problems		2	9.5	
Interpersonal Conflict		1	4.8	
Domestic Violence		1	4.8	
Bereavement		1	4.8	
Total		21	100.0	

DISCUSSION

The great majority of cases of suicide, regarded as a preventable cause of mortality, occur in low- and moderate-income countries. This has been attributed to insufficient awareness in these countries for preventing suicide and treating it in time, and also to the fact that inadequate resources are set aside for both the prevention of suicide and for early and effective intervention (3). Yet health care systems play an important role in the prevention of suicides (6). Since suicide is a sensitive issue, and even an illegal action in some countries, it is known that very few cases are recorded, and that since record systems are inadequate and erratic, particularly in low and moderate income countries, the available data do not reflect the true facts (3). Considering that these individuals will present to ED, such departments are of critical importance in terms of preventing and identifying suicide (6). In addition, since work aimed at preventing suicide will rely on the data record systems, data for presentations due to suicide, particularly in ED, need to be completed with particular care. According to WHO figures for 2012, Turkey was classified among those countries with narrow-ranging and insufficient suicide records (3). This study reveals that the electronic database records in our hospital are inadequate, that data of 76 cases in the electronic records are inconsistent with the attempted suicide forms, that 25 of the cases are recorded with different diagnoses instead of suicide in the electronic record system, and that 51 of the attempted suicide cases don't have any suicide form recorded.

Suicide is more common among women (2, 7). Previous studies from Turkey have also shown greater rates of suicide among women (8, 9, 10). The WHO reports that the suicide-related death rate in wealthy countries is three times higher among women, but that this decreases to 1.5-fold higher in low and moderate income countries, and that 50% of violent death among

men worldwide and 71% of those among women are due to suicide (3). Women represented the majority of suicide cases (65.2%) in the present study, while all the deaths related suicide were male.

Suicide is one of the most common causes of death, particularly among young people (1, 2, 7, 11). This has been attributed to young people being more defenseless in the face of stress-creating situations (11). The WHO states that suicide is the second most common cause of death worldwide in the 15-29 age group (3). TSI figures for 2015 also show a greater disposition to suicide among young people (4). In agreement with the previous literature, 69.6% of the suicide cases in our study involved individuals aged 15-29, and 20.7% involved individuals aged 30-44, while the remainder were aged 45 or over.

Low education levels are a known risk factor for suicide (12). According to TSI data, suicide rates decrease as education levels rise (4). In the present study, and in complete contrast to the previous literature, the prevalence of suicide increased in line with education levels, attempted suicide was most common among university and high school graduates, and suicide rates decreased in line with education level. We think that due to the high level of education of the population in the provincial center served by our hospital, and the fact that many people with low education levels generally living in rural areas and villages did not present to the hospital in which the study was conducted, may have resulted in a higher prevalence of suicide among educated individuals.

Various factors such as anxiety, functional insufficiency, family history, and depressive symptoms can lead to suicide attempts (12). According to Atli et al., family problems are the most common cause of attempted suicides (9). Atay et al. reported that major depressive disorder and diffuse anxiety disorder increase the risk of suicide. In addition, panic disorder and

specific phobia are associated with increased death ideation (13). Family problems (26.1%) and mental illnesses (16.3%) were the two most common causes of suicide in the present study. When reasons for suicide were classified in terms of occupational groups, the majority of cases were observed to consist of students (40%) attempting suicide due to family problems or problems with the opposite sex, followed by housewives attempting suicide due to family problems and mental illnesses.

Studies from Turkey have reported that suicides generally occur at 16:00-24:00 (9, 14, 15). The majority of cases in the present study were concentrated between 16:00 and 04:00. During the daytime, individuals have factors such as work and school to keep their minds and bodies engaged and to keep feelings of loneliness at bay. The fact that cases of suicide are concentrated after 16:00 both in the previous literature and in the present study may be attributed to individuals being capable of being alone after the above factors have been removed in the evening hours and to their subsequently being able to concentrate on negative thoughts. .

The most common methods of committing suicide are intoxication, hanging and firearms (2, 3). Halder and Mahato reported that intoxications or drug overdoses were the most common methods used to commit suicide, followed by hanging and drowning (11). Studies from Turkey have shown that 91.4% of suicide cases involve consumption of drugs or toxic substances, and that individuals who actually die as a result of suicide either hang themselves or employ firearms (7, 8). We determined that 84.8% of the cases in this study attempted suicide by means of consuming drugs or toxic agents, while the remainder employed methods such as sharp objects, firearms, jumping from heights, hanging, and inhaling propane gas. Two of the cases that actually resulted in death involved firearms, and the other case involved hanging. In the light of these results, we think that drug

misuse is one of the most serious problems, and that probable factors such as unprescribed medication sales and lack of family awareness need to be investigated and preventive measures adopted.

Previous attempted suicide, depression or other mental diseases, alcohol or substance use, a history of violence or suicide in the family, physical disease, and loneliness are regarded as risk factors for suicide (1). The most important risk factor in the general population is a previous history of attempted suicide (3). Halder and Mahato reported that the majority of cases of attempted suicide were not planned beforehand, and that 83% involved sudden, impulsive emotions (11). In the present study, 7.6% of cases had attempted suicide once previously and 3.3% twice before, while 13% had received a psychiatric diagnosis and had a history of medication use within the previous six months, and 21.7% had planned their attempted suicides beforehand. It is seen that these results are consistent with the literature.

Attempted suicide can result in severe injuries, fractures, brain damage or organ failure (1). In terms of treatments administered to cases presenting to the ED, 81.5% received various forms of treatment, while none was applied in 18.5% of cases. Considering that all these cases of suicide were preventable, activities aimed at preventing suicide will not only reduce health care costs, but will also lower the workload in ED.

Study Limitations

There are a number of limitations to our study. The first is the low patient number, which is due to the low population in the province in which the study was performed and the fact that a large proportion of patients initially presented to hospitals in neighboring provinces. The results may not therefore exactly reflect the cases in the province. Another limitation is the absence of data before 2015 in the hospital medical record system and the inadequacy of the records kept.

The other limitation is the retrospective nature of this study. We believe prospective studies with more sample sizes are required.

As a conclusion it is clear that since the most common method for suicide is medication abuse, it is important that unnecessary medication use and unprescribed medicine sale must be prevented. If suicide is to be prevented, the causes and prevalence of suicide must be identified as a priority, risk factors must be determined, and the relation with psychiatric diseases and societal problems must be determined. Data obtained in this manner will provide answers to questions such as the exact nature of the problem, the causes, and what needs to be done to rectify the problem. Unfortunately, however, the fact that the requisite importance is not attached to data recording in hospitals represents a major obstacle to the development of a new approach to suicide prevention. Health workers, and particularly psychiatrists and ED physicians, have a major responsibility in this context.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

REFERENCES

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Understanding Suicide. www.cdc.gov/violenceprevention/pdf/suicide_factsheet-a.pdf (Accessed Feb2016).
2. Jordans MJ, Kaufman A, Brenman NF, Adhikari RP, Luitel NP, Tol WA et al. Suicide in South Asia: a scoping review. *BMC Psychiatry* 2014; 14:358.
3. World Health Organisation (WHO). Preventing suicide: A global imperative. www.who.int/mental_health/suicide-prevention/world_report_2014/en/ (Accessed Feb 2016).
4. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). İntihar İstatistikleri, 2015. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=21516> (Accessed Feb 2016).
5. Kawashima Y, Yonemoto N, Inagaki M, Yamada M. Prevalence of suicide attempters in emergency departments in Japan: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*

- 2014; 163:33-9.
6. Kvaran RB, Gunnarsdottir OS, Kristbjornsdottir A, Valdimarsdottir UA, Rafnsson V. Number of visits to the emergency department and risk of suicide: a population-based case-control study. *BMC Public Health* 2015; 15:227.
 7. Deniz İ, Günindiersöz A, İldeş N, Türkarlan N. 1995 - 2000 Yılları Resmi Kayıtlarından Batman'da Gerçekleşen İntihar ve İntihar Girişimleri Üzerine Bir İnceleme. *Aile ve Toplum Eğitim ve Araştırma Dergisi* 2001; 4: 27-48.
 8. Keten HS, Hakkoymaz H, Aslan Ü, Bahar Ş, Keten A, Sucaklı MH. Acil Servise İntihar Girişimi Nedeniyle Başvuran Olguların İncelenmesi. *Çağdaş Tıp Dergisi* 2015; 5: 102-5.
 9. Atlı A, Uysal C, Kaya MC, Bulut M, Güneş M, Karabab İF et al. Acil Ünitesine İntihar Girişimi Nedeniyle Başvuran Olguların Değerlendirilmesi: Şanlıurfa Örnekleme. *J Mood Dis* 2014; 4:110-4.
 10. Söğüt Ö, Sayhan MB, Gökdemir MT, Kaya H, Al B, Orak M. Türkiye'nin Güneydoğusunda, Şanlıurfa ve-Çevresinde Özyıkım Girişimlerinin Değerlendirilmesi. *JAEM* 2011;10: 8-13.
 11. Halder S, Mahato AK. Socio-demographic and Clinical Characteristics of Patients who Attempt Suicide: A Hospital-based Study from Eastern India. *East Asian Arch Psychiatry* 2016; 26: 98-103.
 12. Atay İM, Eren İ, Gündoğar D. Isparta İl Merkezinde İntihar Girişimi, Ölüm Düşünceleri Yaygınlığı ve Risk Faktörleri. *Türk Psik Der* 2012;23:89-98.
 13. Antypa N, Souery D, Tomasini M, Albani D, Fusco F, Mendlewicz J. Clinical and genetic factors associated with suicide in mood disorder patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016; 266:181-93.
 14. Şevik AE, Özcan H, Uysal E. İntihar Girişimlerinin İncelenmesi: Risk Faktörleri ve Takip. *Klinik Psikiyatri* 2012; 15:218-25.
 15. Şenol V, Ünalın D, Avşaroğulları L, İkizceli İ. İntihar girişiminedeniyle Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Anabilim Dalı'naBaşvuran olguların incelenmesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005; 6:19-29.

Romatizmal Mitral Darlığı Olan Hastalarda Wilkins Ekokardiyografik Skor ve Nötrofil Lenfosit Oranı Arasındaki İlişki**Relationship Between Wilkins Echocardiographic Score and Neutrophil to Lymphocyte Ratio In Patients with Rheumatic Mitral Stenosis**Zehra Erkal^{ID}, Nermin Bayar^{ID}

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Öz

AMAÇ: Romatizmal mitral darlığı (RMS) olan hastalarda Wilkins ekokardiyografik skoru (WS) perkütan mitral balon valvuloplastiye (PMBV) uygunluğu değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaktadır. WS 11'den yüksek olanlar PMBV için uygun kabul edilmemektedir. Daha önceki çalışmalarda RMS' un ilerlemesinde inflamasyonun rolü gösterilmiştir. Bu çalışmada inflamasyonun göstergelerinden olan nötrofil/lenfosit oranının (NLR) yüksek WS' nu göstermedeki rolü araştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Bu retrospektif çalışmaya orta-ciddi RMS olan hastalar alındı. Hastaların transtoraksik ve transözefageal ekokardiyografik görüntüleri incelendi. Hastalar WS' na göre iki gruba ayrıldı; grup 1'de WS≤ 11 olanlar, grup 2'de WS>11 olanlar. Grupların ekokardiyografik ve hematolojik parametreleri karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya 93'ü kadın (%80) 115 hasta alındı. Grup 1'de 72 hasta (ortalama yaş 43.7±12.0) ve grup 2'de 43 hasta (ortalama yaş 52.7±11.3) vardı. Grup 1'de ortalama WS 7.4±2.0 iken grup 2'de 12.4±0.7 idi. NLR değeri grup 2'de grup 1'den anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla 3.8±0.5 ve 2.6±0.9, p<0.001). NLR için 3.09 sınır değeri yüksek WS' nu göstermede %100 duyarlılık ve %78 özgüllüğe sahip bulundu.

SONUÇ: RMS' lu hastalarda NLR değeri WS>11 olması ile bağımsız ilişkilidir.

Abstract

OBJECTIVE: Wilkins echocardiography score (WS) is commonly used for patients with rheumatic mitral stenosis (RMS) to evaluate their eligibility for percutaneous mitral balloon valvuloplasty (PMBV) treatment. Patients with WS of higher than 11 are not eligible for PMBV treatment. Previous studies demonstrated that inflammation might play a role in RMS progression. The purpose of this study was to investigate the role of neutrophil/lymphocyte ratio (N/L ratio), which is an indicator of inflammation in predicting high WS.

MATERIALS and METHODS: In this retrospective study, we investigated 115 patients (93 females, 22 males) with moderate to severe RMS. Transthoracic and transesophageal echocardiography reports were analysed. Patients were divided into two groups according to their Wilkins scores. Patients with a WS ≤ 11 were included in Group 1 and those with a WS >11 were included in Group 2. The echocardiographic and haematological parameters of the groups were compared.

RESULTS: Group 1 consisted of 72 patients (mean age 43.7±12.0) and group 2 consisted of 43 patients (mean age 52.7±11.3). In Group 1, the mean WS was 7.4±2.0 while it was 12.4±0.7 in Group 2. The N/L ratio was 3.8±0.5 in Group 2 and it was significantly higher than that of Group 1, which was 2.6±0.9 (p<0.001). The N/L ratio cut-off point was 3.09 with a sensitivity of 100% and specificity of 78% in predicting RMS patients with high WS.

CONCLUSION: The N/L ratio was independently associated with WS>11 in patients with RMS.

Anahtar Kelimeler: Biyometrik parametreler, Cerrahi süresi, Fakoemülsifikasyon, Nükleer Skleroz, Ultrason süresi

Keywords: Biometric parameters, Nuclear sclerosis, Phacoemulsification, Surgery time, Ultrasound time

INTRODUCTION

Rheumatic mitral stenosis (RMS) is a late sequela of acute rheumatic fever [1]. Mitral valve is the most commonly affected part of the heart in rheumatic heart disease. It is widely accepted that molecular mimicry between the antigens of

mitral valve and streptococcus M protein induces autoimmunity and inflammation, which leads to progressive deformation [2]. Studies demonstrate that high-sensitive C-reactive protein (hsCRP) and interleukin-1β (IL-1 β) levels and systemic inflammatory activity markers are higher in these patients compared to normal

population. Moreover, levels of these inflammatory markers decrease after percutaneous mitral balloon valvuloplasty (PMBV) treatment while the level of hsCRP is correlated with the severity of disease [3, 4].

Neutrophil to lymphocyte ratio (N/L ratio) is a marker of subclinic inflammation, various studies have demonstrated the correlation between N/L ratio and many diseases such as inflammatory disease, cardiovascular disease, cancer and type 2 diabetes 5-6)

Percutaneous mitral balloon valvuloplasty is commonly performed in patients with RMS who have suitable valvular morphology. Wilkins echocardiographic score (WS) is a common method to select the patients eligible for PMBV treatment (7) Studies have shown that patients with WS<8 benefit more from PMBV treatment. However, higher success rates can be obtained at an early stage in patients with scores higher than 11, but surgical treatment is recommended for these patients as the long-term cardiovascular mortality risk increases gradually [8, 9].

In this study, in addition to clinical and echocardiographic parameters, we aimed at investigating the efficacy of N/L ratio, which is a systemic inflammatory marker in selecting patients who are not eligible for PMBV treatment due to their high WS scores.

MATERIALS and METHODS

In this retrospective study, we investigated 115 patients (93 females (80.9%); 22 males (19.1%)) (with moderate-severe RMS (mitral valve area $\leq 1.5\text{cm}^2$) who underwent PMBV between 2011 and 2016 in our clinic. The study was approved by the local ethics committee. All experiments were conducted following the criteria of Declaration of Helsinki. Clinical features, laboratory parameters and echocardiograms of the patients were retrieved from the patient files. All patients gave their written informed consent prior to the study. Transthoracic

echocardiography (TTE) and transesophageal echocardiography (TEE) records were reviewed.

The exclusion criteria were left atrial thrombus formation, moderate or severe mitral regurgitation, other moderate or severe valvular diseases, history of malignancy, renal/liver failure, previous history of any inflammatory disease, current therapy with corticosteroids or anticoagulant agents, connective tissue disease, thyroid disease, history of coronary artery disease, other haematological diseases and acute infectious diseases. The past medical histories of the patients were recorded from patient anamnesis form.

The results of the blood tests performed in the past month were examined. Complete blood count (CBC) including white blood cell (WBC), neutrophil and lymphocyte counts was measured using an automated CBC device (Abbott Cell Dyn, IL, USA). The N/L ratio was calculated using the data obtained from the CBC results.

