

# Hitit Medical Journal

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

**VOLUME: 2 ISSUE: 2**

**JUNE 2020**

**E-ISSN: 2687-4717**





Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi adına  
Derginin Sahibi  
(Owner on behalf of Hitit University  
Medical Faculty)

Prof. Dr. Meral GÜLHAN  
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dekani

**Editör / Editor**

Prof. Dr. Ayşegül TAYLAN ÖZKAN

**Editöryal Kurul / Editorial Board**

Doç. Dr. Sertaç ARSLAN  
Doç. Dr. Doğan ATAN  
Doç. Dr. Nihal AYDEMİR  
Doç. Dr. Çağatay ÇAĞLAR  
Doç. Dr. Adem İlkay DİKEN  
Doç. Dr. Semra GÜRESER  
Doç. Dr. Havva Nur PELTEK KENDİRCİ  
Doç. Dr. İbrahim Tayfun ŞAHİNER  
Doç. Dr. Engin ŞENEL

**İstatistik Editöryal Kurul Üyesi / The  
member of Statistical Editorial Board**  
Dr. Öğr. Üyesi Emre DEMİR

**Teknik Editörler (Technical Editors)**  
Dr. Öğr. Üyesi Murathan ERKENT  
Dr. Öğr. Üyesi Sertan ÖZYALÇIN  
Dr. Öğr. Üyesi Gülce Gökgöz ÖZİŞİK

**Tasarım / Design**  
Doç. Dr. Çağatay ÇAĞLAR

**Basım Tarihi / Date of Issue**  
23.06.2020

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi  
yilda üç sayı olarak (Şubat, Haziran ve  
Ekim) yayımlanan, çift-kör hakemlik  
değerlendirmesi yapan bir tıp dergisidir.  
Yazılar yayıncı kuruluştan izin  
alınmadan kısmen veya tamamen bir  
başka ortamda yayınlanamaz.

*Hitit Medical Journal is a double blind  
peer-reviewed medical journal which is  
published thrice per year (February,  
Jun, October). Manuscripts may not be  
published partially or totally on other  
media without permission from the  
publisher.*

**İletişim Adresi / Contact info**

Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi 2. Kat.  
Çepni Mah. İnönü Caddesi No:176  
Merkez ÇORUM  
hmj@hitit.edu.tr

# Hitit Medical Journal

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

## DANIŞMA KURULU

Çağatay Evrim AFŞARLAR	Çocuk Cerrahi	ÇORUM
Atif AKSEKİLİ	Ortopedi	ANKARA
Pınar ALTIAYLIK ÖZER	Göz Hastalıkları	ANKARA
Ebru ARHAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Çocuk Nöroloji)	ANKARA
Arif ARISOY	Kardiyoloji	TOKAT
Sevim ASLAN FELEK	Kulak, Burun, Boğaz Hastalıkları	ÇORUM
İhsan ATEŞ	İç Hastalıkları	ANKARA
Ercan AYZAZ	Histoloji ve Embriyoloji	ÇORUM
Oktay AYDIN	Genel Cerrahi	KIRIKKALE
Yılmaz BAŞ	Tıbbi patoloji	ÇORUM
Fatmagül BAŞARSLAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	ÇORUM
Murat BAYKAM	Üroloji	ÇORUM
Nurcan BAYKAM	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	ÇORUM
Asuman BİRİNCİ	Tıbbi Mikrobiyoloji	SAMSUN
Mehmet Ömer BOSTANCI	Fizyoloji	ÇORUM
Settar BOSTANOĞLU	Genel Cerrahi	ÇORUM
Betül BOZKURT	Genel Cerrahi	ÇORUM
Demet CANSARAN DUMAN	Tıbbi Mikrobiyoloji	ANKARA
İsmail CEYHAN	Tıbbi Mikrobiyoloji	BALIKESİR
Hasan Basri ÇAKMAK	Göz Hastalıkları	ÇORUM
Murat ÇALBIYIK	Ortopedi ve Travmatoloji	ÇORUM
Nilay ÇÖPLÜ	Tıbbi Mikrobiyoloji	KASTAMONU
Bahar ÇUHADAR ÇAKIR	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Sosyal Pediatri)	ANKARA
Emre DEMİR	Biyostatistik	ÇORUM
Kürşat DERİCİ	Farmakoloji	KIRIKKALE
Emine DİBEK MISIRLIOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Çocuk Alerji)	ANKARA
Funda DOĞRUMAN AL	Tıbbi Mikrobiyoloji	ANKARA
Mete DOLAPÇI	Genel Cerrahi	ANKARA
Feza EKİZ	Genel Cerrahi	İSTANBUL
Özlem ERÇEN DİKEN	Göğüs Hastalıkları	ÇORUM
Ali Kemal ERENLER	Acil Tıp	ÇORUM
Berrin ESEN	Tıbbi Mikrobiyoloji	ANKARA
Kibriya FİDAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Nefroloji)	ANKARA
Umut GAZI	Tıbbi Mikrobiyoloji	KIBRIS
Zehra GÖLBAŞI	Kardiyoloji	ÇORUM
Ümit GÖRKEM	Kadın Hastalıkları ve Doğum	ÇORUM
Meral GÜLHAN	Göğüs Hastalıkları	ÇORUM
Burak GÜMÜŞ	Adli Tıp	ÇORUM
Ersin GÜNAY	Göğüs Hastalıkları	AFYON
Ayşen GÜNEL ÖZCAN	Tıbbi Biyoloji	ANKARA
Muhammed Onur HANEDAN	KVC	TRABZON
Arda IŞIK	Genel Cerrahi	ERZİNCAN
A.Cem İBİŞ	Genel Cerrahi	İSTANBUL
İlker İLHANLI	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	SAMSUN
Yavuz Selim İNTEPE	Göğüs Hastalıkları	YOZGAT
Melek KARAKURT	Onkoloji	KONYA
Yusuf KARAVELİOĞLU	Kardiyoloji	ÇORUM
Hüseyin KAYADİBİ	Biyokimya	ÇORUM
Murat KEKİLLİ	Gasroenteroloji	ANKARA
Murat KENDİRCİ	Genel Cerrahi	ÇORUM
Remzi KIZILTAN	Genel Cerrahi	VAN
Esin KİBAR GÜL	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Kardiyoloji)	ANKARA
Aysel KOCAĞÜL ÇELİKBAŞ	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	ÇORUM
Sabri KÖSEOĞLU	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	MUĞLA
Rauf Oğuzhan KUM	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	ANKARA
Ferit Kerim KÜÇÜKLER	Endokrinoloji	İSTANBUL
Sevda LAFÇI FAHRİOĞLU	Anatomi	KIBRIS
Ümrhan MUSLU	Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi	ÇORUM
Ayşe Feyda NURSAL	Tıbbi Genetik	ÇORUM
Oğuzhan ÖZCAN	Tıbbi Biyokimya	HATAY
Talih ÖZDAŞ	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	ADANA
Fikri ÖZDEMİR	Anatomi	ÇORUM
Fatih ÖZDOĞAN	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	KOCAELİ
Sumru ÖZEL	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	ÇORUM
Gülsüm ÖZKAN	Nefroloji	TEKİRDAĞ
Adem ÖZKARA	Aile Hekimliği	ANKARA
Abdullah ÖZKAYA	Göz Hastalıkları	İSTANBUL
Coşkun ÖZTEKİN	Aile Hekimliği	ÇORUM
Faruk PEHLİVANLI	Genel Cerrahi	KIRIKKALE
Emrah RUH	Tıbbi Mikrobiyoloji	KIBRIS
Mesut SEZİKLİ	Gastroenteroloji	ÇORUM
İlker SOLMAZ	Beyin ve Sinir Cerrahisi	ÇORUM
Yaprak Dilber ŞİMAY	Tıbbi Farmakoloji	ÇORUM
Cihan TOĞRUL	Kadın Hastalıkları ve Doğum	ÇORUM
Emel TÜMBAY	Tıbbi Mikrobiyoloji	İZMİR
Doğan UNCU	Onkoloji	ANKARA
Funda UYSAL TAN	Nöroloji	ÇORUM
Şükran ÜLGER	Radyasyon Onkolojisi	ÇORUM
Sevim ÜNAL	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Yenidoğan)	ANKARA
Özgür YAĞAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	ÇORUM
Adnan YALÇINKAYA	Kalp ve Damar Cerrahisi	ÇORUM
Tekin YAŞAR	Göz Hastalıkları	İSTANBUL
Ece YAZLA ASAFÖV	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	ÇORUM
Akın YILMAZ	Tıbbi Biyoloji	ÇORUM
Ayşe YILMAZ	Göğüs Hastalıkları	ÇORUM
Neziha YILMAZ	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	YOZGAT
Cüneyt YÜCESOY	Radyoloji	ÇORUM
Sinan ZEHİR	Ortopedi ve Travmatoloji	ÇORUM

---

## Editörden

---

Bu yıl 2., toplamda 4. sayımız olan Haziran 2020 sayısında 4 Orjinal makalenin yanısıra 2 Olgu sunumu ve 1 Derleme türü makaleler bulunmaktadır. Bu sayıda da akademik düzeyi yüksek, teknik olarak iyi hazırlanmış ve anlaşılır bilimsel çalışmaları okuyacaksınız. Umarım kendi ilgi alanınıza giren bu güzel çalışmaları ilgiyle okursunuz.

Dergimiz 'Editöre mektup' türünde yazılara da yer vermektedir. İlgi alanınıza giren çalışmayla ilgili fikir, katkı ya da sorularınızdan oluşacak mektup türündeki yazılar bilim dünyasına katkı sağlayacaktır.

Dergimiz 'etik konular'da hassasiyet göstermektedir. Ayrıca etik izin konusu dizinlerde yer alabilmek için de önemlidir. Bundan dolayı dergimize göndereceğiniz tüm orjinal araştırmalar için retrospektif de olsa etik kurul onayı gerekmektedir. Bu konuyu tekrar önemle hatırlatmak isteriz.

Saygılarımızla.

**Hitit Medical Journal Editöryal Kurulu**



## ORJİNAL MAKALELER / ORIGINAL ARTICLES

---

### Geriatrik Yaş Popülasyonunun Ses Performansının Objektif ve Subjektif Olarak Değerlendirilmesi

*Objective and Subjective Analysis of Voice Performance in the Geriatric Population*

Murat Kılıç, Doğan Atan

26-30

---

### KABG Sonrası Safen İnsizyon Yaralarının Primer ve Vakum Yardımlı Kapama Sonuçları

*Primary or Vacuum Assisted Closure for the Leg Incision Wound Infections Following CABG*

Utku Alemdaroğlu, Sertan Özyalçın, İzzet Hafez, Emir Erol, Adnan Yalçınkaya,

Hüseyin Ali Tünel, Adem İlkay Diken

31-35

---

### Kolon Adenokarsinomlarında KRAS Mutasyonlarının Sıklığı ve Lenf Nodu Metastazı ile İlişkisi

*Incidence of KRAS Mutations in Colon Adenocarcinomas and its Association*

*With Lymph Node Metastases*

Gökhan Varlı, İbrahim Hanifi Özercan, Ebru Önalın

36-41

---

### Yenidoğan Kliniğinde İndirekt Hiperbilirubinemi Nedeniyle İzlenen Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Etiyolojilerinin Değerlendirilmesi

*Evaluation of the Epidemiological Characteristics and Etiology of Patients Following in*

*Indirect Hyperbilirubinemia in the Newborn Clinic*

Elif Sağsak, Ayşegül Zenciroğlu

42-48

---

## DERLEME / REVIEW

---

### Cinsiyet Disforisinde Genetik Faktörlerin Rolü

*The Role of Genetic Factors in Gender Dysphoria*

Duygu Onur Cura, Tufan Çankaya, Ayfer Ülgenalp

49-55

---

## OLGU SUNUMU / CASE REPORT

---

### Nadir Bir Akut Karın Sebebi Yabancı Cisime Bağlı Perforasyon

*A Rare Cause of Acute Abdomen Perforation Due to Foreign Body*

Murathan Erkent, İbrahim Tayfun Şahiner, Murat Kendirci, Ramazan Topçu, İsmail Sezikli

56-58

---

### A Case of Erythema ab igne Containing Atypical Squamous Cells in Epithelium Epitelede

*Atipik Skuamöz Hücreler İçeren Eritema ab igne Olgusu*

Tuğba Özçerezci, Yılmaz Baş, Engin Şenel, Hümevra Nursel Şahin

59-61

---

Hitit Medical Journal



HAZİRAN - 2020

**ELEKTRONİK DERGİ**

## Geriatrik Yaş Popülasyonunun Ses Performansının Objektif ve Subjektif Olarak Değerlendirilmesi

### Objective and Subjective Analysis of Voice Performance in the Geriatric Population

Murat Kılıç<sup>1</sup> ORCID No: 0000-0001-8197-7419, Doğan Atan<sup>2</sup> ORCID No: 0000-0001-9470-1649

<sup>1</sup>Yalova Devlet Hastanesi, KBB Kliniği, Yalova, Türkiye.

<sup>2</sup>Lokman Hekim Üniversitesi, KBB Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

**Geliş Tarihi/Received:** 04.01.2020

**Kabul Tarihi/Accepted:** 20.02.2020

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:**

Doğan Atan,  
Lokman Hekim Üniversitesi,  
Söğütözü, Ankara, Türkiye  
e-posta: doganatan@gmail.com

#### Anahtar Sözcükler:

Geriatri  
Larenks  
Ses

#### Key Words:

Geriatry  
Larynx  
Voice

#### ÖZ

**Amaç:** Çalışmanın amacı geriatrik popülasyonun ses performansının kontrol grubu ile karşılaştırılarak yaşın ses üzerine etkisini ortaya koymaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda geriatrik gruba (>65 yaş) 34 birey dahil edilirken, kontrol grubuna (<65 yaş) 35 birey alınmıştır. Her iki grubun ses performansı objektif ve subjektif olarak değerlendirilmiştir. Objektif değerlendirme için akustik ses analizi (F<sub>0</sub>, jitter % ve shimmer %) yapılırken, subjektif değerlendirme amacıyla Voice Handicap Index-30 anketi kullanılmıştır. Her iki grup F<sub>0</sub>, jitter %, shimmer % ve VHI-30 parametreleri açısından ayrı ayrı istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Geriatrik grupta F<sub>0</sub> ortalama değeri 186.14±43.13 iken, kontrol grubunda 160.74±25.76 olarak bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p= 0.004). Geriatrik grupta jitter % ortalama değeri 0.61±0.34 olarak hesaplanırken, kontrol grubunda 0.68±0.34 olarak hesaplanmıştır. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p= 0.417). Geriatrik grupta shimmer % ortalama değeri 0.70±0.27 iken, kontrol grubunda 1.03±0.47 olarak bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p= 0.001). VHI-30 parametresi ortalama değeri geriatrik grupta 10.85±4.11 iken, kontrol grubunda 1.37±2.45 olarak bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p< 0.001).

**Sonuç:** Geriatrik popülasyonda ses performansı subjektif değerlendirme sonucu kontrol grubuna göre daha kötü olduğu, buna karşılık objektif değerlendirme parametrelerinin ise daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Subjektif ve objektif ses değerlendirmesinin korele olmadığı görülmüştür. Bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### ABSTRACT

**Objective:** To investigate the effect of aging on voice by comparing geriatric subjects with a control group.

**Material and Method:** The geriatric group (> 65 years of age) included 34, and the control group included 35 subjects. Objective and subjective analysis of voice were performed in both groups. Acoustic voice analysis (F<sub>0</sub>, jitter % and shimmer %) was done for objective analysis, and VHI -30 questionnaire was used for subjective analysis. The groups were compared for F<sub>0</sub>, jitter %, shimmer % and VHI-30 scores.

**Results:** Mean F<sub>0</sub> was 186.14±43.13 in the geriatric group, and 160.74±25.76 in the control group, with a statistically significant difference in between (p= 0.004). Mean jitter % were 0.61±0.34 and 0.68±0.34 in the geriatric and the control groups, respectively (p= 0.417). Mean shimmer % was found as 0.70±0.27 in geriatric, and 1.03±0.47 in the control groups, and the difference between two groups was statistically significant (p= 0.001). Mean VHI -30 score was 10.85±4.11 in geriatric subjects, and 1.37±2.45 in the controls, and the difference was statistically significant (p< 0.001).

**Conclusion:** Subjective voice analysis showed that voice performance was deteriorated in geriatric population compared to the controls. However, objective parameters of the geriatric patients were better than the controls. Further studies on larger groups are needed to further clarify this subject.