Transthoracic echocardiography and TEE records of the patients were analysed (EPIQ 7 Cardiac Ultrasound, Philips, Amsterdam, Netherlands). All echocardiographic findings were carefully evaluated by two independent cardiologists. All measurements were performed according to the recommendations of the American Society of Echocardiography [8]. An average of 3 to 7 measurements were performed for each patient with sinus rhythm and atrial fibrillation, respectively. Routine echocardiographic findings were recorded. Left atrial diameter and left ventricular end-systolic and end-diastolic diameters were measured in the parasternal long axis view by M-mode echocardiography. Ejection fraction was measured by modified Simpson's rule. Mitral valve area was calculated by planimetric method in the parasternal short axis. The WS was calculated through morphological evaluation of the mitral valve with TEE. To estimate the WS, scores from 0 to 4 were given

according to leaflet mobility, leaflet thickening, calcification and the severity of subvalvular thickening [5]. Based on the Wilkins scores, the patients were divided into two groups: Group 1 consisted of 72 patients (mean age 43.7 ± 12.0) with $WS \leq 11$ and Group 2 consisted of 43 patients (mean age 52.7 ± 11.3) with $WS > 11$.

Statistical analysis

The data was analysed with the SPSS software version 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The continuous variables were expressed as mean \pm SD, while the categorical variables were expressed as percentage. The χ^2 test and Fisher's exact test were used to compare the categorical variables. The Kolmogorov-Smirnov test was performed to assess the distribution of the continuous variables. Student's t-test was used for those variables with normal distribution and the values were presented as mean \pm SD. The continuous variables without normal distribution were analysed using Mann-Whitney U test and the resulting values were presented as median (50th) values and interquartile ranges (25th and 75th). The odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated. Receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to determine the optimum cut-off levels of the N/L ratio in association with high WS. A two-tailed p-value of < 0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

A total of 115 patients with moderate to severe RMS were included in the study. The baseline characteristics of the patients are given in Table 1. There was no significant difference between the two groups in terms of hypertension, hyperlipidemia and gender. No difference was found between the groups in terms of permanent atrial fibrillation ($p=0.179$).

The CBC parameters are given in Table 2. No significant difference was found in the white blood cell count and the haemoglobin levels

between the groups. However, neutrophil levels (5.0 ± 1.3 vs 6.6 ± 1.4 , $p < 0.001$) were significantly higher in Group 2, and lymphocyte levels (2.1 ± 1.1 vs 1.7 ± 0.5) were significantly higher in the Group 1 ($p=0.02$). The N/L ratio (2.6 ± 0.9 vs 3.8 ± 0.5 , $p < 0.001$) and platelet count (220.7 ± 67.0 vs 254.2 ± 50.2 $p=0.004$) were significantly higher in Group 2. ROC curve analysis revealed an N/L ratio > 3.09 , which had a sensitivity of 100% and specificity of 78% in predicting RMS patients with high WS (area under the curve 0.923, $p < 0.001$) (Figures 1 and 2).

Among the echocardiographic parameters; left ventricular ejection fraction, left ventricular end-diastolic diameter, left ventricular end-systolic diameter, planimetric mitral valve area, transmitral mean and peak gradient and systolic pulmonary artery pressure were not significantly different between two groups. The mean WS in Group 1 was 7.4 ± 2.0 while it was 12.4 ± 0.7 in Group 2. However, left atrial diameter was significantly greater in Group 2 (48.0 ± 2.1 vs 45.0 ± 2.4 , $p < 0.001$) (Table 3).

Factors leading to a high WS were evaluated with univariate and multivariate logistic regression analysis (Table 4). Univariate analysis for high WS demonstrated significant differences in age, N/L ratio, left atrial diameter, platelet count and diabetes mellitus. Multivariate analysis showed that left atrial diameter was an independent predictor of $WS > 11$ (OR=1.625; 95% CI:1.197 – 2.204, $p=0.002$) and N/L ratio was an independent predictor of $WS > 11$ (OR=13.545; 95% CI:4.144-44.272, $p < 0.001$). We found that WS and N/L ratio were highly and significantly positively correlated ($r=0.866$; $p < 0.001$).

DISCUSSION

In this study, we demonstrated that the N/L ratio, which is a marker of inflammatory status, was statistically and independently associated with RMS in patients with $WS > 11$. An N/L ratio > 3.09 on admission had a sensitivity of 100% and specificity of 78% in predicting $WS > 11$ in patients

with RMS according to the ROC curve analysis.

Rheumatic mitral stenosis is still an important public health problem in developing countries. Mitral valve is the most commonly affected valve in rheumatic heart disease [11]. Although its pathophysiology is not understood well, it is well known that inflammation and autoimmunity are important factors in its pathogenesis. The antigenic similarity between streptococcal M5 protein and cardiac myosin leads to inappropriate cross-reaction in patients with RMS [2, 12]. The main reason of valvular damage in RMS patients is inflammatory response while pathological examination of the excised valvular tissues has revealed infiltration of T cells specific for streptococcal M protein [13]. Despite the lack of infectious agents; inflammation persists and valvular destruction continues during the chronic phase of the disease [2]. As a result, it leads to thickening of mitral valve leaflets, commissural fusion, shortening of chordae and mitral stenosis [14]. Furthermore, it has been shown that RMS patients with calcification have lower levels of fetuin-A, which is an inhibitor of ectopic calcification, in comparison to the normal population [15].

Since PMBV is a less invasive method, it is highly preferred in patients with RMS who have an appropriate valvular morphology. WS is the most widely used parameter to evaluate valvular morphology. In this scoring system; leaflet mobility, leaflet thickening, valvular calcification and subvalvular disease are given a value from 1 to 4, resulting in a total maximum WS of 16 [7]. Most of the studies reported in the literature included TTE measurements for estimating WS [9]. In this study, however, we evaluated the TEE records for estimating WS, which enabled more accurate evaluation of subvalvular structures. In a similar study conducted by Nunes et al, a newer classification was reported to be superior to WS in estimating long-term outcomes after PMBV treatment. The new classification has been used to assess the planimetric measurement of the

largest and smallest mitral valve areas, asymmetry of commissural thickening and measurement of maximal opening of the leaflets from anulus during diastole [16]. However, planimetric measurements may be harder to perform for RMS patients with prominent calcification.

The WS is an important predictor of early and long-term results of PMBV. Several studies suggest that PMBV treatment provides optimal results in patients with WS scores of lower than 8. Patients with a score from 9 to 11 are in the grey zone with moderate success, whereas surgical treatment is recommended for patients with a score higher than 12 [8, 9]. The inpatient and follow-up mortality rates have been found to be lower in patients with a WS lower than 8 who underwent PMBV treatment [17]. It has also been reported that patients with a WS of 9-11 have better and more favourable outcomes if they are operated with more experienced surgeons. [18]. Even though it is likely to obtain promising short-term results after a successful PMBV procedure in patients with WS>11, long-term cardiovascular risk is higher and surgery should be recommended to such cases [9]. Our study confirmed that N/L ratio could be safely and effectively used in patients with a WS greater than 11, who are considered as ineligible for PMBV treatment.

Rheumatic mitral stenosis patients were found to have higher levels of systemic inflammatory markers, including hsCRP, N/L ratio, and IL-1 β levels compared to the normal population [3, 4, 19, 20]. These findings suggest that there is an ongoing inflammation in RMS patients [21]. The N/L ratio as an indicator of systemic inflammation has been investigated in numerous epidemiologic studies. It has been reported that the N/L ratio is higher in various cardiovascular diseases and it is an adverse prognostic indicator [22-24]. In a recent similar study, patients with RMS and non-stenotic rheumatic heart disease and normal controls were analysed; the NLR value was found

to be higher in the stenotic group and rheumatic heart disease group as compared to the healthy individuals. Similarly, in this study, the N/L ratio > 2.56 had a sensitivity of 75% and specificity of 75% for severe mitral valve stenosis [17]. These results showed that the N/L ratio might be an important parameter to demonstrate the presence of RMS. In another study, hsCRP level, which is another inflammatory marker, was found to be correlated with WS [3]. WS is the most important parameter to decide if PMBV should be performed, which is why these correlations are important. In our study, CRP levels were not associated with WS, but this might be attributed to the low level of sensitivity in our kits. However, WS was found to be independently associated with NLR. Higher levels of WS in patients with NLR higher than 3.09 can be explained by higher level of systemic inflammatory response.

Study Limitations

This was a retrospective study. Another limitation was that it was also a single-centre experience, which included a small number of patients. We did not evaluate the impact of N/L ratio on prognosis. We also did not assess inflammatory markers other than N/L ratio and CRP in this study.

Consequently, neutrophil to lymphocyte ratio, which is an inexpensive, readily available marker of systemic inflammation, it may be useful in predicting the level of WS in patients with RMS. Future studies may further consolidate the importance of N/L ratio in medical treatment and anti-inflammatory treatment in patients with RM.

Statement of Ethics: This research was conducted in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki. The local ethics committee approved the study.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

REFERENCES

1. Goldstein I, Rebeyrotte P, Parlebas J, Halpern B. Isolation from heart valves of glycopeptides which share immunological properties with Streptococcus haemolyticus group A polysaccharides. *Nature*. 1968; 24;219(5156):866-8
2. Guilherme L, Cunha-Neto E, Coelho V, Snitcowsky R, Pomerantzeff PM, Assis RV, Pedra F, Neumann J, Goldberg A, Patarroya ME. Human heart-infiltrating T-cell clones from rheumatic heart disease patients recognize both streptococcal and cardiac proteins. *Circulation*. 1995; 1;92(3):415-20.
3. Alyan O, Metin F, Kacmaz F, Ozdemir O, Maden O, Topaloglu S, Demir AD, Karahan Z, Karadede A, İlkay E. High levels of high sensitivity C-reactive protein predict the progression of chronic rheumatic mitral stenosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2009 ;28(1):63-9.
4. Hasan-Ali H, Mosad E. Changes in platelet, coagulation, and fibrinolytic activities in mitral stenosis after percutaneous mitral valvotomy: Role of hemodynamic changes and systemic inflammation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015; 21(4):339-47.
5. Sahin S, Sarikaya S, Alcelik A, Erdem A, Tasliyurt T, Akyol L, Altunkas F, Aktas GA, Karaman K. Neutrophil to lymphocyte ratio is a useful predictor of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus. *Acta Medica Mediterranea*, 2013; 29; 847-51.
6. Aktas GA, Sit M, Dikbas O, Erkal H, Altinordu R, Erku E, Savli H. Elevated Neutrophil to lymphocyte ratio in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *Rev Assoc Med Bras* 2017; 1065-68.
7. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J* 1988; 60(4):299-308.
8. Paiva M, Correia AS, Lopes R, Gonçalves A, Almeida R, Almeida PB, Frutuoso C, Silva JC, Maciel MJ. Selection of patients for percutaneous balloon mitral valvotomy: is there a definitive limit for the Wilkins score? *Rev Port Cardiol*. 2013; 32(11):873-8.
9. Post JR, Feldman T, Isner J, Herrmann HC. Inoue balloon mitral valvotomy in patients with severe valvular and subvalvular deformity. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25(5):1129-36.
10. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 11;70(2):252-89.

11. Nobuyoshi M, Arita T, Shirai S, Hamasaki N, Yokoi H, Iwabuchi M, Yasumoto H, Nosaka H. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty: a review. *Circulation*. 2009; 3;119(8): e211-9.
12. Cunningham MW. T cell mimicry in inflammatory heart disease. *Mol Immunol*. 2004; 40(14-15):1121-7.
13. Chopra P, Gulwani H. Pathology and pathogenesis of rheumatic heart disease. *Indian J Pathol Microbiol* 2007; 50(4):685-97.
14. Angeles-Valdés J, Uruchurtu Chavarín E. Percutaneous mitral valvuloplasty. *Arch Cardiol Mex*. 2005; 75(3):350-62.
15. Mukhopadhyay S, Pandit BN, Saran RK, Mazumdar K, Yusuf J, Minhas HS, Trehan V, Tyagi S. Systemic and local levels of fetuin-a in calcified mitral valves of rheumatic heart disease. *J Heart Valve Dis*. 2014; 23(1):55-65.
16. Nunes MC1, Tan TC, Elmariah S, do Lago R, Margey R, Cruz-Gonzalez I, Zheng H, Handschumacher MD, Inglessis I, Palacios IF, Weyman AE, Hung J. The echo score revisited: Impact of incorporating commissural morphology and leaflet displacement to the prediction of outcome for patients undergoing percutaneous mitral valvuloplasty. *Circulation*. 2014; 129(8):886-95.
17. Palacios IF, Sanchez PL, Harrell LC, Weyman AE, Block PC. Which patients benefit from percutaneous mitral balloon valvuloplasty? Prevalvuloplasty and postvalvuloplasty variables that predict long-term outcome. *Circulation*. 2002; 105(12):1465-71.
18. Ekinci M, Duygu H, Acet H, Ertas F, Cakir C, Berilgen R, Nazli C, Ergene O. The efficiency and safety of balloon valvuloplasty in patients with mitral stenosis and a high echo score: mid- and short-term clinical and echocardiographic results. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2009; 37(8):531-7.

Vücut Yağsız Kütlesi ile Astım Kontrolü Arasındaki İlişki

The Relationship Between Fat Free Mass and Asthma Control

Aylin Pıhtılı¹, Nuran Gökbülüt², Züleyha Bingöl¹, Feyza Erkan¹

¹Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, İstanbul, Türkiye

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, İstanbul, Türkiye



Öz

AMAÇ: Vücut kompozisyonu KOAH hastaları için önemli bir parametredir. Ancak astım ve obezite arasındaki ilişki tam olarak anlaşılammıştır. Astım şiddetinin vücut yağsız kütlesi (VYK) üzerine etkisi ise araştırılmamıştır. Biz bu çalışmada, VYK ve astım kontrolü arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER : Polikliniğe başvuran stabil astım hastaları değerlendirildi. Hastaların demografik bilgileri kaydedildi ve her hasta astım kontrol testi (AKT) ile değerlendirildi. AKT'ye göre hastalar AKT>19 (kontrol altında) ve AKT ≤19 (kontrol altında olmayan) şeklinde iki gruba ayrıldı. Vücut kompozisyon değerlendirmesi (biyoelektrik impedans analizi kullanarak) yapıldı.

BULGULAR: Çalışmaya 172 astım hastası (K/E: 140/32, yaş: 53.7 ± 12.6 yıl, VKİ: 29.1 ± 5.4 kg/m²) dahil edildi. VYK, kontrol altındaki astım grubunda kontrol altında olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla; 49.8±8.2 karşılık 46.7±4.9 p=0.002). Ortalama VKİ her iki grupta benzerdi (sırasıyla; 28.6±5.6 karşılık 30.2±4.8 p=0.07). Kontrol altında olan ve olmayan astım hastaları arasında obezite (VKİ>30kg/m²) sıklığı açısından farklılık saptanmadı.

SONUÇ: VYK, astım kontrolünü değerlendirmede VKİ ve obezite ile karşılaştırıldığında daha değerli bir bulgu olabilir. Bu nedenle VYK ile astım kontrolü arasındaki ilişkiyi araştıran daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

AnahtarKelimeler: Astım, Astım Kontrol Testi, Yağsız Vücut Kütlesi

Abstract

OBJECTIVE: Body composition is an important parameter for patients with chronic obstructive pulmonary disease whereas the association between asthma and obesity is not fully understood. The impact of disease severity of asthma on fat free mass (FFM) has not been investigated. We aim to investigate the relationship between fat free mass and asthma control

MATERIALA and METHODS: Patients with stable asthma referred to our outpatient clinic were evaluated. Demographics were noted. Asthma control test (ACT) was performed. Patients were divided into two groups according to ACT; ACT >19 (under control) and ACT ≤19 (uncontrolled). Body composition assessment (using bioelectrical impedance analysis) was performed

RESULTS: One hundred- seventy-two patients (F/M: 140/32, age: 53.7±12.6 years, BMI: 29.1±5.4kg/m²) with asthma were included the study. FMM was significantly higher in group under control than uncontrolled group (respectively; 49.8±8.2 vs. 46.7±4.9 p=0.002). Mean BMI was similar in two groups (respectively; 28.6±5.6 vs. 30.2±4.8 p=0.07). There was no difference in the frequency of obesity (BMI>30 kg/m²) between under control and uncontrolled groups.

CONCLUSION: FMM may be a more valuable finding in assessing asthma control than BMI and obesity. Further studies should be performed to better understand the relationship between FFM and asthma control.

Keywords: Asthma, Asthma Control Test, Fat Free Mass

Giriş

Vücut kompozisyonu ve vücut kitle indeksi (VKİ) KOAH ve astım gibi kronik akciğer hastalıklarında önemli bir morbidite ve mortalite göstergesidir (1). Düşük VKİ, erkeklerde KOAH gelişimi için risk faktörüdür(2,3). Malnütrisyon KOAH gelişimi için bağımsız risk faktörüdür.Çünkü malnütrisyon ve kilo kaybı, KOAH hastalarında solunum kas kütlesinin ve kasılma gücünün azalmasına sebep olur. Azalmış VKİ ve yağsız vücut kütlesinin (VYK)

KOAH hastalarında mortalite ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (4,5). Tam tersine, obezite astım gelişimi için risk faktörüdür. Yükselen VKİ' nin erişkin kadınlarda astım için predispozan olduğu gösterilmiştir (6). Obezitenin, akciğer ekspansiyonunu kısıtlaması, gastrointestinal sistemde reflü riskini artırması ve seks hormonları üzerinden astımı tetiklediği düşünülmüştür (7). Ayrıca obez hastalarda, sedanter yaşamın astım riskini arttırdığı

tartışılmaktadır (8). Son birkaç dekada, hareketsiz yaşam tarzının astım oluşumunda önemli bir etken olduğu kanıtlanmıştır (9). VKİ'nin astım kontrolü ile ilişkili olduğu bilinmektedir (10). Artan kilo ve VKİ'nin astım kontrolünü olumsuz etkilediği bilinmekle beraber YVK ile astım arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Astım kontrolü ile YVK ilişkisi ise şu ana kadar araştırılmamıştır. Bu çalışmada, astım kontrolü ile YVK arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Kesitsel olarak dizayn edilen çalışmaya Şubat 2017-Nisan 2017 tarihleri arasında astım polikliniğinden takipli 18-75 yaş arasında stabil astım olguları alındı. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Son üç ay içinde atak tedavisi almış ya da astım tedavisinde değişiklik yapılmış olgular çalışmaya dahil edilmedi. Olguların demografik özellikleri, VKİ, YVK, solunum fonksiyon parametreleri, ek hastalıkları ve sigara alışkanlığı not edildi. Solunum fonksiyon parametreleri olarak zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspiratuvar volüm 1. saniye (FEV1) ve FEV1/FVC oranı ZAN 74N cihazı kullanılarak kaydedildi. Hastaların astım kontrol değerlendirmeleri, astım kontrol testine (AKT) göreyapıldı (11). AKT için; AKT >19 olanlar kontrol altında ve AKT ≤19 kontrol altında olmayan astım olarak değerlendirildi. YVK ölçümü; bioelektrik impedans analizi (Tanita Inc, Tokyo, Japan, Model TBF401 A) ile yapıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 21.0 paket programı (AIMS, İstanbul, Türkiye) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırmada Student t-testive Mann-Whitney U kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizi Spearman's testi kullanılarak yapıldı. Tüm istatistiksel veriler için

$p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Totalde 172 astım olgusu (Ortalama yaş: 53.7 ± 12.6 yıl, kadın/erkek: 141/31, VKİ: 29.1 ± 5.4 kg/m^2 , ortalama YVK: 48.8 ± 7.43 kg) değerlendirildi. Ortalama FVC: $\%92.7 \pm 19.2$, FEV₁: $\%83.8 \pm 20.7$, ortalama astım süresi 16.6 ± 8.3 yıl (4-30) idi. Olguların $\%58.1$ 'i (n=100) düşük doz inhale kortikosteroid (İKS)+ uzun etkili beta-2 agonist (UEBA) olarak basamak 3 tedavisi almakta idi, $\%41.9$ (n=72) olgu ise orta-yüksek doz İKS ve UEBA şeklinde basamak 4 tedavisi alıyordu. Sigara (>15paket/yıl) içme sıklığı $\%27.9$ 'du. Sigara içen ve içmeyen olgular arasında VKİ ve YVK açısından fark saptanmadı. Olguların $\%29.7$ 'sinde (n=51) en az bir tane ko-morbid hastalık [Hipertansiyon $\%23.8$ (n=41), diabetes mellitus $\%12.8$ (n=22), iskemik kalp hastalığı $\%3.5$ (n=6)] mevcuttu. Ko-morbiditesi olan olgularda VKİ anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla 31.6 ± 4.4 karşılık 28.1 ± 5.5 $p < 0.001$). Komorbiditesi olan ve olmayanların YVK benzerdi (sırasıyla 47.9 ± 6.4 karşılık 49.2 ± 7.8 $p = 0.271$). Olguların $\%68.6$ 'sında (n=118) astım kontrol altında idi. Kontrol altında olan olguların $\%26.3$ 'ünde (n=31/118) en az bir ko-morbid hastalık (12 hipertansiyon, 11 hipertansiyon ve diabetes mellitus, 3 hipertansiyon ve koroner arter hastalığı, 2 hipertansiyon ve iskemik serebrovasküler hastalık, 2 diabetes mellitus, 1 koroner arter hastalığı) saptandı. Kontrol altında olan ve olmayan astım olguların özellikleri Tablo 1' de gösterilmiştir. Kontrol altında olan astımlılarda YVK'si kontrol altında olmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla 49.8 ± 8.2 karşılık 46.7 ± 4.9 $p = 0.002$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda, kontrol altındaki astımlılarda YVK kontrol altında olmayanlara göre daha yüksekti. Bu çalışma astım kontrolü ile YVK arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Daha önce astım evreleri ve KOAH hastaları arasında YVK farkını

araştıran sadece bir çalışma yapılmıştır (12). Ancak astım kontrolü ile YVK arasındaki ilişki araştırılmamıştır.

Tablo1: Kontrol altında olan ve olmayan astım olgularının özellikleri

	Kontrol altında Astım (n=118)	Kontrol altında olmayan Astım (n=54)	p değeri
Yaş (yıl)	53.3±13.4	54.6±11.1	0.530
VKİ (kg/m ²)	28.6±5.6	30.2±4.8	0.070
Cinsiyet (K/E)	92/26	49/5	0.054
YVK (kg)	49.8±8.2	46.7±4.9	0.002
Obezite sıklığı (%)	41.5 (49/118)	55.5 (30/54)	0.100
FVC (%)	92.8±18.5	92.6±20.5	0.973
FEV1 (%)	84.2±21.9	83.0±18.3	0.757
Sigara içme sıklığı (%)	29.7 (35/118)	24.1 (13/54)	0.471
Ko-morbidite (%)	26.3 (31/118)	37(20/54)	0.156
Basamak 3 tedavisi (Düşük doz İKS+UEBA)(n,%)	88 (%88)	12 (%12)	<0.001
Basamak 4 tedavisi (Orta-yüksek doz İKS+UEBA) (n, %)	30 (%41,7)	42 (%58,3)	<0.001

Minas ve arkadaşlarının çalışmasında ağır refrakter astımda, hafif-orta astıma göre YVK benzerdi, ancak YVK indeksi şiddetli refrakter astımda hafif-orta astıma göre belirgin düşüktü (12). Bu çalışmada, ağır astım olgularının diğer hafif-orta olgulara göre VKİ de belirgin olarak daha yüksekti. Bu çalışmada totalde 72 astım olgusu değerlendirilmiş olup olgular kontrol düzeyine göre değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda 172 astım olgusu incelenmiş olup kontrol altındaki astımlılarda kontrol altında olmayanlara göre YVK belirgin olarak yüksekti ve kontrol altında olan ve olmayan astım olgularının VKİ benzerdi.

Obezitenin, metabolik sendrom, insulin direnci ve CRP düzeyi artışına neden olarak sistemik

inflamasyonu tetiklediği bilinmektedir (13). Bizim kontrol altında olmayan olgularımızın %55.5'i (n=30) obezdi (VKİ>30kg/m²). Kontrol altında olmayan astım olgularında atakların fazla olması nedeniyle kronik hava yolu inflamasyonu, nötrofil hücrelerinin aktivasyonu fazladır (14). Kontrol altında olmayan astım olgularında lokal ve sistemik inflamasyonun artışı YVK kaybına neden olmuş olabilir.

Minas ve arkadaşlarının çalışmasında gruplar arasında yaş, sigara içimi ko-morbiditeler açısından farklılıklar bulunmaktaydı. Özellikle yaş ve sigara içiminin YVK kaybına neden olduğu bilinmektedir (15). Bizim çalışmamızda ise kontrol altında olan ve olmayan astım olguları yaş, sigara içimi ve ko-morbidite açısından benzerdi.

Çalışmamızın limitasyonu kontrol altında olan ve olmayan astım grupları arasında cinsiyet açısından sınırdaki bir farklılık vardı (p=0.054). Ancak Minas ve arkadaşlarının çalışmasında da gruplar arasında cinsiyet açısından farklılık mevcuttu, astımlılarda kadın cinsiyet, KOAH grubuna göre belirgin fazla idi. Bu çalışmada; ağır astım olguları ile KOAH hastaları YVK açısından karşılaştırılmış ve ağır astım olgularında YVK indeksi, evre I-II-III KOAH'a göre düşük saptanmıştır. Yine de bundan sonra yapılacak astım-YVK ile ilgili çalışmalarda gruplar arasında cinsiyet farkının olmamasına dikkat edilmelidir.

Sonuç olarak, kontrol altındaki astım olgularında YVK daha yüksekti. Kontrol altında olan ve olmayanlarda VKİ benzerdi. Bu nedenle astım kontrolünde YVK, VKİ' den daha duyarlı bir parametre olabilir. Çalışmamız YVK ile astım kontrolü arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk araştırmadır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.




Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Heitmann BL, Erikson H, Ellsinger BM, Mikkelsen KL, Larsson B. Mortality associated with body fat, fat-free mass and body mass index among 60-year-old Swedish men—a 22-year follow-up. The study of men born in 1913. *Int J ObesRelatMetabDisord* 2000; 24: 33–7
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Carveley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J RespirCrit Care Med* 2007; 176: 532–55.
3. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald JM, Gibson P, Ohta K, O'Byrne P, Pedersen SE, Pizzichini E, Sullivan SD, Wenzel SE, Zar HJ. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008; 31: 143–78.
4. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, Sørensen TI, Lange P. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 79–83.
5. Slinde F, Gronberg A, Engstrom CP, Rossander-Hulthen L, Larsson S. Body composition by bioelectrical impedance predicts mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med* 2005; 99:1004–9.
6. Beckett WS, Jacobs DR Jr, Yu X, Iribarren C, Williams O. Asthma is associated with weight gain in females but not males, independent of physical activity. *Am J RespirCrit Care Med* 2001; 164: 2045–50.
7. Boulet LP. Asthma and obesity. *Clin Exp Allergy* 2013; 43:8–21.
8. Goutaki M, Pescatore AM, Singh P, Beardsmore CS, Kuehni CE. Increased prevalence of pre-school wheeze is not explained by time trends in body mass index. *Eur Respir J*. 2014; 44: 1078–82.
9. Benet M, Varraso R, Kauffmann F, Romieu I, Anto JM, Clavel-Chapelon F, Garcia-Aymerich J. The effects of regular physical activity on adult-onset asthma incidence in women. *Respir Med*.2011; 105: 1104–7.
10. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006; 61: 79–84.
11. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. Development of the Asthma Control Test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 59–65
12. Minas M, Papaioannou AI, Tsaroucha A, Daniil Z, Hatzoglou C, Sgantzios M, Gourgoulis K, Kostikas K. Body Composition in Severe Refractory Asthma: Comparison with COPD Patients. *PLoS One*. 2010; 5: e13233
13. Chandalia M, Abate N. Metabolic complications of obesity: inflated or inflamed? *J Diabetes Complications* 2007; 21: 128–36
14. Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet* 2006; 368: 780–93.
15. Bai HJ, Sun JQ, Chen M, Xu DF, Xie H, Yu ZW, Bao ZJ, Chen J, Pan YR, Lu DJ, Cheng S. Age-related decline in skeletal muscle mass and function among elderly men and women in Shanghai, China: a cross-sectional study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016; 25: 326–32.

Uzun Süreli Kombine Oral Kontraseptif Kullanımının Bırakılmasından Sonra Oluşan Spontan Bir Gebelikte Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu: Bir Olgu Sunumu

Ovarian Hyperstimulation Syndrome in A Spontaneous Pregnancy After Cessation of A Long-Term Combined Oral Contraceptive Use: A Case Report

Ayşe Nur Aksoy¹ , Ebru Bulut Erdem² , Elcin Telli³ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hast. ve Doğum Bölümü, Erzurum, Türkiye

²Nenehatun Kadın Doğum Hastanesi, Kadın Hast. ve Doğum Bölümü, Erzurum, Türkiye

³Nenehatun Kadın Doğum Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü, Erzurum, Türkiye



Öz

Ovarian hiperstimülasyon sendromu (OHSS), ovulasyon indüksiyonunun veya kontrollü ovarian hiperstimülasyonun iatrojenik bir komplikasyonudur. Ovarian hiperstimülasyon sendromu, kontrollü ovarian hiperstimülasyon sikluslarında insan koryonik gonadotropin (hCG) uygulamasından dolayı sıklıkla meydana gelir. Ancak, normal spontan gebelik vakalarında OHSS nadir olarak bildirilmiştir. Bu yazıda, uzun süreli kombine oral kontraseptif kullanımının kesilmesinden sonra spontan gebe kalan, tekil gebeliği olan bir kadında, 10 hafta 5 günlük gebelik haftasında orta şiddette OHSS vakası bildirilmiştir. Uzun süreli oral kontraseptif kullanan hastalar erken tanı için OHSS semptomları hakkında bilgilendirilmelidir. Erken tanı ve uygun destek tedavisi, OHSS'nin yaşamı tehdit edici komplikasyonlarından kaçınmak için esastır.

Anahtar Kelimeler: ovarian hiperstimülasyon sendromu, kombine oral kontraseptif, gebelik

Abstract

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is an iatrogenic complication of ovulation induction or controlled ovarian hyperstimulation. The OHSS frequently occurs due to the administration of human chorionic gonadotropin (hCG) in controlled ovarian hyperstimulation cycles. However, OHSS has been reported rarely in normal spontaneous pregnancy cases. In this paper, a case of mild OHSS at 10 weeks 5 days of gestation in a woman with singleton gestation, who conceived naturally after cessation of a long-term combined oral contraceptive use was reported. Patients using long-term oral contraceptive should be informed about the symptoms of OHSS for early diagnosis. Early diagnosis and appropriate supportive therapy are essential to avoid the potentially life-threatening complications of OHSS.

Keywords: ovarian hyperstimulation syndrome, combined oral contraceptive, pregnancy

INTRODUCTION

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is an iatrogenic complication of ovulation induction or controlled ovarian hyperstimulation (COH). Its clinical manifestations are cystic enlargement of the ovaries, abdominal pain, nausea, vomiting, ascites, tense distension, dyspnea, oliguria, electrolyte imbalance and hemoconcentration (1). There is a fluid shift from the intravascular to the third space due to increased capillary permeability and ovarian neoangiogenesis. The vasoactive substances secreted by ovaries under human chorionic gonadotropin (hCG) stimulation plays a major role in the increasing of capillary

permeability. The OHSS frequently occurs due to the the administration of hCG in COH cycles (2,3). However, OHSS has been reported rarely in normal spontaneous pregnancy cases (4,5).

In this paper, we reported a case of mild spontaneous OHSS at 10 weeks 5 days of gestation in a woman with singleton gestation, who conceived naturally after cessation of a long-term combined oral contraceptive (OCP) use.

CASE REPORT

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report. A 31-year-old Turkish woman, gravida 2, para 1,

visited our hospital initially at the ten weeks of gestation for an antenatal check. Seven years ago, the patient delivered a healthy female baby at full term. She had been on cyclic birth control pills containing 30 microg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone (Yasmin®, Schering AG, Berlin, Germany) for six years non-stop. She had no history of ovulation induction or any medication within the last 6 months except oral contraceptive. She had stopped using oral contraceptives a month ago. She had no polycystic ovary syndrome and diabetes mellitus. The general appearance was good, she had mild abdominal distension and pain. Her blood pressure was 120/70 mmHg; pulse rate was 75 beats per min and respiration rate was 18/min. Ultrasonographic examination revealed an intrauterine pregnancy, with a fetal crown–rump length of 38.6 mm, which corresponded to the 10th week 5 days of gestation and normal heartbeat (Figure 1). Ultrasonography also showed bilateral multilocular cystic masses measuring 16.5 cm in size on the left and 16 cm on the right (Figure 2).