## Giriş

Ses oluşumu ve konuşma için aktivatör, vibratuvar, resanotör ve artiküler organların santral sinir sistemi ile birlikte uyum içinde çalışması gerekir. Ses esas olarak larenkste meydana gelir, akustik karakterini ise vokal trakta kazanır. Oral kavite, dudaklar, yumuşak damak ve dil, rezonans ve artikülasyon için oldukça önemlidir (1). Ses fonksiyonu objektif ve subjektif olarak değerlendirilebilir. Objektif değerlendirmede videolaringostroboskopi (vls), akustik ses analizi ve aerodinamik ses analizi kullanılmaktadır (2). Sesin subjektif değerlendirmesinde Voice-Related Quality of Life Scale ve Voice Handicap İndex (VHI) gibi anketler kullanılmaktadır (3,4).

Yaşın ilerlemesiyle larenkste yapısal ve fizyolojik bir takım değişiklikler meydana gelmektedir. Vokal ligaman kalınlığında ve epitel tabakası kalınlığında incelleme, mukus glandlarının dejenerasyonu olması, larengeal kartilajların ossifiye olması ve larengeal kaslarda atrofi larenkste görülen değişikliklerdir (5). Bundan dolayı geriatrik yaş grubunda larenkste veya üst solunum yolunda herhangi bir patoloji olmaksızın ses performansı etkilenebilir. Literatürde geriatrik yaş grubunun ses performansının objektif ve subjektif parametrelerle değerlendirildiği çalışmaya rastlanılmamıştır.

Çalışmamızın amacı larenkste ve/veya üst solunum yolunda herhangi bir patolojisi olmayan geriatrik yaş grubunun ses performansının objektif ve subjektif ses parametreleri ile değerlendirilmesidir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma Haziran 2014 - Mart 2015 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma için etik kurul onayı alındı (Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2015, E-15-398). Çalışmaya katılanlardan onam alınmıştır. Çalışma grubunda 65 yaş üstü (geriatrik) 34 birey bulunurken, kontrol grubunda 65 yaş altı erişkin yaşta 35 birey bulunmaktaydı. Her iki grubun ses performansını subjektif değerlendirmek amacıyla VHI-30 anketi kullanılırken, objektif değerlendirme için akustik ses analizi yapılmıştır.

Her iki gruptaki bireylere ses kısıklığı ve konuşma bozukluğu problemlerinin varlığı soruldu ve problemi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen her bireye seslerinin yaşamlarını fiziksel, emosyonel ve fizyolojik olarak nasıl etkilediğiyle ilişkili onar sorudan oluşan toplam 30 soruluk çoktan seçmeli cevapları bulunan VHI-30 formunu doldurmaları istendi. Daha sonra sırasıyla

oral kavite-orofarenks, nazal kavite ve larenks muayeneleri ayrıntılı bir şekilde yapıldı. Aktif enfeksiyonu olan, oral kavite-orofarenks, nazal kavite ve larenks patolojisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Muayeneleri normal olan bireylere akustik ses analizi yapıldı.

### VHI-30

VHI-30, 30 sorudan oluşan ve ses performansını subjektif olarak değerlendiren bir ankettir. VHI anketine göre her soruya 0-4 arasında puan verilmektedir. Anket sonucunda 0-120 arasında bir puan elde edilmektedir. Puanın yüksek olması hastanın subjektif olarak ses şikayetlerinin arttığını göstermektedir.

### Akustik ses analizi

Her iki gruptaki bireylere akustik ses analizi yapıldı. Akustik ses analizi için XION Medical DİVAS 2.5 Digital Voice Analysis Software kullanıldı. Hastaların rahat ve konforlu oturmaları sağlanarak, preamplifikatöre bağlanmış USB Audio CODEC mikrofon ağıza 30 cm mesafe olacak şekilde hazırlandı. Hastaların 5 saniye süre ile normal konuşma ve normal ses tonunda "a" sesli harfini söylemeleri istendi. On dakika dinlenmenin ardından ikinci akustik ses analizi, yirmi dakika dinlenmenin ardından üçüncü akustik ses analizi yapıldı. Üç akustik ses örnekleme hızı 44.100Hz örnekleme hızı kullanılarak Creative Labs SB0240 Audigy 2 Platinum 6.1 ses kartı ile windows XP işletim sisteminde çalışan Dr. Speech v.4 programı (Tiger Electronics, Seattle, WA) kullanılarak bilgisayara kaydedildi. Akustik ses analiziyle FO (Temel frekans), jitter % ve shimmer % değerlerine bakıldı. Üç analizin ortalama değerleri kaydedildi.

Geriatrik grup ile kontrol grubu cinsiyet ve VKİ (Vücut kitle indeksi) açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Geriatrik grup ile kontrol grubu FO, jitter %, shimmer % ve VHI-30 değerleri açısından istatistiksel olarak değerlendirildi.

### İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  SD olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler yüzde ile ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılımları için Student's t test, normal olmayan dağılımları için Mann-Whitney U test kullanılmıştır. P<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel değerlendirme için SPSS statistical software (SPSS for Windows, version 21.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılmıştır.

## Bulgular

Geriatrik gruba dahil edilen 34 bireyden 19 birey (%55.8) erkek, 15 (%44.2) birey kadın iken kontrol grubuna dahil edilen 35 bireyden 22 (%62.8) birey erkek, 13 (%37.2) birey kadındı. Her iki grubun cinsiyet açısından istatistiksel değerlendirmesinde anlamlı farklılık görülmedi ( $p= 0.562$ ). Geriatrik gruptaki bireylerin yaş ortalaması  $71.55\pm 4.39$  (minumum 65, maxiumum 81) iken kontrol grubuna dahil edilen bireylerin yaş ortalaması  $47.11\pm 8.63$  (minumum 34, maximum 64) olarak hesaplanmıştır. Geriatrik gruptaki bireylerin VKİ ortalama değeri  $26.38\pm 1.55$  olarak hesaplanmışken, kontrol grubundaki bireylerin VKİ ortalama değeri  $27.50\pm 3.44$  olarak hesaplanmıştır. Her iki grubun VKİ açısından istatistiksel değerlendirilmesinde anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p= 0.090$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Geriatrik yaş grubu ve kontrol grubunun karakteristik özellikleri

	Geriatrik yaş grubu ortalama $\pm$ SD	Kontrol grubu ortalama $\pm$ SD	p değeri
Erkek	19	22	0,562
Kadın	15	13	
Yaş	71, 55 $\pm$ 4.39	47, 11 $\pm$ 8.63	
VKİ	26, 38 $\pm$ 1.55	27, 50 $\pm$ 3.44	0,090

Vki: Vücut Kitle İndeksi  
SD: Standart Deviasyon

Her iki grubun ses performansını objektif olarak değerlendirmek amacıyla akustik ses analizi yapılmıştır ve FO, jitter % ve shimmer % parametreleri bakılmıştır. Geriatrik gruba dahil edilen erkek bireylerin FO ortalama değeri  $164.57\pm 26.64$  iken, kontrol grubunda  $147.40\pm 21.48$  olarak bulunmuştur. Değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p= 0.028$ ). Geriatrik gruba dahil edilen kadın bireylerin FO ortalama değeri  $213.46\pm 45.18$  iken, kontrol grubunda  $183.30\pm 14.01$  olarak bulunmuştur ve değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p= 0.029$ ). Geriatrik yaş grubunda her iki cinsiyette de FO değeri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. FO parametresindeki anlamlı değişiklik göz önüne alındığında, geriatrik grupta ses performansının kontrol grubuna göre daha iyi olduğunu söyleyebiliriz. Geriatrik grupta jitter % ortalama değeri  $0.61\pm 0.34$  olarak hesaplanırken, kontrol grubunda  $0.68\pm 0.34$  olarak hesaplanmıştır ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p= 0.417$ ). Geriatrik grupta shimmer % ortalama değeri  $0.70\pm 0.27$  olarak bulunurken, kontrol grubunda  $1.03\pm 0.47$  olarak bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p= 0.001$ ). Pertürbasyon parametreleri olan jitter % ve shimmer % değerleri geriatrik

grupta düşük olarak bulunmuştur. Bu parametrelerin geriatrik bireylerde kontrol grubuna göre düşük olarak bulunması ses performansının geriatrik bireylerde daha iyi olduğunu göstermektedir. Akusik ses analizi parametreleri göz önüne alındığında geriatrik grupta ses performansı daha iyidir.

Her iki grubun ses performansını subjektif olarak değerlendirmek amacıyla VHI-30 anketi kullanılmıştır. Geriatrik grubun VHI-30 ortalama değeri  $10.85\pm 4.11$  iken, kontrol grubunun VHI-30 ortalama değeri  $1.37\pm 2.45$  olarak bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p< 0.001$ ) (Tablo 2). Subjektif değerlendirme göz önüne alınır, geriatrik grubun ses performansının kontrol grubuna göre daha kötü olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 2.** Geriatrik yaş grubu ve kontrol grubunun FO, jitter %, shimmer % ve VHI ortalama değerleri ve istatistiksel değerlendirme

	Geriatrik yaş grubu ortalama $\pm$ SD	Kontrol grubu ortalama $\pm$ SD	p değeri
FO			
Erkek	164,57 $\pm$ 26,64	147,40 $\pm$ 21,48	0,028
Kadın	213,46 $\pm$ 45,18	183,30 $\pm$ 14,01	0,029
Jitter %	0,61 $\pm$ 0,34	0,68 $\pm$ 0,34	0,417
Shimmer %	0,70 $\pm$ 0,27	1,03 $\pm$ 0,47	0,001
VHI	10,85 $\pm$ 4,11	1,37 $\pm$ 2,45	<0,001

VHI: Voice Handicap Index  
SD: Standart Deviasyon

## Tartışma

Yaşın ilerlemesiyle larenkste meydana gelen yapısal ve fizyolojik değişikliklerin yanı sıra genel adele tonusunun zayıflaması, akciğer elastikiyetinin azalması, toraks hacminde azalma, hormonal değişiklikler, sinirsel iletim hızı ve kalitesinde azalma ses fonksiyonunun değişmesine neden olmaktadır (6). Çalışmamızda geriatrik popülasyonda ses performansı objektif ve subjektif olarak değerlendirilmiştir. Geriatrik grupta ses performansının objektif değerlendirmede daha iyi olduğu, subjektif değerlendirmede ise daha kötü olduğu tespit edilmiştir.

Larenksin benign lezyonları (nodül, polip, reinke ödemi v.b), malign hastalıkları, enfeksiyonları, vokal kord paralizileri, obstrüktif uyku apne sendromu ve larengefarengeal reflü hastalığı ses performansını olumsuz yönde etkilemektedir (7,8). Ayrıca üst solunum yolu patolojileri ve enfeksiyonları da ses performansını etkilemektedir. Çalışmamızda dahil edilen bireylere ayrıntılı baş-boyun muayenesi ve VLS muayenesi yapılmıştır. Üst solunum yolunda ve/veya larenkste patolojisi olan veya aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.



Akustik ses analizi değerlendirmesinde FO, jitter % ve shimmer % parametreleri kullanılmaktadır. Larenks seviyesinde oluşan primitif sesin frekansına temel frekans (FO) denir. Temel frekans bir saniye içinde meydana gelen glottik siklus sayısıdır. Bu değer normal değeri erkeklerde 100–150 Hz, bayanlarda 200–300 Hz (Hertz)'dir. Yaş ilerledikçe erkeklerde FO değerinde yükselme görülürken kadınlarda aynı kalmakta ya da hafif derecede düşmektedir (9). Çalışmamızda geriatrik gruba dahil edilen erkek bireylerin FO ortalama değeri  $164.57 \pm 26.64$  iken, kontrol grubunda  $147.40 \pm 21.48$  olarak bulunmuştur. Değişim istatistiksel olarak anlamlıdır. Geriatrik gruba dahil edilen kadın bireylerin FO ortalama değeri  $213.46 \pm 45.18$  iken, kontrol grubunda  $183.30 \pm 14.01$  olarak bulunmuştur ve değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda geriatrik grupta hem erkek hem de kadınlarda kontrol grubuna göre FO değerleri yüksek bulunmuştur.

Jitter % ve shimmer % parametreleri vokal foldların vibrasyonlarındaki varyasyonları ifade eder. Jitter % değerinin normal değeri 1 %'nin altındayken, shimmer % değerinin normal değeri 3 %'nin altındadır. Gregory ve ark. geriatrik popülasyondaki yaptıkları çalışmada akustik ses analizi değerlendirmesinde jitter % parametresini 1.04 %, shimmer % parametresini 3.81 % olarak bulmuşlardır (10). Çalışmamızda geriatrik popülasyonda jitter % parametresi ortalaması 0.61 % olarak hesaplanmıştır. Jitter % değeri normal popülasyona göre düşük olarak bulunmuştur ancak değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir. Shimmer % parametresi ortalaması 0.70 % olarak hesaplanmıştır ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak bulunmuştur. Jitter % ve shimmer % değerlerindeki düşüklük geriatrik bireylerde ses fonksiyonunun daha iyi olduğunu göstermektedir. Geriatrik popülasyonda akustik ses analizi değerlendirmesi sonucunda ses performansının kontrol grubuna göre daha iyi olduğunu tespit ettik.

**Yazarlık katkısı:** Fikir/Hipotez: MK, DA Tasarım: MK, DA Veri toplama/Veri işleme: MK, DA Veri analizi/Makalenin hazırlanması: MK, DA Makalenin kontrolü: MK, DA

**Etik Kurul Onayı:** Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan, 2015, E-15-398 karar no ile alınmıştır. Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütülmüştür.

**Hasta Onayı:** Hastaların tümünden çalışmaya katılmaları için onam alınmıştır.

VHI-30 ses performansını değerlendiren subjektif bir testtir. Her soru 0 puan ile 4 puan arasında puanlandırılır. Toplam skor ise 0-120 puan arasındadır. 120 puana doğru gildikçe ses problemlerinin arttığına göstergesidir. Total skorda 18 puanlık değişim veya alt ölçeklerde 8 puanlık değişim anlamlı olarak kabul edilmektedir (11). Literatürde geriatrik popülasyonun VHI ile değerlendirildiği bir çalışmada geriatrik popülasyonda VHI ortalama değeri 43.9 olarak bulunmuştur (10). Çalışmamızda geriatrik popülasyonda VHI ortalama değeri 10.85, kontrol grubunda ise 1.37 olarak bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda literatüre göre VHI-30 parametresinin daha düşük olarak bulunması testin subjektif olması ve ırksal farklılıkların olabilemesindedir.

Hsiung ve ark. yaptığı çalışmada VHI'nin (fonksiyonel, fiziksel, emosyonel ve total skor) akustik ses parametreleriyle (jitter, shimmer, harmonic-to-noise ratio ve maximal phonation time) zayıf korelasyon gösterdiği bildirilmiş (12). Wheeler ve ark.'nın 50 hastalık çalışmasında ise akustik ses parametreleri ile VHI total skoru uyumlu olarak bulunmuştur (13). Gregory ve ark. yaptıkları çalışmada geriatrik popülasyonda VHI ile akustik ses analizi parametrelerinin birbirileri ile korele olduğunu göstermiştir (10). Çalışmamızda akustik ses analizi parametreleriyle VHI-30 parametresi uyumlu olmadığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda geriatrik popülasyonda ses performansında objektif olarak olumlu yönde etkilenirken, subjektif olarak olumsuz yönde etkilenmiştir. Ses performansını değerlendirmede kullanılan subjektif ve objektif testlerin geriatrik popülasyonda korelasyon göstermediği bulunmuştur. Bu konuda daha çok hastada yapılmış daha fazla parametrenin değerlendirildiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Hakem Değerlendirmesi:** İlgili alan editörü tarafından atanan iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Han D, Xu W, Hu R, Zhang L. Voice function following Han's uvulopalatopharyngoplasty. *J Laryngol Otol* 2012;126:47-51.
2. Dejonckere PH, Bradley P, Clemente P, et al; Committee on Phoniatics of the European Laryngological Society (ELS). A basic protocol for functional assessment of voice pathology, especially for investigating the efficacy of (phonosurgical) treatments and evaluating new assessment techniques. Guideline elaborated by the Committee on Phoniatics of the European Laryngological Society (ELS). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258:77-82.
3. Hogikyan ND, Sethuraman G. Validation of an instrument to measure voice-related quality of life (V-RQOL). *J Voice* 1999; 13:557-569.
4. Jacobson BH, Johnson A, Grywalski C, et al. The voice handicap index (VHI) development and validation. *American Journal of Speech-Language Pathology* 1997;6:66-70.
5. Baken RJ. The aged voice: a new hypothesis. *J Voice* 2005; 19:317-325.
6. Koufman JA, Isaacson G. Voice disorders. *The Otolaryngologic Clinics of North America* 1991;24:1120-1121.
7. Ward PH, Colton R, McConnell F, Malmgren L, Kashima H, Woodson G. Aging of the voice and swallowing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;100:283-286.
8. Atan D, Ozcan KM, Ikinçioğulları A, ve ark. The effect of obstructive sleep apnea syndrome and continuous positive airway pressure treatment on voice performance. *Sleep Breath* 2015;19:777-782.
9. Ringel RL, Chodako-Zajko WJ. Vocal indices of biological age. *Journal of Voice* 1987;1:31-37.
10. Gregory ND, Chandran S, Lurie D, Sataloff RT. Voice disorders in the elderly. *J Voice* 2012;26:254-258.
11. Thomas G, Mathews SS, Chrysolyte SB, Rupa V. Outcome analysis of benign vocal cord lesions by videostroboscopy, acoustic analysis and voice handicap index. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;59:336-340.
12. Hsiung MW, Pai L, Wang HW. Correlation between voice handicap index and voice laboratory measurements in dysphonic patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002;259:97-99.
13. Wheeler KM, Collins SP, Sapienza CM. The relationship between VHI scores and specific acoustic measures of mildly disordered voice production. *J Voice* 2006;20:308-317.

## KABG Sonrası Safen İnsizyon Yaralarının Primer ve Vakum Yardımlı Kapama Sonuçları

Primary or Vacuum Assisted Closure for the Leg Incision Wound Infections Following CABG

**Utku Alemdaroğlu<sup>1</sup>** ORCID No: 0000-0002-9123-7403, **Sertan Özyalçın<sup>2</sup>** ORCID No: 0000-0003-3390-3655, **İzzet Hafez<sup>1</sup>** ORCID No: 0000-0002-8521-1389, **Emir Erol<sup>2</sup>** ORCID No: 0000-0002-7679-3575, **Adnan Yalçinkaya<sup>2</sup>** ORCID No: 0000-0002-0752-6553, **Hüseyin Ali Tünel<sup>1</sup>** ORCID No: 0000-0003-1175-1961, **Adem İlkey Diken<sup>1</sup>**, ORCID: 0000-0002-8782-7603

<sup>1</sup> Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

<sup>2</sup> Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye.

**Geliş Tarihi/Received:** 26.03.2020

**Kabul Tarihi/Accepted:** 02.05.2020

**Yazışma Adresi/Address for**

**Correspondence:**

Utku Alemdaroğlu,  
Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut  
Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi,  
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı,  
Dadaloğlu Mahallesi, 2591 Sokak,  
No: 4, Yüreğir, Adana, Türkiye.  
e-posta: ualemdaroglu@gmail.com

### Anahtar Sözcükler:

Koroner arter baypas cerrahisi  
Safen ven  
Vakum aracılı kapama

### Key Words:

Coronary artery bypass grafting surgery  
Saphenous vein  
Vacuum assisted closure

### ÖZ

**Amaç:** Endoskopik minimal invaziv yöntemle ven çıkarılması kullanılmasına rağmen kalp merkezlerinin çoğunda halen konvansiyonel açık yöntemle ven çıkarılması standart bir uygulamadır. Yara yeri enfeksiyonları nadir olmakla birlikte sıklıkla sistemik hastalığa sahip obez ve yaşlı kadınlarda görülmektedir. Enfekte ve nekrotik dokuların debridmanı gerekli olmasına rağmen yaranın primer mi yoksa Vakum Yardımlı Kapama (VYK) tekniğiyle mi kapatılması tartışma konusudur.

**Gereç ve Yöntem:** Retrospektif olarak iki farklı merkezden 43 hastada toplam 54 bacak insizyon yarasını değerlendirilmiştir. Dizüstü, diz ve dizin altında olmak üzere sırasıyla 20, 29 ve 5 bacak yarası incelenmiştir. 20 yaranın 12 si (dizüstündeki), 29 yaranın 18'i (dizaltındaki) ve diz bölgesi üzerindeki bütün yaralar  $7,2 \pm 0,8$  günlük vakum yardımcı kapama tedavisi kullanıldıktan sonra dikiş atılarak kapatılmıştır. Diğer yaralar ise debridman sonrasında primer olarak kapatılmıştır. Bütün hastalara yara yerinden alınan kültür sonucuna göre duyarlı antibiyotik tedavisi başlanmıştır.

**Bulgular:** Bütün hastalar kullanılan tekniklerle tamamen iyileşmiştir. Primer yara kapama yapılan iki hastada tekrar debridman ve sonrasında vakum yardımcı kapama cihazı kullanma gereksinimi olmuştur. Pürülan akıntı sadece dizaltı yarası olan üç hastada görülmüştür.

**Sonuç:** Safen ven koroner arter bypass cerrahisinde en sık kullanılan otolog greft olmakla beraber bacak yaraları cerrahi sonrasında görülen can sıkıcı komplikasyonlardır. Bu yaraların tedavisinde her iki metot da etkili olmalarına rağmen vakum yardımcı kapama cihazı tekniğinin diz altındaki yaralar için daha başarılı olduğu görülmektedir. Bu bulgular diz altında daha az cilt altı doku olmasına veya eşlik eden mikroanjyopatilere bağlı olabilmekle birlikte daha ileri çalışmalar için adres teşkil etmektedir.

### ABSTRACT

**Objective:** Although minimally invasive endoscopic techniques were in use for the harvesting of the vein, conventional open harvesting technique is almost standard in most heart centers. Infections of the wound may be seen rarely, especially in older obese females with accompanying systemic diseases. Debridement of the infected and necrotized tissue is essential however closure of the wound either primarily or after vacuum assisted closure (VAC) is of debate.

**Material and Method:** We retrospectively evaluated 54 leg incision wounds in 43 patients from two different centers. 20, 29 and 5 wounds were observed below on and above the knee respectively. 12 of 20 (below the knee), 18 of 29 (above the knee) and all of knee region wounds were sutured after vacuum assisted closure treatment which had been lasted for mean  $7.2 \pm 0.8$  days. The remaining wounds were primarily sutured following debridement. All patients had antimicrobial therapy associated with the wound culture microorganism sensitivity results.

**Results:** All patient were treated well with the ongoing technique. 2 patients in primary closure group were re-debrided and VAC treatment was initiated. Purulent discharge was observed only in 3 patients who had below knee wounds.

**Conclusion:** Saphenous vein is the most common autologous venous graft material that was used during coronary artery bypass grafting surgery and wounds on the leg is a bothersome complication after surgery. Treatment of these wounds with both methods is effective however VAC assisted treatment seems more successful in wounds below the knee. This finding may be related of less subcutaneous tissue or accompanying micro-angiopathy which should be addressed in further studies.

## Giriş

Bypass cerrahisi sonrası greft çıkarılan alanların enfeksiyonu ve iyileşme bozuklukları sık görülen, hastane yatışını uzatan ve dolayısı ile hasta başı maliyetlerini arttıran önemli bir komplikasyondur. Her ne kadar günümüzde arteriyel greftler daha uzun süre açık kalma oranına sahip oldukları için daha çok tercih ediliyorsa da safen ven halen bypass cerrahisinde en çok kullanılan kondüit olma ünvanını korumaktadır.

Safen harvesti sonrası görülen yara yeri enfeksiyonlarının insidansı ortalama %12 olsa da %42'ye kadar çıktığı rapor edilmiştir (1-2). Minimal invaziv yöntemlerle safen ven çıkarılmaya başlanmasıyla bu oranlar daha aşağıya çekilmeye çalışılsa da konvansiyonel teknikle çıkarım ülkemizde yaygın metot olarak kullanılmaktadır. Özellikle yüksek vücut kitle endeksine (BMI) sahip, diyabet gibi eşlik eden komorbiditeleri olan, düşük hematokrit değerine sahip, çok damar baypas ihtiyacı sebebiyle uzun safen insizyonu gerektiren kadın popülasyonu konvansiyonel safen çıkarılmasında daha yüksek risk grubu olarak karşımıza çıkmaktadır (3).

Safen ven çıkarılmasına bağlı yara yeri enfeksiyonlarının yönetiminde hasta memnuniyetini ve tedaviye yanıt oranını arttırmak, hastane kalış süresi ve dolayısı ile maliyetlerini düşürmek amacıyla hem komorbiditelerin eş zamanlı ideal yönetimi hem de seçilecek tedavi metodu büyük önem taşır. Bu metotlar arasında medikal tedavi + pansuman, debridman + primer kapama, debridman + vakum yardımcı kapama (VYK) gibi teknikler yer almaktadır. Bu yöntemlerin birbirine olan üstünlüğü bugüne kadar net olarak değerlendirilmemekle birlikte, karar algoritmasında merkezlerin deneyimleri ön plana çıkmaktadır.

Bu çalışmada iki merkezde konvansiyonel metotla safen çıkarılan ve sonrasında yara yeri enfeksiyonu gelişen hastalar retrospektif incelenmiş ve primer kapamayla, VYK tedavisini takiben sutureasyon metotları karşılaştırılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda iki farklı merkezde geçirdiği izole koroner arter baypas greftleme (KABG) sonrası bacadaki safen insizyon hattında yarası oluşan hastalar taranmıştır. Hastalara ait tıbbi bilgiler hastane kayıtlarından ve kliniklerimize ait takip notlarından elde edilmiştir. Hastalara işlemler ve yatış öncesi bilgilendirme yapılarak onam formları alınmıştır. Bu kriterlere uyan 43 hastaya ait 54 bacak insizyon yarası değerlendirilmeye alınmıştır. Merkezlerde uygulanan protokollere göre 19 lezyon primer olarak, 35 lezyon ise VYK ile kapatılmıştır.

İzole KABG dışında ek kardiyak cerrahi uygulanan, periferik arter hastalığı olan, erken postoperatif dönemde revizyona alınan ve uzamış yoğun bakım izlemi geçirmiş hastalar değerlendirme dışı bırakılmıştır. Çalışma için "Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu"ndan 253 karar no ile onay alınmıştır.

### Primer kapatma protokolü

Uygun saha temizliği sonrasında lokal anestezi uygulamasını takiben tüm nekrotik dokular debride edilerek kanlanması görsel olarak normal görülen alana ulaşılması hedeflendi. Uygun kanlanan ve nekrotik ve enfekte doku içermeyen bir ortam sağlandığında rifampisin ve povidon iyodin ile hazırlanan mayi ile cerrahi alan yıkandı. Bazı geniş yarası olan hastalarda debridman sonrası rezidü enfekte doku kalıp kalmadığından emin

olmak adına bir iki gün açık pansuman ile takip edildikten sonra kesi kenarları karşılıklı gelecek şekilde 4/0 polipropilen dikişlerle vertikal matres tekniğiyle kapatıldı (Şekil 1). Cilt altının kalın ve yaranın derin olduğu durumlarda enfeksiyon riskini azaltmak için cilt altını kapatmak adına dikiş materyali kullanılmasından kaçınıldı. Bu nedenle bu tip lezyonlarda 2/0 polipropilen dikişler kullanılarak retansiyon dikişleri atılarak cilt altı dokuların yaklaştırılması sağlandı. Preoperatif alınan kültürlerle uygun şekilde antimikrobiyal tedavi başlandı.



**Şekil 1.** Primer kapama uygulanan dizüstü geniş yarası olan hastanın tedavi sürecindeki görüntüleri.

#### **Vakum Yardımlı Kapama Protokolü**

Diğer protokolden farklı olarak debridman ve yıkama sonrasında gümüş kaplı sünger ve steril yara örtüsü kullanılarak yerleştirilen VYK cihazı ile aralıklı modda ve 100 mmHg negatif basınç uygulanarak insizyonlar kapatıldı (Şekil 2). Her üç günde bir yara açılarak var olan fibrin materyalleri debride edildi ve sistem yenisi ile değiştirildi. Yaranın temiz olduğu ve oluşan granülasyonun yeterli olduğu düşünüldüğünde yara 4/0 polipropilen dikişlerle kapatıldı. Uygun antimikrobiyal tedavisi düzenlenerek takibe alındı.

#### **Taburculuk ve takip**

Tüm hastalardan poliklinik veya acil servise başvuru- larında yara sürüntü kültürü alındı. Bu testin sonucu çıkana kadar ampirik olarak ampisilin + sulbaktam ve ornidazol başlandı ve kültürde görülen üreme sonrasında enfeksiyon hastalıkları bölümü ile konsülte edilerek uygun antimikrobiyal tedavileri düzenlendi. Primer kapama grubundaki hastalara günde iki kez povidon iyot kullanılarak pansuman uygulandı. Yara kenarlarının tekrar açılması ve buna bağlı olarak re-eksplorasyon ihtiyacı, pürülan akıntı varlığı ve kalış süresi parametreleri kaydedildi. İnsizyon yara kenarlarının tamamen iyileşme gösterip,

pansuman değişimlerinde pansumanı kirletmediği görüldüğünde hastalar oral antibiyotik tedavisine geçilerek taburcu edildi.



**Şekil 2.** VYK uygulanan her üç alanda yarası olan komplike hastanın tedavi sürecindeki görüntüleri.

#### **Bulgular**

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması primer kapama grubunda  $56,2 \pm 11,4$  yıl iken VYK grubunda  $59,6 \pm 12,8$  yıl idi. Kadın hastalar her iki grupta daha ağırlıktaydılar. Her iki tedavi grubundaki hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı sıklıkları benzerdi ve gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. Bu parametrelere ait detaylı veriler tablo 1'de yer almaktadır.

Yaraların dağılımına göre diz üstü, diz bölgesi ve diz altında olacak şekilde gruplandırıldı. Diz bölgesindeki yaralarda sadece VYK kullanılırken ve genel olarak lezyon dağılımında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

**Tablo 1.** Hastaların preoperatif dönemdeki demografik ve klinik verileri.

	Primer (n=19)	VYK (n=35)	P değeri
Yaş (yıl)	$56,2 \pm 11,4$	$59,6 \pm 12,8$	0,126
Cinsiyet (Kadın)	12 (%63,1)	21 (%60)	0,265
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	$30,1 \pm 6,5$	$34,1 \pm 8,1$	0,102
Diabetes mellitus	14 (%73,6)	29 (%82,8)	0,092
Hipertansiyon	15 (%78,4)	27 (%77,1)	0,453
Kronik böbrek yetmezliği	1 (%5,26)	2 (%5,7)	0,623
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	8 (%42,1)	11 (%31,4)	0,121

**Tablo 2.** İnsizyon yaralarının her iki tedavi grubundaki lokalizasyonları.

	Primer (n=19)	VYK (n=35)	P değeri
Diz üstü	11 (57.9%)	18 (51.4%)	0.649
Diz bölgesi	0	5 (14.3%)	0.149
Diz altı	8 (42.1%)	12 (34.3%)	0.570

Primer kapama grubunda 2 (%10,5) hastada insizyonun dize yakın bölgesinde açılma ve sızıntı gözlenmesi üzerine bu hastalarda sadece o alana küçük debridman ve tekrar sütürasyon gereksinimi oldu. Primer kapama grubunda 3 (%15,8) hastada pürülan akıntı gözlenirken VYK grubunda akıntı izlenmedi (p=0,039). Bu hastaların ikisi re-eksplorasyona giden hastalar olmakla beraber, üçüncü hastada basit pansuman ve antibiyotik tedavisi akıntının kesilip yaranın iyileşmesi için yeterli oldu (Tablo 3).

Primer kapama grubundaki hastane yatış süresi 3,11±0,81 gün iken bu süre VYK grubunda belirgin olarak daha uzun (7,2±0,8 gün) olarak izlendi (p=0,001) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Kapama işlemi sonrası takip parametreleri.