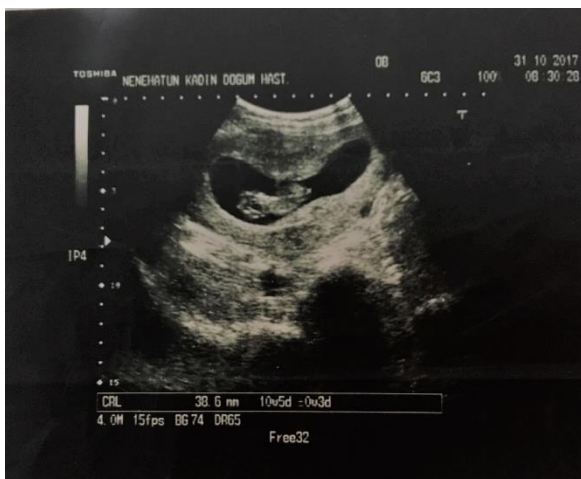


Figure 1: Intrauterine live fetus at 10 weeks 5 days of gestation



Figure 2: Ovarian enlargement with multiloculated cyst

She had a hemoglobin level of 11.9 g/dL, hematocrit was 37.1%, the white blood cell count was 12,700/mm³ and platelet count was 320,000/mm³. Estradiol level was 5,500 pg/mL. Other laboratory findings, including blood coagulation, liver function, renal function tests and blood electrolytes were normal. The diagnosis of mild spontaneous OHSS was considered. She was carefully monitored; body weight and abdominal circumference were measured every other day. Also, ultrasonography and laboratory tests including complete blood count, serum electrolytes and albumin concentrations were measured every other day. Ten days after admission, the laboratory findings remained stable and she was discharged.

During the following 8 weeks, laboratory findings remained within normal ranges and ultrasound examination revealed that the right adnexus had decreased to 4 cm in diameter and the left to 3 cm in diameter. The pregnancy progressed to 39 weeks of gestation. The patient had spontaneous onset labor and underwent an uncomplicated vaginal delivery of a healthy normal female baby of 3600 g was delivered.

DISCUSSION

In this current case, we presented a case of mild spontaneous OHSS at 10 weeks 5 days of gestation in a woman after cessation of a long-

term combined OCP use.

The OHSS is characterized by cystic enlargement of the ovaries. It usually occurs due to the administration of human chorionic gonadotrophin (hCG). Although the pathophysiologic mechanism underlying OHSS has not to be known, it is thought that the degree of ovarian follicular response is responsible for the severity of this syndrome. Increased capillary permeability and ovarian neoangiogenesis induced by vascular endothelial growth factor and several pro-inflammatory cytokines are important in the pathophysiology of OHSS. The increase in capillary permeability leads to the fluid shift from the intravascular to the third space. Serum levels of estrogens produced by the developing follicles is used to detect the degree of ovarian hyperstimulation. Most of the cases with OHSS regresses spontaneously and pregnancy continues healthy in most cases. However, OHSS may be life-threatening due to the hypovolemia, haemorrhage from ovarian rupture, renal failure, acute respiratory distress syndrome and thromboembolic events. Outpatient management is usually applied for patients with mild or moderate. Hospitalization is required in women with critical OHSS and the multidisciplinary approach is essential for treatment. The main principles in the management of OHSS are careful monitoring of hemodynamic parameters, appropriate management of fluid balance, intravenous crystalloid and albumin infusion and prophylaxis of thrombosis (1-3).

There are two distinct patterns of OHSS: The early-onset form occurs 3–7 days after hCG trigger, and the late-onset form occurs 12–17 days after hCG. The occurrence of OHSS in an early-onset pattern is associated with exogenously administered hCG while the late pattern is related to the endogenous stimulation of hCG secretion from an implanted pregnancy. In both types of OHSS, hCG is thought to play a key role in the development of OHSS (6). The

OHSS is rarely seen in spontaneous cycles (4,5). Spontaneous OHSS usually develops at 8–14 weeks of gestation, while iatrogenic OHSS generally reported to develop between 3 and 8 weeks of gestation. Underlying diseases such as polycystic ovary syndrome, multiple gestation, molar pregnancy, hypothyroidism, hyperandrogenism and mutations in the FSH receptor gene were thought to be the factors leading to the development of spontaneous OHSS (1-3). In this present case, the patient visited our hospital initially at the ten weeks of gestation for an antenatal check. So, we have got no information about the patient's findings and signs at the beginning of pregnancy. On the other hand, the patient had no underlying disease and she did not have a history of OHSS in her previous pregnancy. However, she had been on cyclic birth control pills containing 30 microg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone for six years non-stop. As it known, oral contraceptives prevent ovulation by suppressing hypothalamic and pituitary secretion of hormones and they lead to thicken cervical mucus and prevent sperm penetration. Oral contraceptive pills (OCP) are widely used as adjunct treatment prior to ovarian stimulation during in vitro fertilization cycles. Oral contraceptive pretreatment helps to downregulate the patient's hypothalamic pituitary axis and improves follicular synchrony (7). It was shown that OCP pretreatment increases the number of oocytes for retrieval and improves pregnancy rates in poor responders (8). Pan et al. (9) reported that the use of successive OCP (≥ 3 months) improves serum hormone levels, antral follicle counts and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF treatment compared with normal controls. Considering the results of these studies, it may be speculated that long-term OCP use may lead to the high follicular estradiol levels inhibiting follicle depletion.

To the best of our knowledge this is the first case of ovarian hyperstimulation syndrome in a spontaneous pregnancy after cessation long-

term combined oral contraceptive use. It should be considered that OHSS may occur in patients using long-term OCP. So, these patients should be informed about the symptoms of OHSS for early diagnosis. Early diagnosis and appropriate supportive therapy is essential to avoid the potentially life-threatening complications of OHSS.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.




Financial Disclosure: Authors declared no financial support

REFERENCES

1. Bhavsar PN, Padwal NJ, Bhide M, Ghagare SP, Joshi AR, Karnik ND. Life-threatening Medical Complications Due to Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Hidden Etiology. *J Assoc Physicians India* 2017; 65: 87-91.
2. Eskew AM, Omurtag KR. Ovarian hyperstimulation syndrome management strategies: where are we going? *Minerva Endocrinol* 2018; 43: 50-6.
3. Nelson SM. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Thromb Res* 2017; 151: 61-4.
4. Cabar FR. Ovarian hyperstimulation syndrome in a spontaneous singleton pregnancy. *Einstein (Sao Paulo)* 2016; 14: 231-4.
5. Dey AK, Dubey A, Mittal K, Kale S. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome understanding the dilemma. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31: 587-9.
6. Ozay C, Emekci O, Okyay RE, Gülekli B. Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics*. 2015; 8: 112-5.
7. Pinkas H, Sapir O, Avrech OM, Ben-Haroush A, Ashkenzi J, Fisch B, Farhi J. The effect of oral contraceptive pill for cycle scheduling prior to GnRH-antagonist protocol on IVF cycle parameters and pregnancy outcome. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25: 29-33.
8. Kim CH, You RM, Kang HJ, Ahn JW, Jeon I, Lee JW, Kim SH, Chae HD, Kang BM. GnRH antagonist multiple dose protocol with oral contraceptive pill pretreatment in poor responders undergoing IVF/ICSI. *Clin Exp Reprod Med* 2011; 38: 228-33.
9. Pan JX, Liu Y, Ke ZH, Zhou CL, Meng Q, Ding GL, Xu GF, Sheng JZ, Huang HF. Successive and cyclic oral contraceptive pill pretreatment improves IVF/ICSI outcomes of PCOS patients and ameliorates hyperandrogenism and antral follicle excess. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31: 332-26.

Kist Hidatik Perkutanöz Tedavisinde Ciddi Bir Komplikasyon: Safra Fistülü ve İskemik Karaciğer

A Serious Complication of Percutaneous Treatment of Hydatid Cycts: Bile Fistula and Ischemia of Liver

Bulent Sultanoglu¹ , Kenan Demirbakan¹ , Hadiye Demirbakan² 

¹Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi, Gaziantep, Türkiye

²Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye



Öz

Ekinokokkoz, larval evredeki Echinococcus'un yol açtığı, dünyada yaygın olarak görülen kist-formlu zoonitik bir hastalıktır. Tedavi edilmediği takdirde, biliyer sistem fistülleri, anafilaksi ve periton içinde kız vezikül ekilmesine neden olan rüptürlere yol açabilir. PAIR (Perkutanöz aspirasyon, irrigasyon ve reaspirasyon) seçilmiş hastalarda efektif ve güvenilir bir tedavidir. Fakat ender de olsa hayati tehlike yaratan komplikasyonları olabilir. Bu nedenle PAIR uygun cerrahi ve medikal koşulları olan merkezlerde uygulanmalıdır. Perkutanöz olarak tedavi edilen, biliyer fistül ve hepatik iskemi komplikasyonlarına yol açan hidatik kist vakasını sunduk.

Abstract

Echinococcosis is a zoonotic, cyst-forming parasitic disease of worldwide distribution caused by the larval stage of the Echinococcus. When left untreated, grow and follow one of several courses such as fistulae with adjacent organ or biliary system, rupture into the peritoneal cavity caused anaphylaxis, rupture into peritoneal cavity seeding daughter cysts. PAIR (percutaneous aspiration, irrigation with scolicide and respiration) has been utilized safely an effectively in selected patients. But rarely, a complication of PAIR can be life-threatening. Therefore, PAIR should only be performed in centers with appropriate medical and surgical modalities. We present a case of percutaneous treatment of hydatid cyst with a serious complication: biliary fistula and hepatic ischemia.

Anahtar Kelimeler: Echinococcosis, biliyer fistül, PAIR

Keywords: Echinococcosis, bile fistula, PAIR

INTRODUCTION

Echinococcosis is a zoonotic, cyst-forming parasitic disease of worldwide distribution caused by the larval stage of the Echinococcus. It is caused by a parasite, Echinococcus granulosus a cestode that lives in the small intestine of dogs and other canines. Humans are inadvertent intermediate hosts in the life cycle of the tapeworm. Humans become infected via ingesting eggs shed in dog faeces. The most common site of occurrence of hydatid cysts in humans is the liver (50%-93%) (1). Liver Cystic Echinococcosis (CE) is considered a relatively benign disease. But when left untreated, grow and follow one of several courses such as fistulae with adjacent organ or biliary system, rupture

into peritoneal cavity caused anaphylaxis, rupture into peritoneal cavity seeding daughter cysts (2). Moreover, infection of the cyst can facilitate the development of liver abscesses and cause mass effect on bile ducts and vessels, leading to cholestasis, portal hypertension and the Budd-Chiari syndrome (3).

The treatment options are surgery, percutaneous treatment and chemotherapy. Surgical procedures range from simple puncture and aspiration of cyst content to partial resection of the affected organ. An immediate cure is claimed for surgical treatment of liver cysts, but even with radical procedures, this is far from being achieved, with morbidity, mortality and relapse rates of 32%, 8%, 20%, respectively (4). PAIR has

been utilized safely and effectively in selected patients. The main complication associated with PAIR is chemical sclerosing cholangitis and biliary stricture, bleeding, infection, intraperitoneal spillage of cyst contents and biliary fistulae. Allergic reactions and anaphylaxis (<1%) may also occur (5).

We present a case of percutaneous treatment of hydatid cyst with a serious complication: biliary fistula and hepatic ischemia.

CASE PRESENTATION

Fifty-three years old male patient presented to our surgery department with right upper quadrant abdominal pain. He had no history of chronic disease. On his physical examination, he had tenderness in right upper quadrant of the abdomen. Ultrasonographic examination revealed with maximal diameters of 10x10 cm hydatid cyst. All routine laboratory tests were normal. The Echinococcal haemagglutination test (IHA) was 1/320 positive. The patient was accepted to the general surgery department. The cyst was drained percutaneously with ultrasonographic guidance and irrigated with hypertonic saline and 95% ethanol solution intermittently. During the procedure, a fully equipped anesthesiology team was present in case of anaphylactic shock. Definitive diagnosis was confirmed by demonstrating protoscolexes and hydatid membranes in the liquid obtained by percutaneous aspiration of the cyst. There was no complication of PAIR and after the patient stayed hemodynamically stable, he was discharged.

After two days of discharge, the patient admitted to the emergency unit with a fever. And computed abdomen tomography scan revealed suspicious ischemia of liver and cyst compression to portal vein (figure 1). Blood tests showed abnormal liver function (aspartate transaminase (AST) = 75 U/L, alanine transaminase (ALT) = 128 U/L, gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) = 1151 U/L, alkaline phosphatase (ALP) = 428 U/L).

Percutaneous treatment and catheter placement into the cyst were performed. After two days, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and stent placement were performed on the presence of 3000 cc bile drainage per day from the catheter (figure 2). But liver function tests continued to rise for 4 days and bile drainage was up to 2000 cc per day, therefore, ERCP and stent placement of right and left hepatic duct was performed. After procedure liver function tests tended to decrease. The patient discharged after one month with healthy.

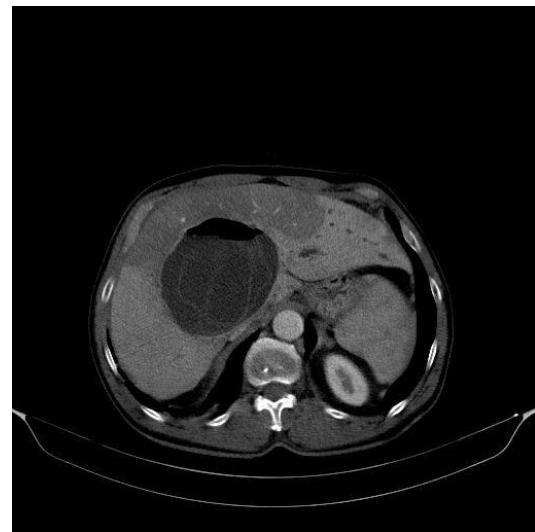


Figure 1



Figure 2

DISCUSSION

It was reported that complication and recurrence rates of PAIR are better than surgery (6). The complication of PAIR are rare but life-threatening complications may occur. In our case, the patient had uncontrolled biliary fistula and liver ischemia of paranchime due to PAIR treatment. After PAIR treatment, catheter placement to cyst cavity, ERCP and twice stenting were performed to control biliary fistula. Hospitalization period of PAIR without any complication is one day. But this period can be between 17-20 days for a patient in the event of a complication. When any complications occur, hospital stay prolongs and cost of the treatment increases (7). Our patient stayed at the hospital for 45 days following percutaneous treatment and the catheter was kept in the cavity until daily drainage ceased.

Cystobiliary communication, which occurs as a result of cyst rupture into the biliary tree, is the most complication of liver hydatid disease, with an incidence of 10% - 37% for occult rupture and 3% - 17% for frank rupture (8). In our patient, there was a cysto biliary communication and was to difficult to manage it. This complication was life-threatening and caused an increase in the cost of treatment and hospitalization period. After PAIR treatment, a complication of biliary fistula is difficult to manage and require a multidisciplinary approach.

PAIR is a useful and effective method in selected patients. But rarely, a complication of PAIR can be life-threatening. Therefore, PAIR should only be performed in centers with appropriate medical and surgical modalities.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

REFERENCES

1. Huizinga WKJ, Grant CS, Daar AS. Hydatid disease. Morris PJ, Wood WC, editors. Oxford Textbook of Surgery (2nd ed). New York, NY: Oxford University Press; 2000: 3298-305.
2. Kammerer WS, Schantz PM. Echinococcal disease. Infect Dis Clin North Am 1993; 7 (3): 605-18.
3. Czermak BV, Akhan O, Hiemetzberger R, Zelger B, Vogel W, Jaschke W. Echinococcosis of the liver. Abdom Imaging 2008; 33 (2): 133-43.
4. Little JM, Hollands MJ, Ekberg H. Recurrence of hydatid disease. World J Surg 1988; 12 (5): 700-4.
5. Galemanov B, Grigorov N, Mitova R, Genov J, Vuchev D, Tamarozzi F. Efficacy and safety of PAIR for cystic echinococcosis: experience on a large series of patients from Bulgaria. Am J Trop Med Hyg 2011; 84 (1): 48-51.
6. Smego RA, Sebanego P. Treatment options for hepatic cyst echinococcosis. Int J Infect Dis 2005; 9 (2): 69-76.
7. Ormeci N, Soykan I, Bektas A, Sanoğlu M, Palabiyikoğlu M, Hadi Yasa M. A new percutaneous approach for the treatment of hydatid cyst of the liver. Am J Gastroenterol 2001; 96 (7): 2225-30.
8. Bosanac ZB, Lisanin L. Percutaneous drainage of hydatid cyst in the liver as a primary treatment: review of 52 consecutive cases with long-term follow-up. Clin Radiol 2000; 55 (11): 839-48.