	Primer (n=19)	VYK (n=35)	P değeri
Re-eksplorasyon	2 (10.5%)	0	<b>0.119</b>
Pürülan akıntı	3 (15.8%)	0	<b>0.039</b>
Kalış süresi	3,11±0,81 gün	7,20±0.80 gün	<b>0.001</b>

### İstatistiksel Analizler

Hastalardan elde edilerek, çalışmada kullanılan değişkenlerin dağılımı bilgisayar ortamında sınıflandırıldı. SPSS v 15,0 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows, version 15,0) programı kullanılarak istatistiksel sonuçlar elde edildi. Parametrik değerler ortalama ve ±2 SD sapması ile verildi. İstatistiksel anlamlılık P değeri 0,05' in altında olduğu durumlarda (P<0,05) "Var" olarak kabul edildi.

### Tartışma

Negatif basıncı yara üzerinde kullanma ve yara iyileşmesini arttırma fikri ilk olarak 1993 yılında Fleischmann ve ark tarafından dile getirilmiştir (4). Negatif basınç ile amaçlanan dokular arası sıvının tahliyesi ve dolayısı ile yara ödemi azaltma ve yara kanlanmasını arttırmaktır. Doku düzeyinde olan bu değişimler bakteri kolonizasyonunu azaltır ve yara kenarlarının yaklaşmasını sağlar. Yara kenarlarında negatif basınçla oluşan mekanik deformas-

yon sayesinde ise hücre proliferasyonu ve granülasyon uyarılır ve böylelikle yara iyileşmesi tamamlanır (5). Düşünüldüğünde vakum yardımcı kapamalar kullanılan materyal sayısının fazlalığı ve tek kullanımlık olmaları sebebiyle maliyet açısından klasik pansumanlardan daha dezavantajlı gibi görünse de özellikle hastanede kalış süresi ve tedaviyi idame ettiren sağlık personeli gibi maliyetler hesaba katıldığında daha ekonomik olduğu gösterilmiştir (6-7). Hatta artık kalp cerrahisinde özellikle yüksek riskli hasta grubunda insizyonel bir olumsuzluk yaşanmadan negatif basınçlı yara kapama ekipmanları ile postoperatif takibin daha iyi sonuçlar verdiği bilinmektedir (8).

Konvansiyonel (klasik) pansumanların en büyük dezavantajı ise uygulayan bağımlı sonuç vermeleridir. Günde 2-3 kez pansuman gerekliliği, kullanılan yara bakım ürünlerinin birçoğunun sosyal güvenlik kurumları tarafından ödenmemesi, hastaya bağlı ağrı, geniş yara alanı gibi sebeplerle yeterli debridmanın her tekrarlayan pansumanda yapılamaması konvansiyonel tedavinin diğer olumsuzyanları olarak sayılabilir.

Safen ven çıkarılmasına bağlı yara yeri komplikasyonları her cerrahın karşılaşmak istemeyeceği bir durumdur. Genellikle taburculuk sonrası ortaya çıkan bu durum özellikle açık (konvansiyonel metot) safen ven çıkarılan, BMI yüksek, yattığı sürece fazla eritrosit süspansiyonu almış hastalarda daha sık görülür (9). Basit debridman ve kapamadan, deri ile greftlemeye, ampütasyona kadar gidebilen bir komplikasyondur (10). Her kliniğin kendi algoritmaları içerisinde bu durumun yönetilmesi ile ilgili bir yönelim mevcuttur. Biz bu çalışmamızda genelde klinikler tarafından en çok tercih edilen iki yöntemi karşılaştırdık. Beklenildiği gibi hasta yatış süresi daha uzun olsa da VYK hastalarında ek girişim ve medikasyon gerektirmeden başarılı sonuçlar elde ettik.

Özellikle bizim hasta grubumuz gibi yara yeri enfeksiyonu gelişimi açısından yüksek riskli hastalarda safen insizyonuna profilaktik negatif basınçlı kapamalar gün geçtikçe önerilmektedir (11).

Çalışmamızda retrospektif araştırmalarda karşılaşılan genel limitasyonlara ek olarak hasta sayısının kısıtlı olması ve randomizasyon eksikliği gibi kısıtlılıklar bulunmaktadır. Bu etkenler her ne kadar kesin bir yorum yapmamıza engel olsa da, uygulanan iki cerrahi yöntem neticesinde elde edilen farklı sonuçların bilimsel değeri olduğu da inkâr edilemez. Bunun yanında kalp cerrahisi sonrası oluşan yara yeri enfeksiyonları gibi önemli bir morbidite nedenine yönelik incelemelerin yer almasının ve bu alanda farklı kliniklerin farklı yaklaşımlarına yönelik çalışmalara kaynak olmasının tüm klinisyenlerin yararına olacağına inanmaktayız.

Karşılaştırdığımız her iki teknikle de yeterli iyileşme sağlanabilse de insizyon bir kez komplike olduktan sonra; tedaviyi her hastada standardize edebilmek, yara kenarlarındaki ödemi ve bakteri yükünü azaltabilmek ve en önemlisi mekanik olarak yara iyileşmesini uyarabilmek için geniş ve yeterli bir debridmanı VYK tedavisi ile tamam-

lamanın, uzun vadede daha iyi sonuçlar vereceğini düşünüyoruz. Daha önceden primer kapama tercih edilerek tedavi, planı yapılmış yara yeri enfeksiyonlarında eğer tekrarlayan bir açılma, iyileşme bozukluğu veya akıntı ortaya çıkarsa doğrudan VYK tedavisine başlamak daha akılcı bir yaklaşım olabilir.

**Yazarlık katkısı:** Fikir/Hipotez: UA, SÖ, İH, EE, AY, HAT, AİD  
Tasarım: UA, SÖ, İH, EE, AY, HAT, AİD Veri toplama/Veri işleme: UA, SÖ, İH, EE, AY, HAT, AİD Veri analizi/Makalenin hazırlanması: UA, SÖ, İH Makalenin kontrolü: AİD

**Etik Kurul Onayı:** Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 253 karar no ile alınmıştır. Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütülmüştür.

**Hasta Onayı:** Hastaların tümünden çalışmaya katılmaları için onam alınmıştır.

## Kaynaklar

- 1- Wipke-Tevis DD, Stotts NA, Skov P, Carrieri-Kohlman V. Frequency, manifestations, and correlates of impaired healing of saphenous vein harvest incisions. *Heart Lung* 1996;25(2):108-116.
- 2- L'Ecuyer PB, Murphy D, Little JR, Fraser VJ. The epidemiology of chest and leg wound infections following cardiothoracic surgery. *Clin Infect Dis* 1996;22(3): 424-429.
- 3- Allen KB, Heimansohn DA, Robison RJ et al. Risk factors for leg wound complications following endoscopic versus traditional saphenous vein harvesting. *The Heart Surgery Forum* 2000; 3(4):325-330.
- 4- Fleischmann W, Strecker W, Bombelli M, Kinzl L. Vacuum sealing as treatment of soft tissue damage in open fractures *Unfallchirurg*. 1993;96(9):488-492.
- 5- Banwell P, Withey S, Holten I. The use of negative pressure to promote healing. *Br J Plast Surg*. 1998; 51(1):79.
- 6- Philbeck TE, Whittington KT, Millsap MH, Briones RB, Wight DG, Schroeder WJ. The clinical and cost effectiveness of externally applied negative pressure wound therapy in the treatment of wounds in home healthcare Medicare patients. *Ostomy Wound Manage* 1999;45(11):41-50.

**Hakem Değerlendirmesi:** İlgili alan editörü tarafından atanan iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

- 7- Moues CM, Van den Bemd GJ, Meerding WJ, Hovius SE. An economic evaluation of the use of TNP on full thickness wounds. *J Wound Care* 2005;14(5):224-227.
- 8- Atkins BZ, Wooten MK, Kistler J, Hurley K, Hughes GC, Wolfe WG. Does negative pressure wound therapy have a role in preventing post-sternotomy wound complications? *Surg Innov* 2009;16: 140-146.
- 9- Gulack BC, Kirkwood KA, Shi W et al. Secondary surgical-site infection after coronary artery bypass grafting: A multi-institutional prospective cohort study *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155(4):1555-1562.
- 10- Paletta CE, Huang DE, Fiore AC, Swartz MT, Rilloraza FL, Gardner JE. Major leg wound complications after saphenous vein harvest for coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 2000;70(2):492-497.
- 11- Lee AJ, Sheppard CE, Kent WDT, Mewhort H, Sikdar KC, Fedak PWM. Safety and efficacy of prophylactic negative pressure wound therapy following open saphenous vein harvest in cardiac surgery: a feasibility study *Interactive Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;24(3):324-328.

## Kolon Adenokarsinomlarında KRAS Mutasyonlarının Sıklığı ve Lenf Nodu Metastazı ile İlişkisi

Incidence of KRAS Mutations in Colon Adenocarcinomas and its Association With Lymph Node Metastases

Gökhan Varlı<sup>1</sup> ORCID No: 0000-0003-1978-9470, İbrahim Hanifi Özercan<sup>2</sup> ORCID No: 0000-0002-8781-8838, Ebru Önalın<sup>3</sup> ORCID No: 0000-0001-9968-8201

<sup>1</sup>Karaman Devlet Hastanesi, Patoloji Kliniği, Karaman, Türkiye.

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye.

<sup>3</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Biyoloji Ana Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye.

**Geliş Tarihi/Received:** 19.03.2020  
**Kabul Tarihi/Accepted:** 29.04.2020  
**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:**  
Gökhan Varlı,  
Karaman Devlet Hastanesi,  
Patoloji Kliniği, Karaman, Türkiye.  
email: gokhanvarli2@hotmail.com

### Anahtar Sözcükler:

Kolon adenokarsinomu  
KRAS  
Lenf nodu metastazı

### Key Words:

Colon adenocarcinoma  
KRAS  
Lymph node metastases

### ÖZ

**Amaç:** Gastrointestinal sistemin en yaygın malignitesi olan kolon kanserleri mortalite ve morbiditenin ana nedenlerinden biridir. Kolorektal kanserlerin %30-40'ında KRAS gen mutasyonu izlendiğinden tedaviye başlamadan önce mutasyon taraması önemlidir. Bu çalışmadaki amacımız orta derece diferansiye kolon adenokarsinomlarında KRAS kodon 12, 13, 61 mutasyon durumunu belirlemek ve bu mutasyonların lenf nodu metastazı ile ilişkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden seçilen 60 adet lenf nodu metastazlı ve 60 adet lenf nodu metastazı olmayan toplam 120 adet orta derecede diferansiye kolon adenokarsinomu örneğinden uygun primer çiftleri PZR ile çoğaltılıp sekans analizi ile KRAS mutasyon durumu belirlenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamıza alınan 120 olguda 40 tanesi kodon 12 de ve 5 tanesi kodon 13 de olmak üzere %37.5 (45/120) oranında KRAS mutasyonu izlendi. KRAS kodon 61 de mutasyona rastlanmadı.

**Sonuç:** Çalışmamızda KRAS mutasyon durumu ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu çalışma küçük bir alanda öncesinde tanı almış sınırlı sayıda olguda yapıldı; ancak çok merkezli ve daha geniş çalışmalar için bir ön izlenim taşıma özelliğindedir.

### ABSTRACT

**Objective:** Colon adenocarcinoma, one of the most frequent malignant tumors of the gastrointestinal system, is a major cause of morbidity and mortality. As KRAS mutations are encountered in 30-40% of colorectal carcinomas, a mutation screening is required before therapy commences. In this study, we aim to determine KRAS codon 12, 13 and 61 mutations in moderately differentiated colon adenocarcinomas and assess whether these mutations are associated with lymph node metastases.

**Material and Method:** A total of 120 moderately differentiated colorectal carcinomas, 60 with lymph node metastases and 60 without, were included. Samples underwent PCR with appropriate primers and Sanger sequencing was carried out to determine their KRAS mutation status.

**Results:** Out of the 120 cases included in our study, 40 carried codon 12, 5 carried codon 13 mutations. In total, 37.5% of cases had a KRAS mutation (45/120). No mutation was detected in codon 61.

**Conclusion:** Our study has not shown a significant association between the presence of KRAS mutations and lymph node metastasis. This study was conducted in a limited number of patients and in a pre-defined, small area; but can be used as a preliminary step for multicenter and larger studies.



## Introduction

Colorectal adenocarcinoma is the most prevalent malignant tumor of the gastrointestinal system and is a leading cause of morbidity and mortality (1). Colorectal cancers are the 3<sup>rd</sup> most frequent cancers worldwide and comprise the 4<sup>th</sup> most common cause of mortality (2). In the United States of America, 150000 people get diagnosed with colorectal cancer and 50000 die of the disease every year (3).

98% of colorectal carcinomas are adenocarcinomas. The majority develop from adenomatous polyps and are amenable to treatment with successful outcome when diagnosed early (4). Colorectal carcinomas arise following a sequence of molecular events and this event is characterized by a progression from normal mucosa to changes in a single crypt, adenomatous polyps and adenocarcinoma (5). One of the important actors in colorectal adenocarcinoma pathogenesis is the EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) activation and resultant RAS-MAPK (Rat Sarcoma-Mitogen Activated Protein Kinase) pathway stimulation. RAS gene mutations are thought to be an initiating factor of colorectal tumors, with RAS-mutated adenomas progressing to cancer faster than those without (6). Targeted therapy modalities developed in recent years depend on targeting this pathway. Codons 12, 13 and 61 of KRAS are mutation hotspots (7, 8). These mutations result in activation of RAS protooncogene-regulated pathways, autonomous cell growth and proliferation (6, 9).

Information on KRAS mutation status is used to determine potential therapeutical efficiency of EGFR-targeting agents. Lack of response to EGFR-targeting agents on patients with KRAS mutations has been reported repeatedly (10-12). Because 17-25% of all human tumors and 30-40% of colorectal carcinomas harbor KRAS mutations, screening for mutations is important before the onset of therapy (10).

In the present study, we aim to evaluate KRAS codon 12, 13, 61 mutations and assess the relationship between these mutations and lymph node status of tumors.

## Material and Method

### Patient Selection

Sixty cases of node-positive moderately differentiated colorectal adenocarcinomas and 60 node-negative cases of moderately differentiated colorectal adenocarcinomas, all of which were diagnosed and archived between 1996 and 2014 in Firat University School of Medicine Depart-

ment of Pathology were included in the study. Cases were reviewed for diagnostic confirmation. The study was conducted with Firat University Ethics Committee for Non-Interventional Studies' approval number 06 dating 01.28.2014. Patients were informed about the study, their consent was obtained from themselves and legal representatives. The study was conducted in accordance with Helsinki Declaration Ethical Principles for Medical Research Involving Human Projects.

### Mutation Detection

#### *Isolation of DNA from Paraffin Blocks*

Five 20 µm-thick sections were prepared per block and placed in Eppendorf tubes. Deparaffinization was achieved after treatment with heat, xylene and alcohol. For lysis, samples were kept at a 37 °C water bath overnight after addition of Proteinase K, Tris-HCl solution (1M), EDTA (0.5M) and SDS (10%). DNA extraction was done using the phenol-chloroform method. DNA was purified through ethanol precipitation. Samples were assessed for DNA concentration and purity, those that were considered sufficient in amount and quality were kept in +4 °C for further use. Cases that did not yield DNA of adequate quality underwent another round of DNA extraction.

#### *Sanger Sequencing*

A polymerase chain reaction was carried out before Sanger sequencing to amplify the target sequence. For this end, two primer pairs were designed, one to cover K-RAS gene exon 2 (245 bp) and the other for exon 3 (197 bp). Two different sets of PCR were run using these primer sets (One cycle of the following; 5 min at 94 °C, 1 min at 55 °C, 1 min at 72 °C. Then 35 cycles of the following; denaturation at 94 °C for 1 min, annealing at 60 °C for 1 min, elongation at 72 °C for 1 min. Then 1 cycle of the following; 5 min at 94 °C, 1 min at 55 °C, 7 min at 72 °C). PCR products were run on agarose gels and PCR was repeated for the samples that did not yield bands of sufficient quality. All samples were run at the ABI 3100 Genetic Analyzer with the forward primer for sequencing and results were analyzed using Sequencing Analysis 5.1 software.

### Statistical Analyses

Pearson correlation analysis was used to prepare the statistics and to assess the relationship between parameters. The distribution of genotypes and allele frequencies among patients was done by chi-square analysis. A non-parametric test, Mann-Whitney U was used to evaluate the differences among groups.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

### Clinicopathological Distribution of Cases

Seventy-one (59.2%) of the 120 cases included in the study were men, 49 (40.8%) were women. Of the 60 cases without lymph node metastases (no LNM), 31 (51.6%) were men and 29 (48.3%) were women; of those that had lymph node metastases (with LNM), 40 (66.6%) were men and 20 (33.3%) were women. There was no statistically significant difference among groups with regard to sex ( $p>0.05$ ). Average age was  $61.76\pm 12.67$  (30-89). Cases without LNM had an average age of  $63.35\pm 13.07$ , cases with LNM had an average age of  $60.18\pm 12.17$ . No statistically significant difference was found between groups on average ages ( $p>0.05$ ). The smallest tumor diameter was 1.5 cm and the biggest tumor was 13 cm; average tumor diameter was  $5.37\pm 2.31$ . No significant difference was noted between the tumor sizes of the two groups ages ( $p>0.05$ ).

Tumors' localization distribution was as follows; 11 (9%) in caecum, 33 (27.5%) in the right colon, 6 (5%) in the transverse colon, 29 (24.1%) in the left colon and 41 (34.1%) in the sigmoid colon. In our study, it was noted that tumors of the transverse colon and left colon tended to have a higher rate of lymph node metastases; this difference was found to be statistically significant ( $p<0.05$ ). Nine cases without LNM (15%) were located in the caecum while only two of cases without LNM (3.3%) were located in the caecum. Only one of the cases without LNM (1.6%) was located in the transverse colon and 10 (16.6%) were in the left colon; those with LNM had 5 cases (3.3%) located in the transverse colon and 19 (31.6%) in the left colon.

### KRAS Mutation Status

Forty-five of all the cases included in the study displayed KRAS mutations (35%); 75 (62.5%) did not. All mutated cases showed alterations in the second exon. In 40 cases (88.9%) the mutation was in codon 12, in 5 cases (11.1%) in codon 13. No mutations were detected in codon 61.

In cases without LNM, 21 (35%) had KRAS mutations and 39 (65%) had none. Twenty-four (40%) cases with LNM displayed KRAS mutations, 36 (60%) did not. Cases with LNM tended to have a higher frequency of KRAS mutations but this difference was not statistically significant ( $p>0.05$ ). Forty (88.9%) of mutated cases had alterations in codon 12, 5 (11.1%) in codon 13. In the 21 cases without LNM that harbored KRAS mutations, 18 (85.7%) had them in codon 12, 3 (14.3%) in codon 13.

Twenty-two (91.6%) of the 24 cases with LNM had codon 12 mutations, 2 (8.4%) had them in codon 13. There was no statistically significant difference between the groups in terms of the mutated codon ( $p>0.05$ ).

### Associations of Clinicopathological Variables with KRAS Mutations

Twenty-seven of the 45 mutated cases (60%) were men and 18 (40%) were women. Of the 75 non-mutated cases, 44 (58.6%) were men and 31 (41.3%) were women. Mutated cases had a mean age of  $59.95\pm 11.2$ , mean age of non-mutated cases was  $62.85\pm 13.4$ . sex and age were not statistically associated with the mutation status ( $p>0.05$  for both). Mutated cases had a mean tumor diameter of  $5.70 \pm 2.46$  cm, wild-type tumors had a mean diameter of  $5.18 \pm 2.21$  cm; tumor size and mutation status were not statistically related ( $p>0.05$ ). In the 45 mutated cases, 6 tumors were located in the caecum, 13 in the right colon, 2 in the transverse colon, 10 in the left colon and 14 in the sigmoid colon. Among the 75 non-mutated cases, 5 primary tumors were located in the caecum, 20 in the right colon, 4 in the transverse colon, 19 in the left colon and 27 in the sigmoid colon. There was no statistically significant difference between KRAS mutation status and tumor localization ( $p>0.05$ ).

Associations of variables of age, gender, tumor localization, tumor diameter and mutation status were assessed separately in patient groups that did and did not have lymph node metastases; no statistically significant association was detected.

### Distribution of KRAS Point Mutations

In the total of 45 cases that harbored KRAS mutations; in codon 12, 16 point mutations (35.5%) were Gly12Asp (Glycine-Aspartate), 11 (24.4%) were Gly12Val (Glycine-Valine), 5 (11.1%) were Gly12Cys (Glycine-Cysteine), 5 (11.1%) were Gly12Ala (Glycine- Alanine), 3 (6.6%) were Gly13Ser (Glycine-Serine). Five (11.1%) of the codon 13 mutations were Gly13Asp. The point mutation distribution of the 21 mutated cases that had no LNM was as follows: 7 (33.3%) Gly12Asp, 5 (23.8%) Gly12Val, 3 (14.3%) Gly12Cys, 2 (9.5%) Gly12Ala, 1 (4.7%) Gly13Ser. Three cases (14.3%) that had codon 13 mutations had Gly13Asp alterations. The point mutation distribution of the 24 mutated cases that had LNM was as follows: 9 (37.5%) Gly12Asp, 6 (25%) Gly12Val, 2 (8.3%) Gly12Cys, 3 (12.5%) Gly12Ala, 2 (8.3%) Gly13Ser. Both codon 13 mutations (8.3%) were Gly13Asp alterations.

## Discussion

Rapid advances in molecular biology enable better portrayal of physiopathological properties of diseases. One of the best explained cancers is the colon carcinoma. Delineation of pathogenetic mechanisms underlying colon cancer development has increasing value in early diagnosis, assess prognosis and implement additional suitable therapy options. KRAS gene mutations are detected in 17-25% of all human tumors and 30-40% of colorectal carcinomas; newly-developed EGFR blockers do not show effects on KRAS-mutated cases. Therefore, both primary and metastatic lesions undergo mutation analysis, where cases with wild-type KRAS mutation can receive targeted therapy (EGFR blocker) (10, 12).

The presence of KRAS mutations are used as a harbinger of resistance to anti-EGFR antibody treatment (13). Cetuximab and panitumumab, two anti-EGFR agents, show efficacy in 10-20% of patients with colorectal cancer (14, 15). American Society of Clinical Oncology recommend all cases of colorectal carcinoma to be assessed for KRAS mutations before the induction of anti-EGFR antibody treatment and the cancellation of this therapy if a KRAS mutation is detected (15, 16).

KRAS mutation frequency of colorectal carcinomas in different ethnic groups (such as Italy, Sweden, China, Germany, Japan) range between 20% and 50% (17-21). Our study is a retrospective study that assessed the KRAS mutation status in a limited set of colorectal adenocarcinoma; the locality of the study precludes representation of the whole population. However, tumor and patient characteristics of the cases chosen for the study is congruent with that of the general population. In the present study, 37.5% of the total 120 patients displayed KRAS mutations; this ratio is similar to those reported in the literature.

The facts that KRAS mutation testing provides for patient-based treatment options and prevents loss of resources and time spent on unnecessary treatment modalities have driven researchers to discover new genetic markers to provide both prognostic information and allow prediction of therapy outcomes (12, 22, 23). For this purpose, in addition to BRAF that has already taken its place in routine testing, it will efforts are made to biomarker panels expanded to include PTEN, NRAS and PIK3CA (24). However, because the roles of the latter two genes are not fully elucidated, molecules other than KRAS and BRAF are not in routine use (12, 25).

Phase 3 studies have shown that KRAS-mutated colorectal tumors do not benefit from agents targeting EGFR (10-12, 26). The most frequent mutations in colorectal cancers are on KRAS codons 12 and 13, rarely on codon 61 (7, 8, 16). The present study displayed that 37.5% of cases had KRAS mutations and mutations were found on codons 12 or 13, with no alterations in codon 61.

Several different techniques can be implemented to determine KRAS mutations; with real-time PCR with specially designed primers, pyrosequencing and Sanger sequencing among them (27-29). In addition to its high sensitivity and specificity, Sanger sequencing has an advantage of detecting all and any base changes. The present study implemented Sanger sequencing to detect both hot-spot mutations and other mutations, but no base changes were observed out of the frequently mutated sites.

A literature overview has shown us that colorectal carcinomas with lymph node metastases tend to have a lower incidence of KRAS mutations than those without lymph node metastases (30, 31). Despite the lack of a statistically significant association, the present study shows a higher rate of KRAS mutations in lymph node – positive cases, which contradicts previous reports on the subject. However, larger sets of cases need to be evaluated to validate the difference in mutation rates. In addition, in parallel to the present study, many others assessing the relationship between KRAS mutation status and clinicopathologic data have found no statistically significant relationship (32, 33).

## Conclusion

This retrospective study demonstrates the associations between major clinicopathological variables and KRAS mutation status in a limited set of colon adenocarcinomas encountered in and around Elazig province of Turkey. Despite the lack of a statistically significant association, there was a tendency for a higher frequency of KRAS mutations among colorectal carcinomas with lymph node involvement. This finding needs re-testing in larger series with a more diverse patient participation.

**Yazarlık katkısı:** Fikir/Hipotez: GV, İHÖ, EÖ Tasarım: GV, İHÖ, EÖ Veri toplama/Veri işleme: GV, İHÖ, EÖ Veri analizi/ Makalenin hazırlanması: GV, EÖ Makalenin kontrolü: GV

**Etik Kurul Onayı:** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06 karar no ile 28.01.2014 tarihinde alınmıştır. Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütülmüştür.

**Hasta Onayı:** Hastaların tümünden çalışmaya katılmaları için onam alınmıştır.

## References

1. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Robbins and cotran pathologic basis of disease. Ninth Edition e-book. Elsevier/Saunders, 2014;810-815.
2. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology incidence, mortality, survival and risk factors. Clin Colon Rectal Surg 2009;22(4):191-197.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statics. Ca Cancer J Clinic 2008;58(2):71-96.
4. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Robbins and cotran pathologic basis of disease. Ninth Edition e-book. Elsevier/Saunders, 2014;809-810.
5. Martinez JD, Parker MT, Fultz KE, Ignantenko NA, Gerner EW. Molecular biology of cancer. Burger's medicinal chemistry and drug discovery. Wiley&Sons, 2003;1-32.
6. Jiang Y, Mackley H, Cheng H, Ajani JA. Use of K-ras as a predictive biomarker for selecting anti-EGF receptor pathway treatment. Biomark Med 2010;4(4):534-541.
7. De Roock W, Claes B, Bernasconi D et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS and PIK3Ca mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. Lancet Oncol 2010;11(8):753-762.
8. Panagiotis P, Antonio C, Francesco T, Giuseppe P, Grazia P. KRAS mutational concordance between primary and metastatic colorectal adenocarcinoma. Oncol Lett 2014; 8(4):1422-1426.
9. Saif MW, Shah M. K-ras mutations in colorectal cancer: a practice changing discovery. Clin Adv Hematol Oncol 2009;7(1): 45-53.
10. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the "Rascal II study". Br J Cancer 2001;85(5):692-696.
11. Messner I, Cadeddu G, Huckenbeck W et al. KRAS p.G13D mutations are associated with sensitivity to anti-EGFR antibody treatment in colorectal cancer cell lines. J Cancer Res Clin Oncol 2013;139(2):201-209.
12. Hsu HC, Thiam TK, Lu YJ et al. Mutaions of KRAS/NRAS/BRAF predict cetuximab resistance in metastatic colorectal cancer patients. Oncotarget 2016;7(16):22257-22270.
13. Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic review: anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. Ann Intern Med 2011;154(1):37-49.
14. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: A meta-analysis. European Journal of Cancer 2015;51(5):587-59
15. Wolpin BM, Mayer RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. Gastroenterology 2008;134(5):1296-1310.
16. Allegra CJ, Rumble RB, Hamilton SR et al. Extended RAS gene mutation testing in metastatic colorectal carcinoma to predict response to Anti-EGFR monoclonal antibody therapy American society of clinical oncology provisional clinical opinion. J Clin Oncol 2016;34:179-185.
17. Bazan V, Migliavacca M, Zanna I et al. Spesific codon 13 K-ras mutations are predictive of clinical outcome in colorectal cancer patients, whereas codon 12 K-ras mutations are associated with musinocus histotype. Annals of Oncology 2002;13(9):1438-1446.
18. Mannan A, Hahn-Strömberg V. K-ras mutations are correlated to lymph node metastasis and tumor stage, but not to the growth pattern of colon carcinoma. APMIS 2012;120(6):459-68.
19. Li Z, Chen Y, Wang D, He L, Suo J. Detection of KRAS mutations and their associantions with clinicopathological features and survival in chinese colorectal cancer patients. Journal of International Medical Research 2012;40:1589-1598.
20. Grimminger PP, Danenberg P, Dellas K et al. Biomarker for cetuximab-based neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. Clin Cancer Res 2011;17(10):3469-3477.
21. Imamura Y, Morikowa T, Liao X et al. Spesific mutations in KRAS codon 12 and codon 13, and patients prognosis in 1075 BRAF wild type colorectal cancer. Clin Cancer Res 2012;18(17):4753-4763.
22. Cercek A, Saltz L. Beyond KRAS: other markers and potential treatment strategies for KRAS mutant and wild-type patients. Curr Treat Options Oncol 2011;12(2):126-135.
23. Dienstmann R, Tabernero J. BRAF as a target for cancer therapy, Anticancer Agents Med Chem 2011;11(3):285-295.
24. Llovet P, Sastre J, Ortega JS et al. Prognostic value of BRAF PIK3K, PTEN, EGFR copy number, amphiregulin and epiregulin status in patients with KRAS codon 12 wild type metastatic colorectal cancer receiving first line chemotherapy with anti-EGFR therapy. Molecular Diagnosis Therapy 2015;19(6):397-408.

25. Di Fiore, F, Sesboüe R, Michel P, Sabourin JC, Frebourg T. Molecular determinants of anti-EGFR sensitivity and resistance in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2010;103(12):1765-1772.
26. Porru M, Pompili L, Caruso C, Biroccio A, Leonetti C. Targeting KRAS in metastatic colorectal cancer: current strategies and emerging opportunities. *J Exp Clin Can Res* 2018;37(1):57.
27. Franklin WA, Haney J, Sugita M, Bemis L, Jimeno A, Messersmith WA. KRAS mutation: comparison of testing methods and tissue sampling techniques in colon cancer. *J Mol Diagn* 2010;12(1):43-50.
28. Tsiatis AC, Norris-Kirby A, Rich RG et al. Comparison of sanger sequencing, pyrosequencing, and melting curve analysis for the detection of KRAS mutations: diagnostic and clinical implications. *J Mol Diagn* 2010;12(4):425-432.
29. Bolton I, Reiman A, Lucas K, Timms J, Cree IA. KRAS mutation analysis by PCR: A comparison of two methods. *PLoS One* 2015;10(1):e0115672.
30. Bando H, Yoshino T, Yuki S et al. Clinical outcome of Japanese metastatic colorectal cancer patients harboring the KRAS p.G13D mutation treated with cetuximab+irinotecan. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42(12):1146-1151.
31. Miranda E, Bianchi P, Destro A et al. Genetic and epigenetic alterations in primary colorectal cancers and related lymph node and liver metastases. *Wiley Online Library* 2013;119:266-276.
32. Kodaz H, Hacibekiroğlu I, Erdoğan B et al. Association between specific KRAS mutations and the clinicopathological characteristics of colorectal tumors. *Mol Clin Oncol* 2015;3(1):179-184.
33. Esteller M, Gonzalez S, Risques RA et al. KRAS and p16 aberrations cancer poor prognosis in human colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(2):299-304.

## Yenidoğan Kliniğinde İndirekt Hiperbilirubinemi Nedeniyle İzlenen Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Etyolojilerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Epidemiological Characteristics and Etiology of Patients Following in Indirect Hyperbilirubinemia in the Newborn Clinic

Elif Sağsak<sup>1</sup> ORCID No: 0000-0001-7121-1575, Ayşegül Zenciroğlu ORCID No: 0000-0002-3488-4962

<sup>1</sup> Dr Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara.

**Geliş Tarihi/Received:** 12.05.2020  
**Kabul Tarihi/Accepted:** 17.06.2020  
**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:**  
Elif Sağsak,  
Karayolları Mh. Avrupa Konutları  
Tem 22/49 GOP/İstanbul, Türkiye.  
E-posta: caliskanozturk@yahoo.com

### Anahtar Sözcükler:

İndirekt hiperbilirubinemi  
Sarılık  
Yenidoğan

### Key Words:

Indirect hyperbilirubinemia  
Jaundice  
Newborn

### ÖZ

**Amaç:** Yenidoğan yoğun bakım servisinde indirekt hiperbilirubinemi nedeni ile izlenen hastaların klinik özellikleri, etyolojileri ve tedavi şekillerinin belirlenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya; 2006-2008 yılları arasında Dr Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan-Prematüre Servisi'ne indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla izlenen 1220 hasta alındı. Başka nedenlerle izlenen, takipleri sırasında sarılık gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hasta dosyalarından gestasyon yaşı, cinsiyet, doğum şekli, anne yaşı, annenin gebelikte varsa kullandığı ilaç, akrabalık, sarılık başlama saati, beslenme şekli, başvuru yakınması, sarılık dışında ek fizik muayene bulgusu, anne-bebek kan grubu, direkt Coombs, periferik yayma, idrar-kan kültürü, uygulanan tedavi, varsa tedavi komplikasyonu, radyolojik görüntüleme bilgilerine ulaşıldı.