**Uterusun Endometrioid Adenokarsinomu ile Andiferansiye Uterin Sarkomu Birlikteliği:
Nadir Bir Kollizyon Tümörü****Undifferentiated Uterine Sarcoma with Endometrioid Adenocarcinoma of the Uterus: A Rare Collision Tumor**Nur Tunç¹ , Çetin Boran² 

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Bolu - Türkiye

Öz

Kollizyon tümörleri histolojik olarak farklı iki tümörün birbirinden bağımsız olarak aynı organda bir arada bulunmasıdır. Özofagus, mide, kolon, akciğer, deri, tiroid bezi, meme, uterus ve overde kollizyon tümörleri bildirilmiştir. Burada uterusunda endometrioid adenokarsinom ve andiferansiye uterin sarkomdan oluşan bir kollizyon tümörü olgusu sunulmaktadır. Bu özelliklere sahip tümörler, malign mikst müllerian tümör (MMMT) kadar agresif seyretmemektedir ve MMMT'lerden kesin ayrımının yapılması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Uterus, kollizyon tümörü, andiferansiye uterin sarkom, endometrioid adenokarsinom

Abstract

Collision tumors consist of two histologically different tumors in the same organ independently of each other. Collision tumors of the esophagus, stomach, colon, lung, skin, thyroid gland, breast, uterus and ovary have been reported. Here, we report a case of a collision tumor of the uterine endometrioid adenocarcinoma and undifferentiated uterine sarcoma. Tumors with these features are not as aggressive as malignant mixed mullerian tumors (MMMTs) and it is important to distinguish them from MMMTs.

Keywords: Uterus, collision tumor, undifferentiated uterine sarcoma, endometrioid adenocarcinoma

GİRİŞ

Kollizyon tümörleri histolojik olarak farklı iki tümörün birbirinden bağımsız olarak aynı organda yan yana bulunmasıdır (1). Özofagus, mide, kolon, akciğer, deri, tiroid bezi ve memede kollizyon tümörleri bildirilmiş olsa da bu tümörler kadın genital sisteminde oldukça nadirdir (2).

Burada uterusunda endometrioid adenokarsinom ve andiferansiye uterin sarkomdan oluşan bir kollizyon tümörünün klinikopatolojik özellikleri bildirilmiş ve literatür gözden geçirilmiştir.

OLGU SUNUMU

47 yaşında kadın hasta bir aydır devam eden vajinal kanama şikayeti ile kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvurdu. Yapılan abdominal ultrasonografide (USG) endometrium ve myometriumun heterojen olduğu görüldü. Pelvik manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) endometriumda 113 x 101 x 75 mm boyutunda

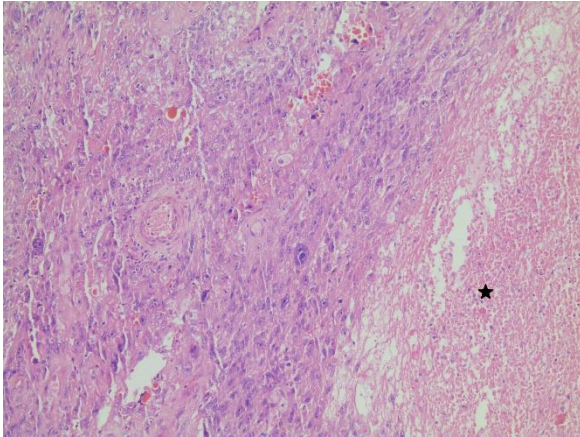
yer yer hemorajik alanlar içeren servikal kanaldan posterior fornikse doğru uzanan kitle izlendi. Uterus sol posterolateral duvarda 4 cm'lik bir segmentte kitlenin subserozal alana uzandığı görüldü. Seroza sınırları belirsizdi ve parametriumda doğru invazyon mevcuttu. Hastanın endometrial küretaj materyali villoglandüler varyant endometrioid karsinom olarak rapor edildi. Hastaya abdominal histerektomi uygulandı.

Uterusun makroskopik incelemesinde fundustan başlayan alt uterin segmente kadar uzanım gösteren, ön ve arka duvar yerleşimli 5 x 2,5 x 2 cm boyutlarında tümöral oluşum izlendi. Ayrıca sol yan duvarda myometrium içerisinde 4,5 cm çapında kesit yüzü yer yer kanamalı, heterojen görünümde ikinci bir tümöral oluşum mevcuttu.

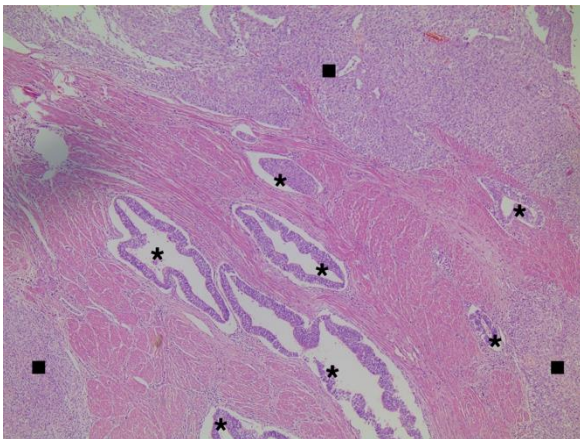
İlk tariflenen kitlenin mikroskopik incelemesinde glandüler ve papiller yapılar oluşturmuş epitelyal hücrelerden oluşan malign tümör izlendi.

Tümörde hüresel atipi düzeyi düşüktü. Atipik mitozlar seyrek ve nekroz yoktu. Tümör myometriyumun yarısından fazlasına invazyeydi.

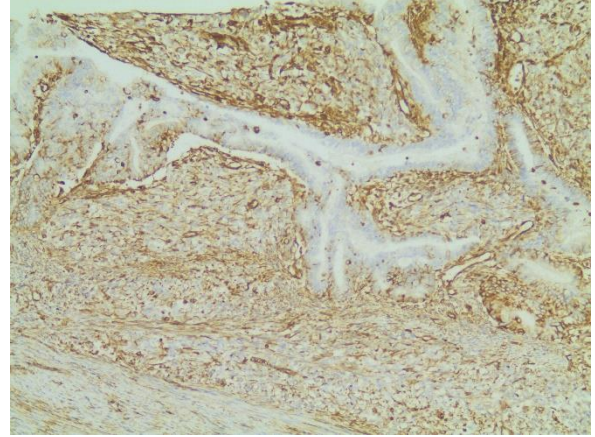
İkinci tariflenen kitlenin mikroskopik incelemesinde çoğunlukla iğsi özellikte atipik hücre demetleri ile karakterli tümöral doku izlendi. Tümörde nekroz ve kanama yaygındı. Mitoz 10 büyük büyütme alanında (BBA) 20' nin üzerindeydi. Tümör büyük oranda uniform görünümde hücrelerden oluşmakla birlikte pleomorfik nükleuslu hücrelerin bulunduğu alanlar da dikkati çekti (Resim 1). İlk tariflenen endometrial karsinom ile bu tümörün myometriyum içerisinde karşılaştıkları ve birbirlerinin içerisine hafiften uzandıkları noktalar görüldü (Resim 2). Tümör myometriyum içerisinde yaygın vasküler invazyon göstermekteydi.



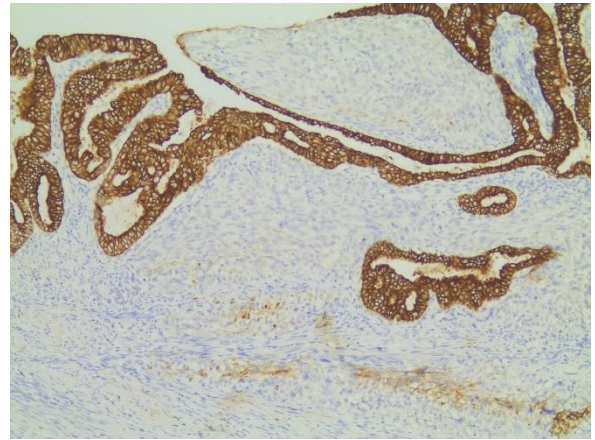
Resim 1: Sarkom komponenti içerisinde yüksek gradeli alanlar ve nekroz (yıldız) (H&E x100)



Resim 2: Endometrial adenokarsinom (yıldızlar) ile uterin sarkomun (kareler) myometriyum içerisinde karşılaştıkları ve birbirlerinin içerisine hafiften uzandıkları alanlar (H&E x40)



Resim 3: Vimentin pozitif sarkomatöz komponent kahverengine boyanmış olarak görülmektedir. Karsinomatoz glandlar negatiftir (immunohistokimya x100)

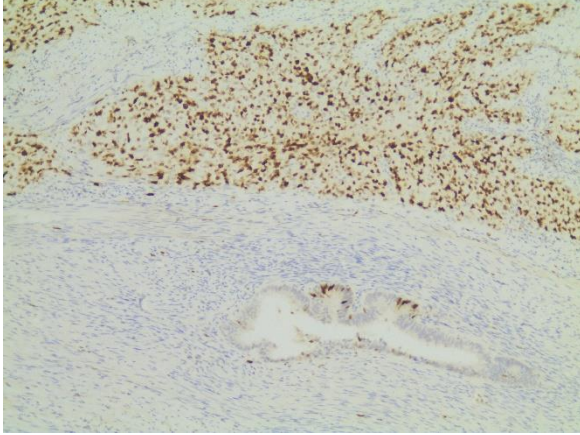


Resim 4: Karsinomatoz glandlar PanCK ile yaygın pozitif iken etrafındaki sarkomatöz komponent negatif boyanmıştır (Kahverengi renk pozitif reaksiyonu gösteriyor, immunohistokimya x100).

İkinci tariflenen kitleye uygulanan immunohistokimyasal çalışmada tümörde CK19, MSA ve SMA ile fokal pozitiflikler görüldü. Vimentin ve CD10 güçlü ve yaygın pozitif. Desmin, pansitokeratin ve kaldesmon negatif boyandı. Vimentin, karsinomatoz komponentte (ilk tariflenen kitle komponenti) negatiftir. PanCK ise yaygın pozitif boyanmıştır (Resim 3-4). Progesteron reseptörü (PR) tümör hücrelerinin %50' sinden fazlasında pozitif. Östrojen reseptörü (ER) tümör hücrelerinin %10-20' inde hafif şiddette pozitif. CD31 ve CD34 ile yaygın damar invazyonları gösterildi. Ki-67 pozitifliği %80' ler civarındaydı (Resim 5).

Olgu iyi diferansiye endometrioid endometrial adenokarsinom (villoglandüler varyant) ve andiferansiye uterin sarkom olarak raporlandı.

Olgudaki kollizyon tümörünün (iyi diferansiye endometrial karsinom + andiferansiye uterin sarkom) endometrial karsinom komponenti TNM evreleme sistemine göre evre T2b (FIGO IIB) idi. Nükleer grade 1/3, yapısal grade 1/3 idi. Andiferansiye uterin sarkoma ait atipik tümör hücreleri batın sıvısında da tespit edildi.



Resim 5: Kollizyon tümöründe Ki-67 immunreaktivitesi sarkomatöz komponentte (resim üst kısmı) çok daha yaygındır. Resim alt kısmında karsinomatöz bir gland görülüyor (Kahverengi renk pozitif reaksiyonu gösteriyor, immunohistokimya x100).

TARTIŞMA

Kollizyon tümörleri kadın genital sisteminde oldukça nadirdir ve genellikle olgu sunumu şeklinde rapor edilmiştir (3).

Literatürde önceden bildirilen uterusun kollizyon tümörleri gözden geçirildiğinde birçoğu sarkom (uterin sarkom veya leiomyosarkom) ile bir adenokarsinomdan (endometrioid veya papiller seröz) oluşur (1). Ancak uterin sarkom ve endometrioid adenokarsinomdan oluşan uterusun kollizyon tümörlerinin sıklığı bilinmemektedir (3).

Literatürde 1959 yılında Danfort ve Evarston (4) uterusu karsinom ve sarkom birlikteliğinden bahsetmiştir. 1969 yılında Patwardhan ve ark. (5) 55 yaşında bir kadın hastada adenokarsinom ve yüksek dereceli sarkomdan oluşan uterusun kollizyon tümörünü bildirmiştir. Lifschitz ve ark. (6) tarafından 1987 yılında 69 yaşında bir kadın hastanın uterusunda iyi diferansiye adenokarsinom ve yüksek dereceli uterin

sarkomdan oluşan kollizyon tümörü rapor edilmiştir. En son 1999 yılında Lam ve ark. (3), 85 ve 45 yaşlarındaki iki kadın hastada FIGO grade 1 endometrial adenokarsinom ve yüksek dereceli uterin sarkom birlikteliği olan kollizyon tümörü bildirmiştir.

Endometrioid adenokarsinom ve uterin sarkom birlikteliğindeki kollizyon tümörleri malign mikst müllerian tümör (MMMT) ile karıştırılabilir. MMMT primer uterus malignitelerinin %5' inden azını, malign mezenkimal komponentli uterus malignitelerinin %50' sini oluşturur. MMMT' ler oldukça agresif tümörlerdir (7). WHO-2014 sınıflamasında mikst epitelyal ve mezenkimal tümörler başlığı altında yer almaktadır (8). Histolojik olarak hem mezenkimal hem de epitelyal bileşenlerden oluşmaktadır (9). Bu olguda mikroskopik incelemede mezenkimal ve epitelyal komponentte iki ayrı tümör tespit edilmiştir ve her iki komponentin birbirinden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Birçok MMMT olgusunda immunohistokimyasal çalışmalarla mezenkimal komponentte epitelyal farklılaşma gösterilmiş iken bu olguda malign mezenkimal hücrelerde pansitokeratin ile boyanma görülmemiştir. Bu nedenle olgudaki farklı iki tümörün patolojik ve immunohistokimyasal özellikleri değerlendirildiğinde iki tümör komponentinin birbirinden bağımsız olarak uterusu bir kollizyon tümörü oluşturduğu görülmüştür.

Kollizyon tümörlerinin nadir görülmeleri sebebiyle ortalama sağ kalım süreleri hakkında net bir bilgi yoktur. Çoğu olguda yüksek dereceli uterin sarkom varlığı sağkalım süresini mezenkimal komponentin belirlediğini göstermektedir. Ancak yine de kollizyon tümörleri MMMT' lardan daha az agresiftir. Lam ve ark. (3) yaptığı çalışmada her iki komponentte de Ki-67 proliferasyon indeksinin yüksek olmasına rağmen kollizyon tümörünün MMMT' den daha az agresif olduğu görülmüştür (3). Bizim çalışmamızda da Ki-67 pozitifliği %80' ler civarında olmasına rağmen hasta 14 aylık

sağkalım göstermiştir.

Sonuç olarak uterusu endometrioid adenokarsinom ve andiferansiye uterin sarkomdan oluşan bir kollizyon tümörünün klinikopatolojik özellikleri bildirilmiştir. Bu özelliklere sahip tümörler MMT'ler kadar agresif seyretmemektedir ve MMT'lerden kesin ayrımının yapılması önemlidir.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Tanveer N, Gupta B, Pathre A, Rajaram S, Goyal N. A rare collision tumour of uterus squamous cell carcinoma and endometrial stromal sarcoma. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2017; 11(2): ED20-ED22
2. Jang KS, Lee WM, Kim YJ, Cho SH. Collision of three histologically distinct endometrial cancers of the uterus. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 89-92.
3. Lam KY, Khoo US, Cheung A. Collision of endometrioid carcinoma and stromal sarcoma of the uterus: a report of two cases. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18: 77-81.
4. Danfort WC, III E. Sarcoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 598-606.
5. Patwardhan JR, Gadgil RK. Collision tumor of the uterus. *Indian J Cancer* 1969; 6: 194-7
6. Lifschitz-Mercer B, Czernobilsky B, Dgani R, Dallenbach Hellweg G, Moll R, Franke WW. Immunocytochemical study of an endometrial diffuse clear cell stromal sarcoma and other endometrial stromal sarcomas. *Cancer* 1987; 59: 1494-9
7. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM (eds). *Blaunstein's pathology of the female genital tract*. 6th ed., Springer-Verlag, New York, 2011;.426-30.
8. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. *WHO classification of tumours of female reproductive organs*. 4th edn. Volume 6. Lyon, France: IARC Press, 2014.
9. Rosai J. *Rosai and Ackerman's surgical pathology, Volume 2*. 10th ed. Elsevier-Mosby, Edinburg, 2011; 1504-7.