**Bulgular:** Term ve preterm 732'si erkek (%60), 488'si (%40) kız (E/K:1,5) toplam 1220 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalama gestasyon yaşı; 37,53±2,18 (aralık 31-42) hafta idi. 876'sı (%71,8) normal vajinal yolla, 344'ü (%28,2) sezaryanla doğmuştu. Anne yaşının ortalaması 25,8±5,17 yıldır (aralık 17-44). Akrabalık %20 (n:244) hastada saptandı. Sarılık, bebeklerin %9,2'sinde ilk 24 saatte saptanırken, %90,8'inde ilk 24 saatten sonra saptandı. Etyolojide en sık kan grubu uygunsuzluğu (n:392) ve prematüre doğum (n:356) görüldü. Uzamış sarılık nedeniyle tetkik edilen 54 hastanın 42'si geç anne sütü sarılığı tanısı aldı. %28 hastanın sarılık nedeni tespit edilemedi. 568 hastaya fototerapi, 414 hastaya yoğun fototerapi uygulandı. 54 hastaya intravenöz immünglobin verilirken, 164 hastaya kan değişimi, 12 hastaya kan değişimi ve immünglobin uygulandı.

**Sonuç:** İHB'nin en sık sebebi kan grubu uygunsuzluğu ve erken doğumdur. Nedeni açıklanamayan yenidoğan sarılıkları da önemli bir yer kaplamaktadır. Bebeğin taburcu olmadan önceki muayenesi ve ailelerin sarılık ve emzirme konusunda bilgilendirilmesi sarılık komplikasyonlarını önlemede önemlidir.

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to determine the clinical features, etiology and treatment modalities of patients followed up in neonatal intensive care unit for indirect hyperbilirubinemia.

**Material and Method:** A total of 1220 patients admitted to the Neonatology and Premature Clinic of Dr Sami Ulus Obstetrics and Gynecology, Children's Health and Disease Training and Research Hospital with the diagnosis of indirect hyperbilirubinemia were included. Patients who were followed up for other reasons were not included in the study. Patient files were reviewed retrospectively.

**Results:** A total of 1220 patients, 60% boy and 40% girl were included in the study. Mean gestational age of the patients; 37.53±2.18 weeks. 876 of them were born by normal vaginal route, 344 of them were born by cesarean section. The mean age of the mother was 25.8±5.17. Consanguinity was detected in 20% of patients. Jaundice was detected in the first 24 hours in 112 (9.2%) of the babies, and after 24 hours in 1108 (90.8%). The

most common etiology of indirect hyperbilirubinemia was blood group incompatibility (n: 392) and prematurity (n: 356). Of 54 patients who were examined for prolonged jaundice, 42 were diagnosed with late breast milk jaundice. The cause of jaundice was not detected in 28% patients. Phototherapy was applied to 982 patients. Fifty-four patients received intravenous immunoglobulin. Blood exchange was performed in 164 patients.

**Conclusion:** The common cause of indirect hyperbilirubinemia is blood group incompatibility and prematurity. Jaundice with unexplained reasons also attract attention. It is very important that the baby is examined before discharge and families are informed about jaundice and breastfeeding.

## Giriş

Sarılık; yenidoğanlarda sık karşılaşılan bir sorun olup, kanda bilirubin miktarının artıp dokularda birikmesi sonucu deri ve mukoza renginin sarıya boyanması olarak tanımlanır. Sağlıklı term bebeklerin yaklaşık %60'ında, pretermilerin %80'inde yaşamın ilk haftasında sarılık görülür (1). Ülkemizde yenidoğanlarda hiperbilirubinemi sıklığı ile ilgili veriler net değildir (2). Sık görülen fizyolojik sarılık dışında çok çeşitli nedenlere bağlı patolojik sarılık da görülür. Zamanında tanı konup tedavi edilemeyen yüksek bilirubin düzeyinin yol açacağı bilirubin ensefalopatisi ciddi nörolojik sekellere neden olur (3,4). Hiperbilirubinemi erken tanınıp tedavi edildiği zaman bu sonuçlar engellenebilir. Bu nedenle sarılık, günümüzde de önemini korumaktadır. Bilirubin toksisitesinin ne zaman başladığı, hangi aşamada geri dönüşlü olduğu ya da hangi koşullarda kalıcı bozukluklara yol açtığı, bunun coğrafik, etnik ve genetik temelleri tam olarak bilinmediği için tedavi protokollerinin sağlam bilimsel verilere dayandırılması güç olmaktadır (5).

Bu çalışmada yenidoğan servisimizde indirekt hiperbilirubinemi (İHB) tanısı ile yatırılarak tedavi edilen term ve preterm bebeklerin epidemiyolojik özellikleri, etyolojileri, yapılan tedavi ve klinik gidişleri araştırılmıştır.

## Gereç ve yöntem

2006-2008 yılları arasında Dr Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan-Prematüre Servisi'ne İHB tanısı ile yatırılan toplam 1220 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. Başka nedenlerle izlenen, takipleri sırasında İHB gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hasta dosyalarından gestasyon yaşı, cinsiyet, doğum şekli, anne yaşı, annenin gebelikte varsa kullandığı ilaç, akrabalık, sarılık başlama saati, beslenme şekli, başvuru yakınması, sarılık dışında ek fizik muayene bulgusu, anne-bebek kan grubu, direkt Coombs, periferik yayma, idrar kan kültürü, uygulanan tedavi, varsa tedavi komplikasyonu, radyolojik görüntüleme bilgilerine ulaşıldı.

Total bilirubin (TB), tiroit fonksiyon testleri, glukoz-6-P dehidrogenaz (G6PD) düzeyi kuru biyokimya tüpünde "BeckmanCoulter LX 20PRO" cihazıyla, hemogram, anne-bebek kan grubu, direkt coombs ise EDTA'lı tüple "Classis IG Gel Station" cihazıyla çalışıldı. Her iki cihaz da günlük kalibre ediliyordu. Her hastanın periferik yayması ve idrar analizi incelendi. Suprapubik aspirasyonla alınan idrar kültüründe >10000cfu/ml üremesi kültür pozitif olarak kabul edildi. Bu hastalara idrar yolu enfeksiyonu tanısı konuldu.

Annenin kan grubu O bebeğin kan grubu A veya B olup direkt coombs testi pozitif saptanan ya da test negatifken kan yaymasında hemoliz bulguları, belirgin sferositoz veya hematokrit düşüşü olan yenidoğanlar ABO uygunsuzluğu olarak değerlendirildi. Anne kan grubu Rh negatif, bebek kan grubu Rh pozitif olan yenidoğanlar Rh uygunsuzluğu olarak değerlendirildi. Nedeni açıklanamayan hemoliz bulguları, retikulositoz, direkt coombs testi pozitifliği veya izlemde hematokrit düşüşü olan hemolitik hiperbilirubinemili olgularda anne-bebek minör kan grupları ve G6PD enzim düzeyi çalışıldı. Anne sütüyle beslenmede sorun yaşamış ve yaşamın ilk haftasında fizyolojik kayıptan fazla (%10'un üzerinde) ağırlık kaybı olmuş yenidoğanlar erken anne sütü sarılığı olarak değerlendirildi.

Uzamış sarılık nedeni ile takip edilen, fizik muayene bulgusu normal olan, kilo alımı ve beslenmesi iyi olan, laboratuvar incelemesinde ve radyolojik görüntülemesinde patolojik bulgu saptanmayan hastalar geç anne sütü sarılığı tanısı aldı. Hastaların etyolojilerine yönelik araştırmada neden bulunamadıysa ekstravazasyon araştırmak amacı ile kranial ve batın ultrason görüntülemeleri yapıldı. Ayrıca, idrar yolları enfeksiyonu tanısı alan hastalara üriner sistem ultrason, kan değişimi yapılan hastalara da taburcu olmadan önce batın ultrason yapıldı.

Hastalara klinik (ateş, hipotermi, taşikardi, bradikardi, emmede azalma, huzursuzluk, asidoz, hipo-hiperglisemi, vb) ve/veya laboratuvar bulgularıyla (periferik yayma, akut faz reaktanları vb) ile sepsis tanısı konuldu.

Tedavi endikasyonu açısından günlere göre fototerapi ve kan değişimi sınırları, Amerika Pediatri Akademisi'nin (APA) önerilerine göre değerlendirildi (6). Total serum bilirubin seviyesinin >25 mg/dL olması ya da fototerapiye rağmen total bilirubin seviyelerinin düşme eğiliminde olması ve 20 mg/dL üzerinde seyretmesi kan değişimi kriterleri olarak kabul edildi. Başvuru bilirubin değeri >20 mg/dl olan her hastaya ve kan değişimi yapılan hastalara BAEP (Beyinsapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri), kranial Manyetik Rezonans (MR) incelemesi planlandı.

Kan değişimini yapılacak hastaların kan değişimi öncesi ve sonrası total bilirubin, direkt ve indirekt bilirubin, serum kalsiyum, kan şekeri, hemogram çalışıldı, kan kültürü için ekim yapıldı.

Hastaların fototerapi alırken total bilirubin değerleri 6 saat aralarla kontrol edildi. Fototerapi alma endikasyonu kalmayan hastaların fototerapileri kesilip 6 saat sonra rebound bilirubin bakıldı. Bilirubin değerlerinde yükselme olmayan hastalar taburcu edildi.

Çalışmada elde edilen tüm verilerin istatistik analizinde SPSS for Windows 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ve median, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi veya Kruskal Wallis testi kullanıldı.

Bu çalışma uzmanlık tezinden üretilmiş bir çalışma olup XXXX tarafından etik onayı bulunmaktadır (E.192/2020). Çalışmamızda araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

## Bulgular

Çalışmaya 732'si erkek (%60), 488'si (%40) kız (E/K:1,5) toplam 1220 hasta alındı. Hastaların ortalama gestasyon yaşları; 37,53±2,18 (aralık 31-42) hafta idi. 876'sı normal vajinal yolla (%71,8), 344'ü sezaryenla (%28,2) doğmuştu.

Anne yaşının ortalaması 25,8±5,7 (aralık 17-44) yılı. Akrabalık 244 (%20) hastada saptandı. Annelerin 32'si (%2,6) levotroksin, 24'ü (%2,0) clexan, 12'si (%1,0) oral antidiyabetik, 8'i (%0,7) antiepileptik, 3'ü (%0,3) antihipertansif ilaç kullanıyordu. 1076 (%88,2) anne ise gebeliği boyunca ilaç kullanmamıştı.

Sarılık, bebeklerin 112'sinde (%9,2) ilk 24 saatte, 1108'inde (%90,8) 24 saatten sonra saptandı. 1204 (%98) bebeğin ailesi sarılık yakınması ile başvururken, 16 (%1,3) bebeğin ailesi başka yakınmalarla (çok uyuma,

emmeme) başvurduğunda sarılık saptanmıştı. Sarılık nedeniyle başvurmayan hastaların fizik muayenesinde sarılık yanı sıra 4'ünde hipotoni (%0,3), 8'inde opustotonus (%0,7), 4'ünde dehidratasyon (%0,3) belirlendi.

**Tablo 1.** Yenidoğanların indirekt hiperbilirubinemi (İHB) nedenleri

Tanı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kan grubu uygunsuzluğu	241	19,8
Prematürite+kan grubu uygunsuzluğu	151	12,3
Prematürite	205	16,8
Bilinmeyen nedenler	349	28,6
Geç anne sütü sarılığı	42	3,4
Sepsis	24	1,96
Hipotiroidi	32	2,6
Patolojik tartı kaybı	60	4,9
Polistemi	28	2,3
Sefal hematoma	28	2,3
Adrenal kanama	12	0,98
G6PD eksikliği	4	0,32
Kaput sukcedenum	12	0,98
Sepsis+dehidratasyon	8	0,65
İdrar yolları enfeksiyonu	12	0,98
Adrenal kanama+sefal hematoma	4	0,32
Sefal hematoma+hipotiroidi	8	0,65

Etyolojik nedenler Tablo 1'de gösterilmiştir. Etyolojide en sık kan grubu uygunsuzluğu (n:392) ve prematürite (n:356) görüldü. Uzamış sarılık nedeniyle tetkik edilen 54 bebeğin 42'si (%3,4) geç anne sütü sarılığı tanısı aldı. 349 (%28,6) hastanın etyolojisi tespit edilemedi. 268 (%22) ABO uygunsuzluğu, 80 (%6,6) Rh uygunsuzluğu, 16,2 (%1,3) minör kan grubu uygunsuzluğu, 16 (%1,3) Rh+ABO uygunsuzluğu, 8 (%0,7) Rh+ minör kan uygunsuzluğu, 4 (%0,4) ABO+ minör kan uygunsuzluğu saptandı (Tablo 2).

**Tablo 2.** İzoinmünizasyon görülme dağılımı

Hemolitik İHB nedeni	n	%
ABO uygunsuzluğu	268	22
Rh uygunsuzluğu	80	6,6
ABO+Rh uygunsuzluğu	16	1,3
Subgrup uygunsuzluğu	16	1,3
Rh+ subgrup uygunsuzluğu	8	0,7
ABO+subgrup uygunsuzluğu	4	0,4

Başvuruda ortalama total bilirubin değeri 19,2±4,8 mg/dl idi (aralık 11-36,1). Normal doğum ile dünyaya gelen bebeklerin yatıştaki total serum bilirubin düzeyleri,



sezaryen ile dünyaya gelen bebeklerin yatıştaki düzeylerinden istatistiksel olarak yüksek bulundu ( $p < 0,01$ ).

Bebeklerin 396'sında (%32,4) TB 20-25 mg/dl arasında, 112'sinde (%9,1)  $>25$  mg/dl belirlendi. TB 20-25 mg/dl arasında olan 396 hastanın 24'ünde (%6) Rh uygunsuzluğu belirlenirken, TB 25 mg/dl üzerinde olan 112 hastanın ise 16'sında (%14,2) Rh uygunsuzluğu mevcuttu ( $p:0,008$ ). Ciddi hiperbilirubinemide en sık görülen etyoloji Rh uygunsuzluğu (%15,6) ve sepsisten (%7,8); TB 20-25 mg/dl arasında olan hastalarda en sık sefal hematoma görüldü (%7,1). Sefal hematoma; 12 (%3) hasta ile hipotiroidi izledi.

Bebeklerin 936'sı (%76,7) sadece anne sütü, 268'si (%22,0) anne sütü ve mama, 8'i (%0,7) sadece mama, 8'i (%0,7) ise inek sütü ile besleniyordu. Sadece anne sütü alanlar 2,3 gün, mama alanlar 3,7 gün fototerapi almıştı ( $p:0,005$ ).

Hastaların 84'ünde (%6,9) direkt Coombs pozitif saptandı. Coombs pozitif hastaların 48'inde (%57,1) Rh uygunsuzluğu görüldü. Rh uygunsuzluğu olanların %56'sında direkt Coombs pozitifken, ABO uygunsuzluğunun %44'ünde Coombs pozitifliği ( $p < 0,0001$ ). Direkt Coombs pozitif olan hastaların total bilirubin değeri olmayanlara göre daha yüksekti ( $p < 0,002$ ).

Bebeklerin 1144'ünün (%93,8) periferik yaymasında özellik yokken 76'sında (%6,2) hemoliz bulgusu vardı. 12 (%1) hastanın idrar kültüründe, 44 (%3,6) hastanın kan kültüründe üreme saptandı.

Fototerapi; 68 (%46,6) hastaya, yoğun fototerapi 414 (%33,9) hastaya uygulandı. 54 (%4,4) hastaya intravenöz immünglobin (IVIG) verildi. 8 (%0,7) hastaya ise fototerapi uygulanırken fenobarbital de verildi. Fototerapi süresi ortalaması  $2,3 \pm 0,8$  gün idi (aralık 1-5). 164 (%13,4) hastaya kan değişimi, 12 (%1) hastaya kan değişimi+IVIG uygulandı. Kan değişimi yapılan 176 hastanın 140'ında (%79,5) komplikasyon görülmezken, 16 (%9) hastanın kan değişimi sonrasında alınan kan kültüründe üreme, 4 (%2,2) hastada apne ve bradikardi, 16 (%9) hastanın ise kontrol batin ultrasonda portal ven trombozunu düşündürülen bulgular tespit edildi. Portal ven trombozu düşünülen hastalara heparin verildi. Takiplerinde batin ultrason normaldi. Kan değişimi yapılan hiçbir hastada elektrolit dengesizliği (hiponatremi, hipkalemi, hipokalsemi) veya nekrotizan enterokolit görülmedi.

Kan değişimi yapılan hastalarda en sık (%36,4) ABO uygunsuzluğu saptandı. 12 (%6,8) hastada Rh, 4 (%2,3) hastada minör kan grubu, 8 (%4,5) hastada Rh ve ABO, 4 (%2,3) hastada ise Rh ve minör kan grubu uygunsuzluğu görüldü. 84 (%47,7) hastada ise uygunsuzluk yoktu.

BAEP uygulanan 44 hastanın 28'si (%63,6) normal, 16'sında (%36,4) p1 latanslarda uzama saptandı 20 hastaya kranial MR çekildi. 16 (%80) hasta normal saptanırken 4 (%20) hastada kernikterus bulguları saptandı.

Hastaların 16'sı (%1,3) pnömoni, 4'ü (%0,3) tekrar bilirubin yükselmesi, 4'ü (%0,3) anemi, 4'ü (%0,3) ise ateş etyolojisi araştırılmak için tekrar hastaneye yatırıldı. Tekrar yatırılan hastaların ikisinde nazokomial sepsis saptandı.

## Tartışma

İHB; normal doğumun, anne sütü ile beslenmenin yaygınlaştırılması ve doğumdan sonra anne ve bebeğin erken taburcu olması nedeni ile günümüzde de önemini korumaktadır (2). Serum bilirubininin oksidatif hasarlara karşı koruyucu, antioksidan özellikte bir madde olduğu bilinmektedir. Ancak bebeklerin küçük bir bölümünde hiperbilirubinemi yüksek düzeylerde olmakta ve dolayısıyla nörotoksik etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle bütün sarılık olgularına ciddiyetle yaklaşılmalıdır (1).

Erkek cinsiyetin hiperbilirubinemi için risk faktörü olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (7-9). Çalışmamızda erkek/kız oranı 1,5 olarak bulundu. Bu değer, literatürde bildirilen 1-1,5 arasındaki değerlerle uyumludur. Çalışmamızda bebeklerin çoğunun normal vajinal yolla doğduğu görülmüştür. Vajinal doğum sırasında gelişebilen sefal hematoma veya yaygın ekimoz ciddi hiperbilirubinemi için risk faktörüdür (10,11). Vajinal yolla doğan bebeklerin başvuru TB değerleri sezaryenle doğan bebeklere göre daha yüksekti.

Bebeklerin anne yaşı ortalaması 25,8 yıl tespit edildi. Literatürde anne yaşı ile ilgili çok veri bulunmamasıyla birlikte ülkemizde yapılan iki çalışmadan birinde hastaların %59,9'unun diğerinde %41,8'inin ilk bebek olduğu gösterilmiştir (12,13). Bu da bize gebelik sayısı, dolayısıyla anne yaşı ile birlikte annenin tecrübesinin artacağını ve bebek beslenmesinin daha iyi olacağı için sarılık insidansının azalabileceğini gösterdi.

Literatürde doğum indüksiyonu için kullanılan oksitosinin neonatal hiperbilirubinemi artıracağı yönünde pek çok çalışma mevcuttur (7,14). Ancak diğer ilaçlarla ilgili yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Çalışmamızda gebelikte en sık levotroksin kullanıldığını saptadık. Son yıllarda yayınlanan bir çalışmada nedeni tespit edilemeyen İHB'li bebeklerin çoğunda total tiroksin (TT4)  $\geq 13$   $\mu\text{g}/\text{dL}$  olarak saptanmıştır (15). Dolayısıyla gebelikte annenin kullandığı bebekte tiroid metabolizmasını etkileyebilecek ilaçlar İHB'ye neden olabilir.

Yenidoğanların %90,8'inde sarılık ilk 24 saatten sonra başlamıştır. Bu da yenidoğanın hastaneden taburcu olmadan yapılan kontrollerin önemini göstermektedir. Tüm yenidoğanlar taburcu olmadan önce ciddi hiperbilirubine-mi risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir (16). TB'nin tepe yaptığı dönemden önce taburcu edilen bebekler yükselme döneminde sarılık açısından takip edilmelidir. Taburculuk öncesi alınan bilirubin düzeyi yüksek risk bölgesinde (>95 persantil) olan yenidoğanlar taburcu edilmemelidir (2).

Ailelerin çoğu (%98'i) sarılık nedeniyle başvurmuş olsa da %1,3'ü bebekteki sarılığı fark etmeyip emmede azalma, sürekli uyuma gibi daha ciddi yakınmalarla başvurdu. Bu hastaların fizik muayenesinde de bilirubin ensefelopatisi bulguları vardı. Bu da bize ailelerin sarılık konusunda bilgi eksiksikleri olduğunu, bazı ailelerce sarılığın normal karşılandığını, ancak başka bulgular eşlik ettiğinde doktora başvurduklarını göstermektedir.

Kan grubu uygunsuzluğu (ABO uygunsuzluğu) ve pre-matürite İHB'nin en sık nedenleri olarak saptandı. Çalışmamızda birden fazla etyolojik faktöre sahip olan hastalar da vardı. Ebbesen ve ark.ları özellikle ciddi hiperbilirubinemini multifaktöriyel olduğunu savunmuşlardır (16). Bu nedenle yüksek bilirubin değerlerinde, saptanan etyoloji dışındaki nedenler de sorgulanmalıdır.

Rh uyumsuzluğu zaman içerisinde modern jinekolojik yaklaşımlar sonucunda azalırken, ABO uygunsuzluğu hala önemli risk faktörü olmaya devam etmektedir. Hayatın ilk 24 saati bebek izleminde çok büyük önem taşımaktadır. Anne ve bebek kan grupları belirlenmeli, TB düzeyleri takip edilmeli, patolojik seviyedeki indirekt hiperbilirubinemi-lik olgular gözleme alınarak tedavi edilmelidir. Nedeni bilinmeyen hemolitik sarılıklı olgularda minör kan grubu uygunsuzlukları da akla gelmelidir (1).

Artmış bilirubin yükü, karaciğerde UDP-GT ekspresyondaki gecikme nedeniyle pretermelerde sarılık daha uzun sürebilir veya daha yüksek düzeylere ulaşabilir (17). Özellikle prematür bebeklerde term bebeklere göre daha düşük bilirubin düzeylerinde bile kernikterus gelişebileceği gösterilmiştir. Bu durum genellikle albumin düşüklüğü veya albumin-bilirubin bağlanmasındaki aksaklıklarda gelişmektedir. Ayrıca prematür bebeklerde klasik kenikterus bulguları dışında bilirubin tetiklediği nörolojik disfonksiyonlar da görülebilmektedir (inkoordinasyon, yürüyüş bozuklukları, sakarlık, ince motor hareket bozukluğu, ataksi gibi) (18). Bu nedenle preterm veya düşük doğum ağırlıklı bebekler daha dikkatli izlenmelidir.

Çalışmamızda bebeklerin çoğu normal vajinal yolla doğduğundan etyolojide ekstrasvazasyonu üçüncü sıklıkla

gördüğümüzü düşündük. Dikkatli fizik muayene ve şüphe doğrultusunda ultrason ile görüntüleme yapılması önemlidir. Yenidoğan bebeklerde kilo kaybı sarılık için önemli bir risk faktörüdür (19,20). Salas ve ark. çalışmalarında yenidoğanlarda tartı kaybının fazla olması ile hiperbilirubinemi arasında kuvvetli ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (21). Niestijl ve ark. ise hiperbilirubinemi gelişmesini önlemek için fizyolojik ağırlık kaybı olan bebeklerde anne sütü ile sık sık emzirmelerini ve patolojik ağırlık kaybı olanlarda ise anne sütüne ek olarak mama desteği önermişlerdir (19). Okan ve ark. indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle hastaneye yatırılan bebeklerin %11,1'inde, Çayönü ve ark. %8'inde patolojik kilo kaybı tespit etmişlerdir (22,23). Bizim çalışmamızda bu oran %4,9 olarak saptandı. Bebeklerin %76,7'sinin sadece anne sütü ile beslendiğini göz önüne alınırsa literatüre göre daha düşük tespit ettiğimiz bu oran bize annelerin beslenme konusunda iyi eğitildiğini düşündürdü. Ayrıca anne sütü alan hastaların fototerapi uygulanma süresinin de daha kısa olduğunu saptadık. Ancak halen bebeklere ilk günlerde su ve şekerli su verilmesinin sarılığı önleyeceğine dair inanış devam etmektedir. Dolayısıyla taburculuk öncesi ailelere beslenme ve sarılık konusunda bilgilendirilme yapılması çok önemlidir.

Erken tanı ve tedavinin çok önemli olduğu konjenital hipotiroidi özellikle uzamış sarılıkta ilk akla gelen nedenlerden biri olmalıdır. Yorulmaz ve ark. son yıllardaki çalışmasında konjenital hipotiroidiyi etyolojide %2,5 oranında tespit etmiştir (24). Çalışmamızda bu oran %2,6 saptandı. Yenidoğanın uzamış sarılıkla ilişkili yapılan çalışmalarda ise konjenital hipotiroidi %1,2 ile %3,9 oranında tespit edilmiştir (25).

Bazı yazarlar yenidoğanlarda sarılığın, bakteriyel sepsisin ilk bulgusu olabileceğini ileri sürmüşlerdir (26). Çalışmamızda hastaların %1,96'sında sepsis, %1'inde İYE tespit edildi. Literatürde İYE daha yüksek oranda saptanmıştır (24). Bu, bizim sadece torba idrar kültüründe üremesi olan hastaları İYE olarak kabul etmemizle ilişkili olabilir. Uzamış sarılığı olan hastalar konjenital hipotiroidi gibi İYE açısından da mutlaka değerlendirilmelidir.

G6PD eksikliği Marmara Bölgesinde sarılıklı yeni doğanlarda %3,8, Çukurova Bölgesinde %8,3 olarak bildirilmiştir (27). Son yıllardaki çalışmalarda daha düşük oranlar elde edilmiştir (%2, %1,20) (13,24). Bizim çalışmamızda G6PD eksikliği %0,3 oranında tespit edildi. Bu oranın düşük saptanmasının nedeni sadece hemoliz bulguları olan hastalarda enzim tayini yapmamız olabilir.

Uzamış sarılık tespit edilen 54 olgunun 42'si geç anne sütü sarılığı tanısı aldı. Ailelere bebeklerin anne sütü

almaya devam etmesi özellikle anlatıldı. 349 olgumuzun İHB nedeni bulunamadı. Ulovansky ve ark.'nın çalışmasında nedeni açıklanamayan sarılık olgularının sıklıkla uridiedifosfat (UDP)-glukronil transferazA1 gen polimorfizimi olabileceğini savunmuşlardır (15). Nedeni açıklanamayan sarılıklar hakkında daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Ciddi hiperbilirubinemde en sık görülen etyoloji Rh uygunsuzluğu (%15,6) ve sepsisten (%7,8); bilirubin düzeyi 20-25 mg/dl arasında olan hastalarda en sık görülen sefal hematomu (%7,1). Tiker ve ark.'larının 774 hasta ile yaptıkları çalışmada ciddi hiperbilirubinemi saptadıkları 93 hastanın %20,4'ünde izoimmunizasyon, %7,5'inde sepsis tespit etmişlerdir (28). Bu oranlar bizim bulgularımıza yakındır.

Periferik yayma ve direkt Coombs değerlendirmesi İHB izleminde çok önemlidir. Coombs pozitifliği hemolizi ve sarılığın ciddiyetini gösterir. Nitekim yayınlanan diğer çalışmalar gibi bizim çalışmamızda da direkt Coombs pozitifliği olan hastaların total bilirubin değeri daha yüksek bulunmuştur (28).

Bilirubin nörotoksitesi için en hassas bölgeler beyin sapı işitme çekirdekleri, inferior colliculus ve 8. kranial sinirdir. İşitme sorunlarının baskın olduğu kernikterus kronik bilirubin ensefelopatisinin bir alt tipidir ve sıklıkla pretermelerde görülür. İşitme sisteminde yüksek bilirubin yapabileceği hasarı denetlemek için ciddi bilirubinemi olan bebeklere otoakustik işitme testine ek olarak BAEP yapılmalıdır (29). Çalışmamızda BAEP ve kranial MR'da patoloji saptanan hastalar nöroloji kliniğine yönlendirildi. Kernikterus için Amerika Pediatri Akademisi (APA) 2004 yılında yayınladığı klavuzda kernikterus için 'artık görülmesi gereken bir durum' olarak bahsetmiştir (6). Ancak görülmeye devam etmesi bu konuda daha fazla dikkat edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Yenidoğanın hiperbilirubinemi tedavisinde en sık ve güvenle kullanılan yöntem fototerapidir (30). Hastaların

fototerapi alma süreleri beslenme şekilleri ile karşılaştırıldığında; sadece anne sütü alan bebeklere anne sütü ile birlikte mama alan bebeklerden daha kısa süre fototerapi uygulandığı görüldü. Hastanemizin, bebek dostu hastane olmasından dolayı; sarılığın etyolojisinde anne sütü sarılığı düşünülse dahi bebekler anne sütü ile beslenmeye devam edilmiştir. Hastalara fototerapi tedavileri sonlandırıldıktan 4-6 saat sonra rebound bilirubin düzeyi bakıldığı için, tekrar bilirubin yükselmesi nedeni ile tekrar yatırılan hastaların sayısında literatüre göre düşüklük tespit ettiğimizi düşünmekteyiz. Kan değişiminin ciddi komplikasyonları (apne, bradikardi, sepsis, portal ven trombozu) görülebileceği için doğru endikasyonda ve doğru yöntemle yapılması önemlidir.

Hasta sayısı çalışmamızın kuvvetli yönüken, retrospektif olması kısıtlayıcı özelliğidir. Ayrıca, G6PD enzim eksikliğini sadece hemoliz olan vakalarda inceledik. Oysa ki bu vakaların hepsinde hemoliz tespit edilmeyebilir, tedavi gerektiren tüm sarılıklı bebekler enzim eksikliği açısından değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, indirekt hiperbilirubinemi, zamanında fark edilip tedavi edilmediğinde mortalite ve uzun dönem sekel oranı yüksek olan bilirubin ensefelopatisi ile sonuçlanabileceğinden halen önemini korumaktadır. Sarılık halen bazı ailelerce gözden kaçabilmekte veya önemsenmemektedir. Yenidoğan bebekler hastaneden taburculuk öncesi sarılık risk faktörleri açısından değerlendirilip, dikkatlice muayene edilmeli ve aileler bilgilendirilmeli, kontrole çağrılmalıdır. Anneler emzirmeye özendirilmeli, beslenme problemi, dehidratasyonu olan bebeklere emzirme ile birlikte sağlanmış süt/formül mama başlanmalıdır. Nedeni açıklanamayan yenidoğan sarılıkları halen etyolojide büyük bir yer tutmaktadır. Bunun aydınlatılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Kan değişimi yapılmayan ancak yüksek bilirubin seviyesi olan bebekler de işitme hasarı yönünden değerlendirilmelidir. Kan değişimi gerekli endikasyonlarda uygulanmalı, hastalar komplikasyonları açısından dikkatlice izlenmelidir.

**Yazarlık katkısı:** Fikir/Hipotez: ES, AZ Tasarım: ES, AZ Veri toplama/Veri işleme: ES Veri analizi/Makalenin hazırlanması: ES Makalenin kontrolü: AZ

**Etik Kurul Onayı:** Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan, E.192/2020 karar no ile alınmıştır. Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütülmüştür.