Komplet Penoskrotal Transpozisyon: Bir Olgu Sunumu

Complete Penoscrotal Transposition: A Case Report

Çetin İmamoğlu¹ , Ahmed Adam Osman² 

¹Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara - Türkiye

²Somali-Türkiye Recep Tayyip Erdoğan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Mogadishu - Somali



Öz

Penoskrotal transpozisyon, dış erkek genitalinin oldukça nadir görülen konjenital bir anomalisi olup penisin skrotuma göre malpozisyonu ile karakterize edilir. Komplet ve inkomplet olmak üzere iki tür penoskrotal transpozisyon varyantı vardır. Bu olgu sunumunda, 11 yaşında, komplet penoskrotal transpozisyonu olan bir erkek çocuk radyolojik ve fizik muayene bulguları ile birlikte tarif edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Penoskrotal transpozisyon, skrotum, penis, anomali

Abstract

Penoscrotal transposition is an extremely rare congenital anomaly of the external male genitalia, characterized by malposition of the penis in relation to the scrotum. There are two types of penoscrotal transposition variants, complete and incomplete. In this case report, an 11-year-old boy with complete penoscrotal transposition is described with radiological and physical examination findings.

Keywords: Penoscrotal transposition, scrotum, penis, anomaly

INTRODUCTION

Penoscrotal transposition (PST) is an extremely rare congenital anomaly of the external male genitalia, characterized by malposition of the penis in relation to the scrotum. There are two variants of penoscrotal transposition. In complete transposition, the scrotum covers the penis which extending from the perineum. In incomplete transposition the penis lies in the middle of the scrotum (1, 2, 3). In both variants, additional anomalies of various systems, particularly the urinary system, may be present. In this case report, we describe an 11-year-old boy with complete penoscrotal transposition and other anomalies.

CASE REPORT

An 11-year-old male patient was admitted to our hospital with the complaint of abnormal appearance in his external genital organs. The parents stated that they had never been to the hospital for this complaint before, but the patient began to feel uncomfortable with this

abnormal appearance. Physical examination revealed a bifid scrotum and cephalic localization to the penis (figure 1). The right testis was palpated in the scrotum, but the left was not palpated. He had a small penis and subcoronal hypospadias with severe chordee (figure 2). The other physical examination was normal. Scrotal ultrasonography showed right testis in scrotum and left testis in inguinal canal (figure 3 and 4). Both testes were found to be of age-matched size and normal echogenicity. Hydrocele and inguinal hernia were not observed. Abdominal ultrasonography showed no pathology in both kidneys and other abdominal organs. Pelvic MRI was performed, and internal genital organs were compatible with male (figure 5). With these findings, the patient was diagnosed with complete penoscrotal transposition. The parents gave consent for publication of the case report.

İletişim Bilgisi / Correspondence

Uzm. Dr. Çetin İmamoğlu, Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara - Türkiye

E-mail: cetinimamoglu@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 25.11.2019 Kabul tarihi / Accepted: 03.02.2020 Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Yok / None



Figure 1: Complete penoscrotal transposition with the scrotum positioned cephalic to the penis

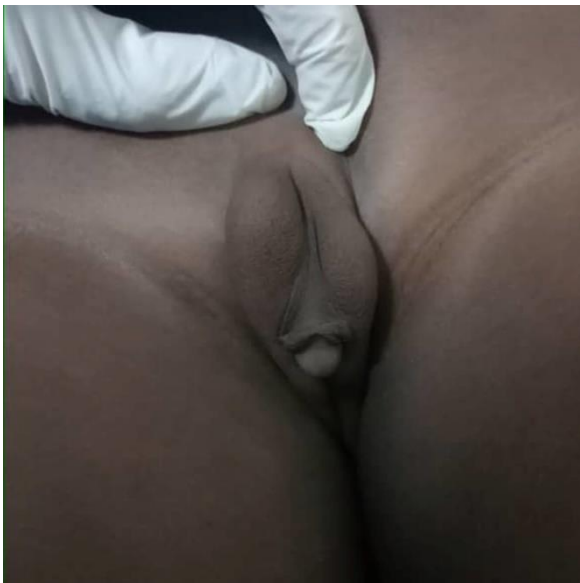


Figure 2: Complete penoscrotal transposition with bifid scrotum

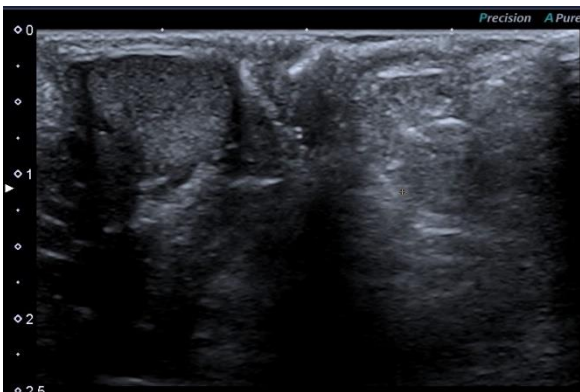


Figure 3: The ultrasonographic image shows that the right testis is in the scrotum but not on the left



Figure 4: Ultrasonographic image shows left testis in the inguinal canal



Figure 5: T 2-weighted sagittal pelvic MR image shows that the genital organs are compatible with male gender

DISCUSSION

PST results from abnormal genital tubercle development around the 6th week of gestation. Abnormal location of the genital tubercle or delay in the midline fusion of labioscrotal folds may be the origin of penoscrotal transposition (4, 5). Although some family history or X-linked

recessive inheritance are reported in some of the PST cases, most PST cases are known to be sporadic (6). There was no family history and hereditary trait in this patient. Penoscrotal transposition may occur without additional internal or external genitourinary anomalies. But generally multiple organ anomalies were observed in a significant proportion of patients with penoscrotal transposition (7,8). Because of that a complete physical examination must be performed to detect abnormalities especially of the urinary system, gastrointestinal tract, upper limbs, craniofacial region and central nervous system. On physical examination of this patient, there were only distal hypospadias with penoscrotal transposition and penile chordee anomalies. We also believe that abdominal ultrasonography is especially necessary for the evaluation of the upper urinary system and pelvic organs. Scrotal ultrasonography is also useful to evaluate ectopic testes. As a result of ultrasonographic examinations, left undescended testicle was detected. However, no evidence of renal or other anomalies reported in the literature was observed. Differential diagnosis must be included especially pseudohermaphroditism. Therefore, we think that additional pelvic MRI may be helpful. The pelvic MRI of the patient was compatible with the male internal genital organs and no finding suggesting pseudohermaphroditism was found. Surgery is the gold standard of complete PST management which is required for the patient's psychosocial development, cosmetic reasons and normal sexual function (1, 6, 8). Surgery is usually preferred to be performed between 12-18 months. However, patients who were operated later, even in adulthood, were reported (3). Surgery was recommended to the parents, but they refused.

As a conclusion complete PST is a rare genital malformation that is usually requires surgery, associated with other genitourinary abnormalities such as undescended testes, chordee and hypospadias. These patients should

be evaluated with abdominal and scrotal ultrasonography and even pelvic MRI for differential diagnosis and additional anomaly.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

REFERENCES

1. Abasıyanık A, Yurtcu M. One-Stage Repair Using Five Flap Technique of Proximal Hypospadias with Penoscrotal Transposition. *T Klin J Med Sci* 2004; 24:132-6.
2. Erol D, Germiyanoglu C, Altuğ U, Özkardeş H. Penoskrotal Transpozisyonun Rekonstrüksiyonu. *Türk J Urol*, 1994; 2, 341-4.
3. Karabekmez FE, Duymaz A, Hirik E, A rare anomaly of the urogenital region: penoscrotal transposition. www.turkplastsurg.org 20 (3): 37-38.
4. Clarnette TD, Sugita Y, Hutson JM, Genital anomalies in human and animal models reveal the mechanisms and hormones governing testicular descent. *British J Urol* 1997; 79(1):99-112.
5. Fahmy MAB, Alaa AAS, Ayman ME. Spectrum of penoscrotal positional anomalies in children. *Inter J Surg* 2014; 12: 983-8.
6. Pinke LA, Rathbun SR, Husmann DA, Kramer SA, Penoscrotal transposition: review of 53 patients. *J Urol* 2001; 166(5): 1865-8.
7. Parida SK, Hall BD, Barton L, Fujimoto A. Penoscrotal transposition and associated anomalies: report of five new cases and review of the literature. *Am J Med Genet* 1995;59(1):68-75.
8. Söylet Y. Penis anomalileri. *Türk Pediatri Ars* 2010; 45: 94-9.

Sakral Kordoma

Sacral Chordoma

Selma Erdoğan Düzcü^{ID}, Nur Tunç^{ID}

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Bolu



Öz

Kordomalar, primitif notokord hücre artıklarından köken alan nadir görülen primer kemik tümörleridir. Tüm malign kemik tümörleri içinde görülme insidansları %1-4'tür. Kordomalar 40-70 yaş arasında daha sık görülse de her yaş ve cinsiyette oluşabilir. Erkeklerde nispeten daha sık görülür. Aksial aks boyunca en sık sakrokoksigeal (%50) bölgede yerleşim gösterirler. Burada 50 yaş erkek hastada sakral bölge lokalizasyonlu kordoma olgusu sunulmaktadır. Kordomalar nadir görülmeleri, sıklıkla lokal nüks göstermeleri ve hem radyolojik hem de morfolojik açıdan diğer benign ve malign neoplazmlar ile karışmaları nedeniyle önemli bir yere sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Kordoma, sakrum, histopatoloji, immunohistokimya

Abstract

Chordomas are rare primary bone tumors originating from primitive notochord cell residues. The incidence of all malignant bone tumors is 1-4%. Although chordomas are more common between 40 and 70 years of age, they may occur at any age and sex. It is relatively common in men. The most common location along the axial axis is sacrococcygeal (50%). We report a case of chordoma with sacral localization in a 50-year-old male patient. Chordomas have an important place because of their rare occurrence, frequent local recurrence and their involvement with other benign and malignant neoplasms both radiologically and morphologically.

Keywords: Chordoma, sacrum, histopathology, immunohistochemistry

GİRİŞ

Kordomalar, primitif notokord hücre artıklarından köken alan nadir görülen primer kemik tümörleridir (1). Tüm malign kemik tümörleri içinde görülme insidansları %1-4'tür (2). Kordomalar 40-70 yaş arasında daha sık görülür (3). Aksial aks boyunca çoğunlukla sakrokoksigeal (%50) bölgede yerleşim gösterirler (4). Çocuklarda oldukça nadirdir (5,6). Histopatolojik olarak klasik (konvansiyonel), kondroid ve dediferansiye tip olarak üç tipi vardır. En sık görülen tipler klasik ve kondroid alt tiplerdir. Nadiren dediferansiye tip kordomalar bildirilmiştir (7,8). Yavaş seyir gösteren ve lokal invazyon yapan bu tümörlerin tedavisi cerrahidir. Tümörün yerleşim yeri ve boyutu nedeniyle uygun cerrahi yapılamayan olgularda tedaviye radyoterapi eklenir (9).

Burada sakral bölge lokalizasyonlu kordoma

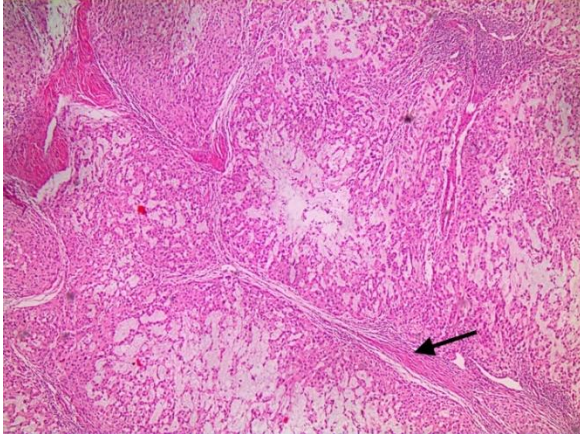
olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

50 yaşında erkek hasta yaklaşık 3 ay önce başlayan oturmakla ve yatmakla artan kalça ağrısı şikayetiyle dış merkezde pilonidal sinüs ön tanısı ile opere edildi. Operasyon sonrası şikayetleri devam eden hasta tarafımıza başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde rektal tuşede posteriora yumuşak yüzeyle kitle tespit edildi. Yapılan bilgisayarlı tomografide (BT) sakrum 3-4 hizasında kemik yapıyı destrükte eden kitle izlendi. Manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) sakral 4. ve 5. vertebrayı tamamen, 3. vertebranın yaklaşık 1/3'lük kısmını destrükte etmiş septal yapılar içeren 87 x 61 x 52 mm boyutunda presakral mesafeye ve posteriora sağ paravertebral kas içine uzanan kitle görüldü. Metastaz görülmedi. Hasta operasyona alınarak tümör rezeksiyonu

yapıldı.

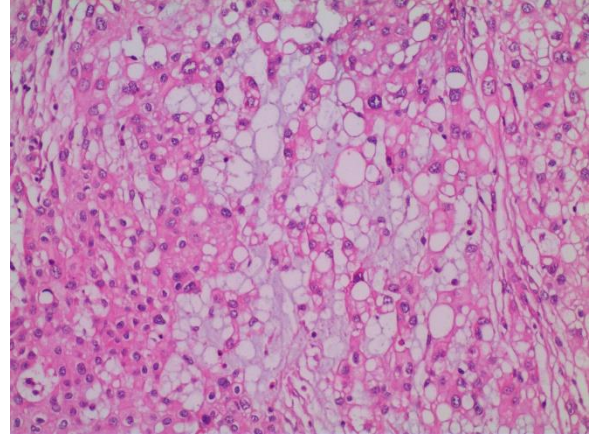
Makroskopik olarak 10 x 6,5 x 3 cm boyutunda kemik dokusu üzerinde 7,5 x 6,5 x 4 cm boyutunda nodüler görünümde kesit yüzeyi kirli beyaz renkte lezyon görüldü. Mikroskopik incelemede fibröz septalarla birbirinden ayrılmış lobüllerden oluşan tümoral oluşum izlendi (Resim 1). Lobüllerde miksoid stromada kordonlar, solid adalar ve psödoasiner yapılar halinde görülen geniş vakuollü sitoplazmalı, vezikülo-pleomorfik nükleuslu, belirgin nükleollü tümör hücreleri dikkati çekti (Resim 2). Tümörün kemiğe ve çizgili kasa invaze olduğu görüldü (Resim 3). Uygulanan immunohistokimyasal çalışmada tümör hücre sitoplazmalarında epitelyal membran antijen (EMA), pansitokeratin ve vimentin ile diffüz; S-100 ile fokal pozitiflikler saptandı (Resim 4-6). Vaka sakrum yerleşimli klasik tip kordoma olarak rapor edildi.



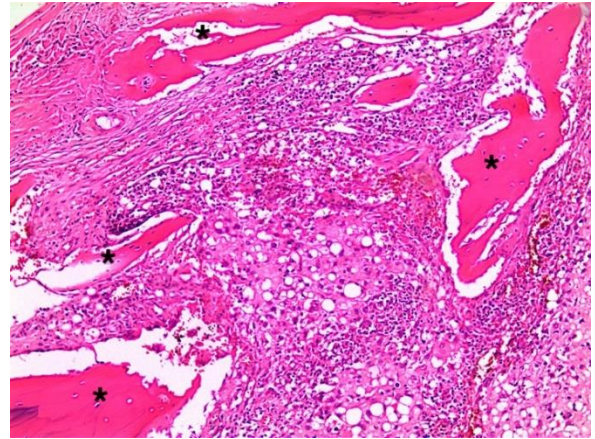
Resim 1: Miksoid matriks içinde ince fibröz septalarla (ok ucu) lobüllere ayrılmış geniş vakuoleri olan tipik "fisaliferöz" hücrelerin yanı sıra spindle şekilli hücrelerden oluşan tümör (H&E x40)

TARTIŞMA

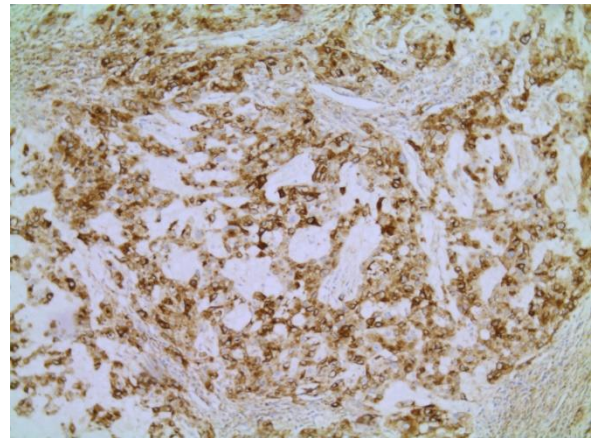
Kordomalar, primitif notokord hücre artıklarından köken alan nadir görülen primer kemik tümörleridir (1). Kordomalar oldukça yavaş büyür ve malignite potansiyeli oldukça düşüktür (5).



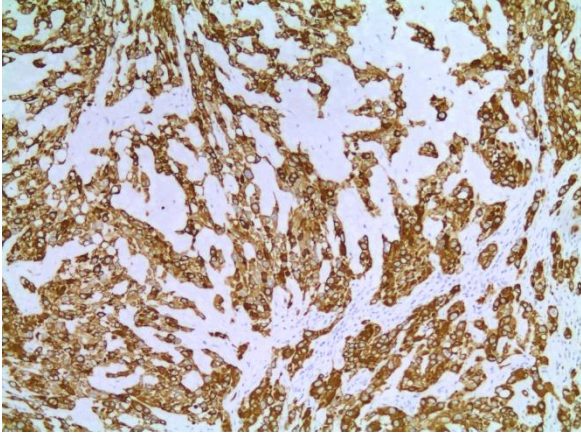
Resim 2: Gevşek miksoid matriks içinde oval geniş sitoplazmalı fisaliferöz hücre grupları (H&E x200)



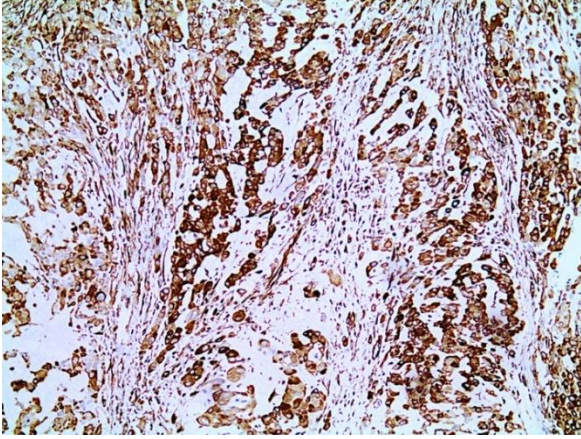
Resim 3: Kemik trabekülleri (*) arasına infiltrate olan tümör hücreleri (H&E x100)



Resim 4: İmmunohistokimyasal incelemede tümör hücrelerinde EMA ile pozitif boyanma (EMA x100)



Resim 5: İmmunohistokimyasal incelemede tümör hücrelerinde pansitokeratin ile pozitif boyanma (PanCK x100)



Resim 6: İmmunohistokimyasal incelemede tümör hücrelerinde vimentin ile pozitif boyanma (Vimentin x100)

Genellikle 40-70 yaş arasında daha sık görülse de her yaş ve cinsiyette oluşabilir. Erkeklerde nispeten daha sık görülür. Tanı öncesinde semptomların süresi genellikle 5 yıldır (3).

Düşük dereceli tümörler olarak kabul edilmekle birlikte nadiren uzak organ metastazı yaparlar ve genellikle lokal nüks gösterirler (1). Kordomaların lokal nüksleri sıktır ve nüksler ilk 10 yıl içerisinde görülmektedir. Metastazlar en sık akciğer, kemik, yumuşak doku ve karaciğerdir (5).

Aksial aks boyunca çoğunlukla sakrokoksigeal (%50), sfeno-okspital bölge (%35) ve daha nadir olmak üzere serviko-torako-lomber

vertebralarda (%15) yerleşim gösterirler. Semptomlar tümörün yerleşim yerine göre değişmektedir. Tümörün sakral lokalizasyonda görüldüğü vakalarda sakral ağrı, inkontinans, konstipasyon; vertebral lokalizasyonlu vakalarda idrar disfonksiyonu, alt ekstremitelerde güçsüzlük; kranial sinir tutulumlarında diplopi, baş ağrısı, körlük ve pitozis gibi semptomlar görülmektedir (4). Bu olguda 50 yaşında erkek hasta 3 aydır varolan kalça ağrısı şikayetiyle sağlık merkezine başvurmuştur. Yapılan fizik muayene ve radyolojik görüntülemelerde lokal invazyon göstermiş sakral kitle izlenmiştir.

Kordomalar makroskopik olarak jelatinözdür ve elastik kıvamdadır. Gri beyaz renkli olup yer yer nekroz ve kanama alanları içerir (3,5).

Kordomalar mikroskopik olarak farklı gelişme aşamalarındaki normal notokord dokusuna benzemektedir. Klasik tipte hücre kordonları ve lobülleri şeklinde fibröz septalar ile ayrılan fisaliferöz tümör hücreleri görülür. Fisaliferöz tümör hücreleri geniş vakuollü sitoplazmalı ve belirgin veziküler nükleusludur. Mitotik figürler genellikle azdır (3).

Kordomalar hem epitelyal hem de mezenkimal diferansiyasyon gösterirler. İmmünhistokimyasal olarak tümör hücre sitoplazmaları pansitokeratin, EMA, S-100 ve vimentin ile pozitif boyanır (1). Bu olguda EMA, pansitokeratin ve vimentin ile diffüz; S-100 ile fokal pozitiflikler saptanmıştır.

Kondrosarkom, liposarkom, metastatik karsinom, müsinöz adenokarsinom, mikropapiller epandimom ve kondroid meningiom ayırıcı tanıda düşünülmelidir (3,10). Özellikle düşük dereceli kondrosarkomları kondroid kordomalardan ayırmak güçtür. Kordomaların hem epitelyal hem de mezenkimal diferansiyasyon göstermesi ayırıcı tanı açısından yardımcıdır. EMA, pansitokeratin ve S-100 kordomalarda pozitif boyanırken, kondrosarkomlarda EMA ve pansitokeratin negatiftir.

Kordomaların tedavi seçenekleri cerrahi eksizyon ve radyoterapidir. Cerrahi eksizyon sırasında tümörün tam olarak çıkartılması nüks ihtimalini düşürmektedir. Bu nedenle tümörün geniş cerrahi sınırlarla çıkartılması tavsiye edilmektedir. Ancak tümörün anatomik yerleşimi önemli olup geniş bir rezeksiyon uygulanması idrar ve gayta inkontinansı gibi nörolojik defisitlere yol açabilmektedir. Cerrahi eksizyonun tam yapılamadığı olgularda lokal nüksler sık görülür. Tümörün yerleşim yeri ve boyutu nedeniyle uygun cerrahi yapılamayan olgularda tedaviye radyoterapi eklenir (9).

Kordomalar nadir görülmeleri, sıklıkla lokal nüks göstermeleri ve hem radyolojik hem de morfolojik açıdan diğer benign ve malign neoplazmlar ile karışmaları nedeniyle önemli bir yere sahiptirler.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Bandyopadhyay A, Goswami BK, Pramanik R, Majumdar K, Gangopadhyay M. Cytopathological dilemma of anaplastic sacral chordoma with radiological and Histological corroboration. *Türk Patoloji Derg.* 2011;27(2):157-60.
2. Sarsık B, Doganavsargil B, Başdemir G, Zileli M, Sabah D, Öztop F. Chordomas: Is it possible to predict recurrence? *Türk Patoloji Derg.* 2009; 25:27-34.
3. Rosai J: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed., St. Louis, Missouri, Elsevier Mosby 2004;2183-5
4. Altaner Ş, Özyılmaz F, Çakır B, Kutlu AK. Vertebral Kordoma: Olgu Sunumu. *Ankara Patoloji Bülteni* 1999;16(2):45-8
5. Canda MS, Kurtoğlu B, Kuyucuoğlu MF, Güner EM, Sade B. Kordomaların Histopatolojik, Doku Kimyasal ve İmmun Doku Kimyasal Özellikleri ve Bir Olgu Sunumu. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* 1998;4(1-2):42-5.
6. Shih AR, Cote GM, Chebib I, Choy E, DeLaney T, Deshpande V, Hornicek F, Miao R, Schwab J, Nielsen G, Chen YL. Clinicopathologic characteristics of poorly differentiated chordoma. *Mod Pathol.* 2018;31(8):1237-45.
7. Manasan, Criston & Jr, Jose. Dedifferentiated Chordoma in a 53-year-old Female: A Case Report. *Philippine Journal of Pathology* 2018;3: 12-5.
8. Rekhi B, Banerjee D, Ramadwar M, Bajpai J, Jambhekar NA. Clinicopathologic features of four rare types of chordomas, confirmed by brachyury immunostaining. *Indian J Pathol Microbiol* 2017; 60:350-4
9. Canpolat T, Bal N, Cınar BM. Clinical and histopathological characteristics and differential diagnosis of chordomas. *Cukurova Med J* 2016;41(4):771-6.
10. Zhou Y, Hu B, Wu Z, Cheng H, Dai M, Zhang B. A giant lumbar chordoma: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(25): e11128.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisinde İmmun Kontrol Nokta İnhibitörleri Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer

Ummugul Uyeturk¹ , Ayhan Çetinkaya² 

¹Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD, Bolu, Türkiye

²Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Bolu, Türkiye



Öz

Akciğer kanseri, tüm dünyada en fazla görülen ve en fazla ölüme neden olan kanserdir. Çoğunlukla ileri evrede tanı konulan küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) standart kemoterapilere ve hedefe yönelik tedavilere rağmen sağkalım süresi oldukça kısadır. Bu yüzden yeni tedavi arayışları devam etmektedir. Aktive T lenfositlerden ekspresse edilen programlanmış ölüm-1 (PD-1) reseptörleri tümör hücreleri tarafından ekspresse edilen PD-ligand 1 (L1) ve PD-L2 ile bağlandığında T lenfosit aktivasyonu downregüle edilerek tümör hücreleri kendilerini korumakta ve yaşamaya devam etmektedirler. KHDAK'de immün kontrol nokta inhibitörlerinden nivolumab ve pembrolizumab PD-1 reseptörlerini, atezolizumab ve durvalumab ise PD-L1 reseptörlerini inhibe ederek etki gösterir. Bu derlemenin amacı bu tedavilerin hangi KHDAK hücre grubunda, hangi evrede kullanılmasının en fazla yarar sağlayacağını ve yan etki profilini değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, immün kontrol nokta inhibitörleri, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab

Abstract

Lung cancer is the most common and deadliest cancer in the world. Non-small cell lung cancer (NSCLC), which is mostly diagnosed in advanced stages, has a short overall survival despite standard chemotherapy and targeted therapies. Therefore, the quest to find new treatment continues. When programmed death-1 (PD-1) receptors expressed from activated T lymphocytes bind with PD-ligand 1 (L1) and PD-L2 expressed by tumor cells, T lymphocyte activation is downregulated and tumor cells protect themselves and survive. In NSCLC, immune check point inhibitors nivolumab and pembrolizumab act by inhibiting PD-1 receptors, while atezolizumab and durvalumab by inhibiting PD-L1 receptors. The aim of this review is to evaluate which NSCLC cell groups and which stage these treatments will be most effective and also the side effect profile.

Keywords: Non-small cell lung cancer, immune check-point inhibitors, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab

GİRİŞ

Dünya Kanser istatistik (GLOBOCAN) 2018 verilerine göre her iki cinsiyet için, maligne melanom dışı deri kanserleri hariç tutulduğunda, akciğer kanseri en sık tanı konulan (%11.6) ve en fazla ölüme (%18.4) neden olan kanserdir (1). Çoğunlukla ileri evrede tanı konulan bu kanserde standart platin bazlı kemoterapiler ve hedefe yönelik tedavilere rağmen hastaların sadece %19'u 5 yıl ve daha uzun sağkalım süresine erişebilmektedir (2).

Dünya sağlık örgütü biyolojik yapıyı, tedaviyi ve prognozu göz önüne alarak akciğer kanserini;

küçük hücreli ve küçük hücreli dışı olmak üzere 2 büyük gruba ayırmıştır (3). Hastaların % 80'den fazlası küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) grubundadır. KHDAK'de yassı hücreli olmayan (adenokarsinom, büyük hücreli ve diğerleri) ve yassı hücreli akciğer kanseri olmak üzere iki büyük gruba ayrılmaktadır. Adenokarsinom en sık görülen histolojik alt tip olmakla birlikte, sigara içmeyenlerde de en sık görülen histolojik alt tiptir (4).

Son yıllarda tarama programları, minimal invaziv tekniklerle tanı konulması, ileri radyoterapi teknikleri (stereotaktik ablatif radyoterapi gibi), hedefe yönelik ajanlar ve immunoterapiler ile bu

İletişim Bilgisi / Correspondence

Prof. Dr. Ummugul Uyeturk, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı 14030 Bolu – Türkiye

E-mail: ummuguluyeturk@yahoo.com.tr

Geliş tarihi / Received: 02.01.2020 Kabul tarihi / Accepted: 13.02.2020 Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Yok / None

kanserin sağkalım sonuçlarında da olumlu sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır (5-7).

Bu derlemenin amacı immün kontrol nokta inhibitörlerinin KHDAK'ı tedavisinde hangi histolojik alt grupta, hangi evrede, hangi sırada, monoterapi mi yoksa sitotoksik kemoterapi ile birlikte kullanılmasının sağkalıma etkisinin olup olmadığını incelemek ve yan etkilerini güncel veriler ışığında değerlendirmektir.

İmmün Kontrol Nokta İnhibitörleri

Aktive T lenfositlerden ekspresse edilen programlanmış ölüm-1 (PD-1) reseptörleri tümör hücreleri tarafından ekspresse edilen PD-ligand 1 (L1) ve PD-L2 ile bağlandığında T lenfosit aktivasyonu downregüle edilerek tümör hücreleri immün cevaptan kaçmaktadır (8).

İmmün kontrol nokta inhibitör antikoları PD-1 reseptör ve PD-L1 inhibe ederek antitümör immunitiyi iyileştirerek etki gösteririr (9, 10). İmmün kontrol nokta inhibitörlerinden nivolumab ve pembrolizumab PD-1 reseptörlerini, atezolizumab ve durvalumab ise PD-L1 reseptörlerini inhibe ederek etki gösterir (11). PACIFIC çalışmasıyla kemoradyoterapi sonrası, evre III KHDAK tedavisinde anti-PD-L1 antikoru durvalumab, etkinliği kanıtlanmış ilk immün kontrol nokta inhibitörü olmuştur (12).

Nivolumab

Nivolumab tamamen insan IgG4 antikoruudur. PD-1 aracılığı ile olan sinyalleme bozar ve antitümör immüniteyi geri getirebilir (13). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kemoterapi (standart platinum bazlı rejimler) sonrası hem yassı hücreli, hem de yassı hücreli olmayan KHDAK PD-L1 protein ekspresyonun düzeyinden bağımsız olarak onaylanmıştır.

Randomize, faz 3 bir çalışma olan CheckMate 017 çalışmasında, evre IIIB-IV yassı hücreli KHDAK tanısı olan, 1.sıra kemoterapi (sisplatin bazlı) sonrası progresyon görülen hastalar ikinci sıra tedavi olarak, 272 hasta 135'i nivolumab 3 mg/kg

15 günde bir ve 137'si dosetaksel 75 mg/m² 21 günde bir olmak üzere randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası genel sağkalım olarak alınmıştır. Çalışma sonucunda nivolumabın dosetaksle karşı genel sağkalımda 9.2 aya (95% CI, 7.3 – 13.3) karşı 6 ay (%95 CI, 5.1-7.3) iyileşme sağladığı bulunmuştur. Cevap oranı nivolumab grubunda %20 iken, dosetaksel grubunda %9 olarak bulunmuştur (p=0.008). PD-L1 ekspresyonunun hastaların %53'ünde %1'den daha fazla eksprese edildiğinin bulunduğu bu çalışmada tedavi etkinliği ile PD-L1 ekspresyonu arasında ilişkili bulunmamıştır. PD-L1 ekspresyon oranının ne prognostik ne de prediktif faydası olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Tedavi ilişkili grade 3-4 yan etkiler nivolumab grubunda %7 iken, dosetaksel grubunda %55 olarak bulunmuştur. Herhangi bir derecede pnömonit görülme oranı nivolumab ile %5 iken (grad 4 %1) dosetakselde bu yan etkiye rastlanmamıştır. Bir hasta interstisyel pnömoni nedeni ile nivolumab kolunda exitus olmuştur (14).

Bu konu ile yapılan diğer bir faz 3 çalışma olan CheckMate 057 çalışmasına, evre IIIB-IV, yassı hücreli olmayan KHDAK'li, cerrahi veya radyoterapi sonrası nüks etmiş platinum bazlı ikili tedavi sonrası progresse olmuş hastalar alınmıştır. Çalışmaya EGFR mutant veya ALK füzyonu gösteren hastaların daha önce EGFR veya ALK tirozin kinaz inhibitörü kullanmış olanları da dahil edilmiştir. Hastalar ikinci sıra tedavi olarak nivolumab (287 hasta) ve dosetaksel (268 hasta) koluna randomize edilmiştir. Yassı hücreli olmayan KHDAK'de, nivolumab, daha önceden tümörde tanımlanmış $\geq 1\%$, $\geq 5\%$, ve $\geq 10\%$ PD-L1 ekspresyon düzeylerinin hepsinde yanıt oranı dosetaksel kolunda %12 iken nivolumab kolunda %19 (p=0.02), genel sağkalım nivolumab kolunda 12.2 aya karşın (%95 CI, 9.7 -15.0) dosetaksel kolunda 9.4 ay (%95 CI, 8.1- 10.7) olarak bulunmuştur. Tedavi ilişkili olaylar nivolumab grubunda %10'ken, dosetaksel grubunda %54 oranında görülmüştür (15).

Bu iki çalışmada yassı hücreli (CheckMate 017) ve

yassı hücreli olmayan (CheckMate 057) KHDAK'li hastaların minimum 40.3 ay takip süresinden sonra bile nivolumab kolunda sağkalım yararının devam ettiği, 3 yıllık sağkalım oranı nivolumab kolunda %17 [%95CI, 14% -21%] karşı dozetaksel kolunda %8 (%95 CI, % 6- %11) olarak bulunmuştur. Hatta karaciğer metastazı olan hastalarda da sağkalım faydasının sürdüğü görülmüştür(16).

Daha önce metastatik hastalık için sistemik tedavi almayan, yassı veya yassı hücreli olmayan, evre IV veya rekurrent (adjuvan veya neoadjuvan kemoterapi almışsa 6 ay önce tamamlayan) KHDAK hastalar CheckMate 026 çalışmasında değerlendirilmiştir. PD-L1 ekspresyon düzeyi %1 veya daha fazla olan 271 hasta nivolumab, 270 hasta kemoterapi koluna randomize edilmiştir. Birinci sonlanım noktası olan progresyonsuz sağkalımda PD-L1 düzeyi >%5 olan hasta grubunda nivolumab ile standart kemoterapi koluna göre anlamlı fark bulunamamıştır (4.2 aya karşı 5.9 ay), yine genel sağkalımda da PD-L1 düzeyi >%5 olan hasta grubunda nivolumab ile standart kemoterapi kolu arasında anlamlı fark bulunamamıştır (14.4 aya karşı 13.2 ay). PD-L1 düzeyi >%5 olan hasta grubunda nivolumab ile dozetaksel karşılaştırmasında objektif cevap oranında %26'ya karşı %34 bulunmuş, cevap süresi ortanca 12.1 aya karşın 5.7 ay bulunmuştur. Grad 3 ve daha yüksek yan etkiler nivolumab grubunda dozetaksel grubuna göre daha az bulunmuştur (%18 karşı %51). Herhangi bir derecede pnömonit görülme oranı nivolumab ile %5 iken (şiddetli %2.2) kemoterapi grubunda %0.04 olarak bulunmuştur (17).

Nivolumab ile ipilimumabın kombinasyon etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalardan biri olan CheckMate 227 çalışmasında evre IV veya nüks, daha önce tedavi edilmemiş EGFR ve ALK mutasyonu bilinmeyen yassı veya yassı hücreli olmayan KHDAK hastalar nivolumab kolu, nivolumab ve ipilimumab kombinasyon kolu ve kemoterapi kollarına randomize edilmiştir. PD-L1 en az % 1 olan 1189 hasta 1: 1: 1 nivolumab

monoterapi (240 mg 15 günde bir), nivolumab (3 mg/kg) ve ipilimumab (1 mg/kg 6 haftada bir), veya kemoterapi (platin ve pemetrexed veya platin ve gemesitabin) ve PD-L1 % 1'den daha düşük olan 550 hasta 1:1:1 olmak üzere nivolumab monoterapi (360 mg her 3 haftada bir), nivolumab ve ipilimumab kombinasyon şeklinde ve kemoterapi kollarına randomize edilmiştir. Tümör mutasyon yükü yüksek olan hastalarda nivolumab ve ipilimumab grubunda, kemoterapi grubuna göre ortanca progresyonsuz sağkalım 7.2 aya (%95 CI, 5.5 - 13.2) karşı 5.5 ay (%95 CI, 4.4 -5.8) (p<0.001), 1 yıllık progresyonsuz sağkalım % 42.6 karşı % 13.2, objektif cevap oranı nivolumab ve ipilimumab grubunda % 45.3 ve kemoterapi grubunda % 26.9 bulunmuştur. Tedaviye bağlı grad 3 veya 4 yan etkiler nivolumab ve ipilimumab grubunda % 31.2 ve kemoterapi grubunda %36.1 olarak bulunmuştur. Birinci sıra tedavide nivolumab ve ipilimumab kombinasyonunun kemoterapiye göre PD-L1 düzeyinden bağımsız olarak hastaların genel sağkalım süresini uzattığı sonucuna varılmıştır (18).

Pembrolizumab

Pembrolizumab Çin hamster over hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen, insanlaştırılmış, monoklonal bir anti-programlı hücre ölümü-1 (PD-1) antikorudur.

Pembrolizumabın etkinliğinin değerlendirildiği KEYNOTE 010 faz 2/3 çalışmasına 202 merkez ve 24 ülke katılmıştır. Daha önceden tedavi edilmiş KHDAK hastalar çalışmaya alınmıştır. PD-L1 ekspresyonu en az %1 olan hastalar pembrolizumab 2 mg/kg (345 hasta), pembrolizumab 10 mg/kg (346 hasta,) dozetaksel 75 mg/m² (343 hasta), tüm tedaviler 3 haftada bir verilmek üzere randomize edilmiştir. Tümörde PD-L1 düzeyi %50 ve üzerinde ekspresyon olan hastalarda pembrolizumab 2 mg/kg kolunda dozetaksel kolundan (median 14.9 ay karşı 8.2 ay; HR 0.54, %95 CI, 0.38–0.77; p=0.0002) ve pembrolizumab 10 mg/kg kolunda dozetaksel

kolundan (17.3 ay karşı 8.2 ay; 0.50, 0.36–0.70; $p < 0.0001$) genel sağkalımda önemli iyileşme olduğu görülmüştür. En fazla görülen yan etki pembrolizumab kolunda hipo ve hipertiroidizm, pnömonitis, grad 3-5 yan etki %1 oranında pnömonitis ve ciddi deri reaksiyonu olarak raporlanmıştır (19).

Birinci sıra tedavide pembrolizumab ve kemoterapi kombinasyonunun etkinliğinin değerlendirildiği KEYNOTE 021 çalışmasında, daha önce tedavi edilmemiş evre IIIB ve IV, yassı hücreli olmayan KHDAK 123 hasta, 4 siklus kemoterapiye (karboplatin ve pemetrexed) ek olarak pembrolizumab (200 mg her 3 haftada bir) veya plasebo (63 hasta) kollarına randomize edilmiştir. Kombinasyon kolunda %41 hastada, kemoterapi kolunda %27 hastada grad 3-5 tedavi ile ilişkili yan etkiler görülmüş, kemoterapiye pembrolizumab eklenmesinin hastaliksız sağkalım ve genel yanıt oranlarında iyileşmeye neden olduğu bulunmuştur (20).

Bu çalışmanın 24 aylık takip sonuçlarında da progresyonsuz sağkalım ve genel yanıt oranlarında cisplatin pemetrexed tedavisine pembrolizumab eklenmesinin önemli iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (21).

Birinci sıra tedavide monoterapi olarak pembrolizumab (yassı hücreli ve yassı hücreli olmayan KHDAK) etkinliğinin değerlendirildiği, 213 merkez ve 32 ülkenin katıldığı faz 3 KEYNOTE 042 çalışmasında 1274 hasta (902 erkek, 372 kadın) değerlendirilmiştir. Pembrolizumab 200 mg, 3 haftada bir, 35 siklusa kadar ($n = 637$) ve kemoterapi 4-6 kür ($n = 637$) kollarına randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası PDL-1 %50 veya yüksek olanlar, %20 veya yüksek olanlar ve %1 veya yüksek olan hastalar olmak üzere pembrolizumab ve kemoterapi grubunda genel sağkalımının değerlendirilmesi planlanmıştır. Genel sağkalım süresi; pembrolizumab grubunda kemoterapi grubuna göre üç TPS grubunda da oldukça uzun bulunmuştur (20 aya karşı 12.2 ay, 17.7 aya karşın 13 ay ve 16.7 aya karşın 12.1 ay).

Tedavi ilişkili grade 3 ve üzeri yan etkiler pembrolizumab grubunda 113(%18) ve kemoterapi grubunda 252(%41) hastada görülmüştür. Pembrolizumabın kemoterapiye göre daha iyi güvenlik profiline sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır (22).

Birinci sıra tedavide yassı hücreli KHDAK hastalarda pembrolizumab ve kemoterapi kombinasyonunun etkinliğinin değerlendirildiği faz 3, KEYNOTE 407 çalışmasına, 559 yassı hücreli KHDAK hasta randomize edilmiştir. Tüm hastalar 4 siklus karboplatine ek olarak paklitaksel veya nab paklitaksel tedavisi aldıktan sonra kemoterapiye ek olarak pembrolizumab (35 siklus) veya plasebo gruplarına ayrılmıştır. Primer sonlanım noktası hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım olarak belirlenmiştir. Median genel sağkalım kemoterapi ve pembrolizumab grubunda 15.9 ay (%95 CI, 13.2 ay - erişilmedi) ve kemoterapi ve plasebo grubunda 11.3 ay bulunmuştur. Genel sağkalım yararının PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak mevcut olduğu görülmüştür. Grad 3 veya yüksek yan etkiler kemoterapi ve pembrolizumab kombinasyon kolunda %69.8, kemoterapi ve plasebo kolunda %68.2 olarak bulunmuştur. Daha önce tedavi edilmemiş yassı hücreli KHDAK hastalarda karboplatine paklitaksel veya nab paklitaksel eklenen kombinasyon kemoterapisine pembrolizumab eklenmesinin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda önemli iyileşmeye neden olduğu sonucuna ulaşılmıştır (23).

Atezolizumab

Atezolizumab, rekombinant DNA teknolojisiyle Çin hamsteri yumurtalık hücrelerinde üretilen bir Fc bölgesi değiştirilmiş, hümanize IgG1 anti- PD-L1 monoklonal antikorudur.

Evre III B veya IV, yassı hücreli veya yassı hücreli olmayan KHDAK hastalarda ikinci sıra tedavide atezolizumabın etkinliğinin değerlendirildiği randomize, faz 3, açık etiketli OAK çalışmasına 194 merkez, 31 ülke katılmıştır. Hastalar atezolizumab 1200 mg (425 hasta) veya

dosetaksel 75 mg/m² (425 hasta) her 3 haftada bir randomize edilmiştir. Median genel sağkalım atezolizumab grubunda 13.8 aya (%95 CI, 11.8–15.7) karşı dosetaksel grubunda 9.6 ay (8.6–11.2) (p=0.0003) bulunmuştur. Grade 3 veya yüksek yan etkiler atezolizumab grubunda %15 ve dosetaksel grubunda %43 olarak bulunmuştur. Akciğer enfeksiyonu ile ilişkili ölüm 1 hastada dosetaksel grubunda görülmüştür (24).

Durvalumab

Durvalumab PD-L1'in PD-1 ve CD80 ile etkileşimini bloke eden bir insan immüno globulin G1 kappa (IgG1p) monoklonal antikordur. PD-L1 / PD-1 ve PD-L1 / CD80 etkileşimlerinin bloke edilmesi, antikora bağlı hücre aracılı sitotoksisiteyi indüklemeyen bağıklık yanıtlarının inhibisyonunu ortadan kaldırır.

Kemoradyoterapi sonrası konsolidasyon tedavisi durvalumabın etkinliğinin değerlendirildiği faz 3, PACIFIC çalışmasında hastalar durvalumab (10 mg/kg 15 günde bir) (473 hasta) ve plasebo (236 hasta) kolları olmak üzere 2:1 randomize edilmiştir. Median progresyonsuz sağkalım durvalumab kolunda 16.8 aya (13-18.1ay) karşı plasebo kolunda 5.6 ay (4.6-7.8 ay) (p<0.001) bulunmuştur. Median ölüm zamanı veya metastaz zamanı durvalumab kolunda plasebodan daha uzun olduğu görülmüştür (23.2 aya karşı 14.6 ay; p<0.001). Grad 3 veya 4 yan etki durvalumab kolunda % 29.9, plasebo kolunda %26.1 görülmüştür. En sık görülen grad 3 veya 4 yan etki pnömoni (%4.4 ve %3.8) olmuştur. Durvalumab kolunda % 15.4 plasebo grubunda % 9.8 yan etkiden dolayı tedavi kesilmek zorunda kalmış, güvenlik profili durvalumab ile plasebo benzer bulunmuştur (12).

İmmün kontrol nokta inhibitörleri PD-1 ya da PD-L1 reseptörlerini bloke ederek tümör hücrelerinin T lenfositler tarafından öldürülmesine neden olurlar. Kemoterapi sonrası ikinci basamakta anti-PD1/PDL-1 inhibitörlerinin FDA onayı almasından sonra hangi hastanın daha iyi yanıt vereceği sorusu gündeme gelmiştir. PD-1 reseptör düzeyi

ve tümör yükü tedaviye yanıt göstermede güvenilir parametreler değildir. Driver mutasyonu pozitif olanlarda immünoterapi ile genelde iyi yanıtlar elde edilememektedir. Hiperprogresyon ikinci bir sorundur çoğunluk sigara içicilerde ve immünojenik yanıtın yüksek olduğu bireylerde daha çok gözlemlendiği düşünülmekle beraber bu sorunun nasıl çözüleceği şu anda bilinmemektedir. Tedaviye direnç de yaygın bir sorundur driver mutasyon varlığı dışında gelişen dirençlerde ne yapılabileceği belli olmamakla beraber anti-PD-1/PDL-1 ile anti-CTLA-4 kombinasyon tedavileri ile yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, tedaviye direnç halinde combine tedavilerinin kullanılabileceği düşünülmektedir. Bu tedaviler ile elde edilen genel sağkalım süreleri standart kemoterapiler ile elde edilen genel sağkalım sürelerinden oldukça uzundur. İleri dönemlerde KHDAK hastalarda bu tedaviler ümit vadetmektedirler.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians 2018; 68(6):394-424.
2. Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdel-Rahman O, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA oncology 2019; 27.
3. Mengoli MC, Longo FR, Frassetto F, Cavazza A, Dubini A, Ali G, et al. The 2015 World Health Organization Classification of lung tumors: new entities since the 2004 Classification. Pathologica 2018; 110(1):39-67.
4. Siegel DA, Jatlaoui TC, Koumans EH, Kiernan EA, Lauer M, and Cates JE, et al. Update: Interim guidance for health care providers evaluating and caring for patients with suspected

- e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury - United States, October 2019. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2019; 19(12):3420-28.
- Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, Galen B. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology* 2011; 258(1):243-53.
 - Baker S, Dahele M, Lagerwaard FJ, Senan S. A critical review of recent developments in radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Radiation oncology (London, England)* 2016; 11(1):115.
 - Abdel Karim N, Kelly K. Role of Targeted Therapy and Immune Checkpoint Blockers in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. *The oncologist* 2019; 24(9):1270-84.
 - Pardoll DM. Immunology beats cancer: a blueprint for successful translation. *Nature immunology* 2012; 13(12):1129-32.
 - Gorbet MJ, Ranjan A. Cancer immunotherapy with immunoadjuvants, nanoparticles, and checkpoint inhibitors: Recent progress and challenges in treatment and tracking response to immunotherapy. *Pharmacology & therapeutics* 2019; 107456.
 - Soria JC, Marabelle A, Brahmer JR, Gettinger S. Immune checkpoint modulation for non-small cell lung cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2015; 21(10):2256-62.
 - Chen R, Tao Y, Xu X, Shan L, Jiang H, Yin Q. The efficacy and safety of nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab in treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Discovery medicine* 2018; 26(143):155-66.
 - Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379(24):2342-50.
 - Brahmer JR, Hammers H, Lipson EJ. Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. *Future oncology (London, England)* 2015; 11(9):1307-26.
 - Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(2):123-35.
 - Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(17):1627-1639.
 - Vokes EE, Ready N, Felip E, Horn L, Burgio MA, Antonia SJ. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol.* 2018; 29(4):959-65.
 - Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376(25):2415-26.
 - Reck M, Schenker M, Lee KH, Provencio M, Nishio M, Lesniewski-Kmak K, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial. *Eur J Can* 2019; 116:137-47.
 - Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2016; 387(10027):1540-50.
 - Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *The Lancet Oncology* 2016; 17(11):1497-508.
 - Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF. 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2019; 14(1):124-9.
 - Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2019; 393(10183):1819-30.
 - Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 2018; 379(21):2040-51.
 - Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2017; 389(10066):255-65.