**Hasta Onayı:** Hastaların tümünden çalışmaya katılmaları için onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** İlgili alan editörü tarafından atanan iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

- 1- Madam A, MacMahon JR, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, editors. Avery's diseases of newborn. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 122-1229.
- 2- Coban A, Turkmen M, Gursoy T. Turkish neonatal society guideline to the approach, follow-up, and treatment of neonatal jaundice. *Turk Pediatri Ars* 2018;53:172-179.
- 3- Stoll BJ, Kliegman RM. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson textbook of pediatrics. 21th ed. Philadelphia: Saunders; 2019. p. 592-596.
- 4- Neyzi O, Ertugrul T. Yenidoğan Hastalıkları. *Pediatri. Cilt1 içinde* Ed: Neyzi O, Nobel Tıp Kitabevi, Ankara 2002;402-420.
- 5- Hansen TW. Guidelines for treatment of neonatal jaundice. is there a place forevidence-based medicine. *Acta Pediatr* 2001;90:292-295.
- 6- American academy of pediatrics, provisional committee for quality improvementand subcommittee on hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
- 7- Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in large health maintenance organization. *Pediatrics* 1999;104:1198-1203.
- 8- Chou SC, Palmer RH, Ezhuthachan S, et al. Management of hyperbilirubinemia in newborns: Measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics* 2003;112:1264-1273.
- 9- Johnson CA, Liese BS, Hassanein RE. Factors predictive of heightened third-day bilirubin levels: A multiple stepwise regression analysis. *Fam Med* 1989;21:283-287.
- 10- Macmillian JA, De Angelis CD, Feigin RD. Oski's pediatrics In: Cashore JW, editors. Jaundice. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott; 2000. p. 197-206.
- 11- Ding G, Zhang S, Yao DQ, et al. An epidemiological survey on neonatal jaundice in China. *Chin Med J* 2001;114:344-347.
- 12- Ünal S, Eker S. İndirekt hiperbilirubinemili yenidoğanların geriye dönük olarak değerlendirilmesi. *J Pediatr* 2008;17:223-229.
- 13- Ozturk HS. Hiperbilirubinemi ile takip edilen bebeklerin değerlendirilmesi. *OJTHS* 2019;4:283-300.
- 14- Oral E, Gezer A, Cagdas A, Pakkal N. Oxytosin infusion in labor: the effect different indications and the use of different diluents on neonatal bilirubin levels. *Arch Gynecol Obstet* 2003;267:117-120.
- 15- Ulanovsky I, Smolkin T, Almashanu S. Hyperthyroxinemia at birth: A cause of idiopathic neonatal hyperbilirubinemia?. *World J Pediatr* 2018;14:247-253.
- 16- Ebbesen F, Andersson C, Verder H. Extreme hyperbilirubinemia in term and near term infants in Denmark. *Acta Paediatrica* 2005;95:59-64.
- 17- Wong RJ, Desandre GH, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver diseases. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Neonatal-perinatal medicine. diseases of the fetus and infant. 8th ed. Philadelphia: MosbyElsevier; 2006. p. 1419-65.
- 18- Jon F Watchko. Bilirubin-induced neurotoxicity in the preterm neonate. *Clin Perinatol* 2016;43:297-311.
- 19- Niestijl AL, Sauer PJ. Breastfeeding during the first few days after birth: Sometimes insufficient. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:504-505.
- 20- Bertini G, Dani C, Pezzati M, Rubaltelli FF. Prevention of bilirubin encephalopathy. *Biol Neonate* 2001;79:219-223.
- 21- Salas AA, Salazar J, Burgoa CV, De-Villegas CA, Quevedo V, Soliz A. Significant weight loss in breastfed term infants readmitted for hyperbilirubinemia. *BMC Pediatr* 2009;9:82-85.
- 22- Okan F, Köymen G, Cevahir E, Nuhoglu A. Hyperbilirubinemia risk factors and frequency of healthy term infants. *J Pediatr* 2006;15:144-150.
- 23- Çayönü N, Bülbül A, Uslu S, Bolat F, Güran Ö, Nuhoglu A. Indirect hyperbilirubinemia changes of newborn babies in the last decade. *Sisli Etfal Hastan Tıp Bul* 2011;45:85-93.
- 24- Yorulmaz A, Yücel M, Sert S, Özdem S. Investigation of risk factors and clinical and laboratory characteristics of infants hospitalized in neonatal unit due to jaundice. *J Contemp Med* 2018;8:7-13.
- 25- Tuygun N, Tıraş Ü, Şıklar Z, Tanyar G. Yenidoğan uzamış sarılığının etyolojik yönden değerlendirilmesi ve anne sütü sarılığı. *Turk Pediatri Ars* 2002;37:138-143.
- 26- Maisels MJ, Kring E. Risk of sepsis in newborns with severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1992;90:741-743.
- 27- Büyükokuyan ME, Süleyman H. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Med Sci* 2001;21:415-419.
- 28- Tiker F, Gulcan H, Kılıcdag H. Extreme hyperbilirubinemia in newborn infants. *Clinical Pediatrics* 2006;45:257-261.
- 29- Shapiro SM. Kernicterus. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF. ed. Care of the jaundiced neonate. 2nd ed. New York: McGraw Hill; 2012;229-242.
- 30- Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant  $\geq 35$  weeks gestation: An update with clarification. *Pediatrics* 2009;124: 1193-1198.

## Cinsiyet Disforisinde Genetik Faktörlerin Rolü

### The Role of Genetic Factors in Gender Dysphoria

Duygu Onur Cura<sup>1</sup> ORCID No: 0000-0001-7605-8047, Tufan Çankaya<sup>2</sup> ORCID No:0000-0002-5189-6420, Ayfer Ülgenalp<sup>2</sup> ORCID No: 0000-0002-9969-203X

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye.

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye.

**Geliş Tarihi/Received:** 13.02.2020

**Kabul Tarihi/Accepted:** 29.05.2020

**Yazışma Adresi/Address for**

**Correspondence:**

Duygu Onur Cura,  
Dokuz Eylül Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü,  
Moleküler Tıp Anabilim Dalı,  
İnciraltı, 35330 Balçova, İzmir/Türkiye.  
e-posta: duyguonur\_05@hotmail.com

#### Anahtar Sözcükler:

Cinsiyet disforisi  
Epigenetik çalışmalar  
Moleküler genetik çalışmalar  
Sitogenetik çalışmalar

#### Key Words:

Cytogenetic studies  
Epigenetic studies  
Gender dysphoria  
Molecular genetic studies

#### ÖZ

Bireylerin mevcut biyolojik cinsiyetlerinden hoşnutsuzlukları ve karşıt cinsiyete ait hissetme durumu cinsiyet disforisi olarak tanımlanır. Bu davranış özelliğinin oluşmasında çevresel birçok faktörün yanı sıra kişilerin kendine has genetik özellikleri de etkilidir. Kişilerin yaşamında köklü değişikliklere neden olan bu durumun genetik temelini araştıran çalışmalar nispeten yenidir. Bu derlemede, cinsiyet disforisi olan bireylerde bu davranış paterninin genetik temelini araştıran çalışmalar irdelenmiş ve gelecek araştırmalar için yol gösterici olacak bilgilere yer verilmiştir.

#### ABSTRACT

The dissatisfaction of individuals with their existing biological sex and feeling of belonging to the opposite sex is defined as gender dysphoria. Many environmental factors and genetic features are effective in the emergence of this behavior. Studies investigating the genetic basis of this condition, which leads to serious changes in people's lives, are relatively new. In this review, the studies investigating the genetic basis of this behavioral pattern in individuals with gender dysphoria are examined and information that will guide for future researches is presented.

#### Giriş

Cinsiyet farklılaşması, cinsel olarak farklılaşmamış embriyonun gonadlarında, iç ve dış genital bölgesinde, erkek ya da dişi yönünde gelişimle sonuçlanan bir dizi olaydan oluşur. Embriyo, yedinci gestasyonel haftaya kadar her iki cinsiyet yönünde farklılaşabilme potansiyeli olan gonadlara sahiptir (1). Bir bebeğin cinsiyeti, sperm hücresinin taşıdığı X yada Y kromozomuna göre konsepsiyon sırasında belirlenir. Farklılaşmamış gonad, mevcut olan kromozomun tetiklediği moleküler süreçler sonucunda testis ya da over yönünde gelişimini sürdürür (2). Cinsiyet farklılaşmasına spesifik moleküllerin yanı sıra hormonlar, hormon reseptörleri, hormonların sentez ve salınımında görevli enzimler ve birçok büyüme faktörü bu süreçte rol oynar (1).

Beynin seksüel farklılaşması ise gebeliğin ikinci yarısında gerçekleşir. Beynin anatomik yapısı incelendiğinde kadın ve erkek arasında yapısal farklılıklar olduğu

bilinmektedir. Hatta cinsiyet kimliği için spesifik bir beyin bölgesinin varlığı bildirilmiş olmakla birlikte yaşam deneyimleri ve hormon tedavisiyle bu bölgenin değişim gösterebileceği saptanmıştır (3). Çalışmalardan sınırlı veriler elde edilmiş olsa da temel cinsiyet kimliğinin oluşumunda beynin doğum öncesi organizasyonunun önemli olduğunu ve cinsiyetle ilişkili hormonların bu sürece katkı sağladığını söylemek mümkündür (3). Yapısal ve fonksiyonel beyin çalışmaları ile transseksüel bireylerin beyinde biyolojik cinsiyeti ve cinsel kimliği arasındaki uyumsuzlukla ilintili değişiklikler olduğu gösterilmiştir (4). Ancak bu konuda yeterli kanıt bulunmamaktadır. Kapsamlı olarak değerlendirildiğinde beyin hücrelerine etki eden sinyaller sadece gonadal hormonlardan değil cinsiyet kromozomları tarafından kodlanan non-gonadal gen ürünlerinden de etkilenir. Bu süreçte çevresel etkilerin rol aldığı ve yaşam boyunca beyindeki çevresel etkilere aracılık edebilecek epigenetik mekanizmaların etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır (5).

Kişinin kendi gördüğü cinsel kimliği, sahip olduğu cinsiyet kromozomlarının sonucu olarak genetik cinsiyeti ve doğumda atanan biyolojik cinsiyeti (ve biyolojik cinsiyetin getirdiği toplumsal cinsiyet kimliği) o bireyin cinsel kimlik gelişimini şekillendiren kavramlardır. Bu gelişim süreci, birçok iç/dış faktörün ve çok sayıda molekülün içeren karmaşık yolların etkileşimiyle son şeklini almaktadır.

## Tanım, Epidemiyoloji

Cinsiyet disforisi, bir bireyin kendini mevcut cinsiyetine ait hissetmemesi olarak tanımlanabilir. DSM-5 (Diagnostic and statistical manual of mental disorders-5) kriterlerine göre, kişinin biyolojik cinsiyeti ile hissettiği/deneyimlediği cinsiyeti arasında en az 6 aydır mevcut olan uyumsuzluğun yanı sıra primer ve sekonder seks karakterleri ile hissettiği/deneyimlediği cinsiyeti arasında uyumsuzluk, mevcut seks karakterlerinden kurtulma isteği, karşı cinsiyetin seks karakterlerine sahip olmak, karşı cinsiyette olmak ve karşı cinsiyet olabilmek için tıbbi yardım almaya yönelik güçlü bir istek, diğer cinsiyet olarak muamele edilmeye yönelik güçlü bir arzu, bir diğer cinsiyetin tipik hislerine ve tepkilerine sahip olduğuna dair güçlü bir inanca sahip olma özelliklerinden en az ikisini göstermesi gerekmektedir (6). Dünya Sağlık Örgütü tarafından oluşturulan ICD (International Classification of Diseases) sınıflamasında daha önce “cinsel kimlik bozukluğu” (gender identity disorder) olarak, “zihinsel bozukluklar” (mental disorders) başlığı altında iken ICD-11’de “cinsiyet uyumsuzluğu” (gender incongruence) olarak “cinsel sağlık durumları” (sexual health conditions) başlığı altına taşınmıştır (7). Böylece, bireylerin damgalanmaktan korunması ve sağlık hizmeti ihtiyaçlarının sorunsuzca karşılanabilmesi amaçlanmaktadır.

DSM-5’e göre prevalansı doğuştan erkek bireylerde 5/100.000 ila 14/100.000, doğuştan kadın bireylerde ise 2/100.000 ila 3/100.000 olarak bildirilmiştir (6). Ancak bu veriler, ülkelere ve çalışmanın yapıldığı popülasyona göre değişkenlik göstermektedir. Yirmi bir çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde genel prevalansı 4,6/100.000 olarak bildirilmiştir. Cinsiyete göre sıklıkları DSM-5 verileriyle benzer olmakla birlikte doğuştan erkek/doğuştan kadın oranı ise 2,6 olarak bildirilmiştir ancak bu veri kliniğe başvuran bireyler üzerinden verilmiş olup gerçek popülasyon sıklığının çok daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (8).

Biyolojik cinsiyet ile uyumsuz cinsel kimlik durumu, davranışsal bir özelliktir. Tüm davranış özelliklerinde olduğu gibi bu durum için çevresel ve genetik faktörlerin birlikteliği söz konusudur. Cinsiyet disforisinin kalıtılabilirlik durumunun araştırıldığı çok sayıda ikiz ve aile çalışmaları mev-

cuttur. Bireylerin yaşı, monozigotik/dizigotik ikizlik durumu ve paylaşılmış/paylaşılmamış çevre gibi birçok faktörle birlikte değerlendirildiğinde kalıtılabilirliği oldukça değişken saptanmıştır (9). Kalıtılabilirliğin diğer davranış ve kişilik özellikleriyle benzer şekilde %30-60 düzeyinde olduğu tahmin edilmektedir (10).

## Genetik çalışmalar

Biyolojik cinsiyeti belirlemek ve cinsiyet kromozom anormalliklerini değerlendirmek amacıyla cinsiyet değişimi operasyonu öncesi kromozomal inceleme birçok ülkede yasal sürecin zorunlu bir parçasıdır. Literatürde cinsiyet disforisi olan bireylerde kromozomal anomali sıklığının araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Biyolojik kimliği erkek olan 30, kadın olan 31 bireyle yapılan bir çalışmada yalnızca bir bireyde otozomal translokasyon saptanmıştır (11). Cinsiyet disforisi olan 400 birey ile yapılan başka bir çalışmada kromozomal anomali sıklığı %2,5 olarak belirtilmiştir (12). Kırkaltı doğuştan erkek ve 6 doğuştan kadın bireyin dahil edildiği bir çalışmada ise yalnızca bir bireyde mozaik cinsiyet kromozom anomalisi saptanmıştır (13). Bu çalışmalardan farklı olarak 71 biyolojik kimliği erkek, 76 biyolojik kimliği kadın birey olmak üzere toplam 147 bireyle yapılan bir çalışmada ise hiçbir kromozomal anomali saptanmamıştır (14). Üçyüz altmış sekiz bireyin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada 3 bireyde Klinefelter Sendromu, 6 bireyde otozomal anormallikler olduğu belirtilmiştir (15). Başka bir çalışmada ise toplam 139 transseksüel bireyden 83 doğuştan erkek bireyin birinde Klinefelter Sendromu saptanırken 56 doğuştan kadın bireyden ikisinde otozomal translokasyon, birinde de mozaik Turner Sendromu olduğu bildirilmiştir (16). En büyük vaka popülasyonuna sahip başka bir çalışmada ise 717 cinsiyet disforili bireyde kromozom anomali sıklığı %2,65 olarak belirtilmiştir (17). Bu bireylere ait literatürdeki kromozom analizi verileri değerlendirildiğinde otozomal anomali saptanan vakaların yanı sıra Klinefelter sendromu sıklığının toplum sıklığına göre artmış olduğu görülmektedir (17). Ancak Klinefelter sendromuna sahip vakaların çok az bir kısmında cinsiyet disforisi mevcuttur.

Literatürde, cinsiyet hormonları, reseptörleri ve ilişkili yollardaki molekülleri kodlayan genlerde, daha çok genin ekspresyonu üzerinde etkili olduğu bilinen değişimlerin araştırıldığı moleküler çalışmalar Tablo 1’de verilmiştir. Adrenal steroid sentezinde rol alan CYP17A1 enzimini kodlayan genin promotor bölgesinde bulunan T-34C varyantının daha yüksek serum östradiol ve progesteron düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (18).

Yüz elli bir transseksüel bireyle yapılan bir çalışmada ise doğuştan kadın bireylerdeki transseksüalizmin bu varyantla ilişkili olduğu saptanmıştır (19). Bir başka çalışmada transseksüel bireylerde cinsiyete özgü allel değişiminin saptandığı ve transseksüalizmin A2 allelinin varlığı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (20). Ancak en yüksek katılımcı sayısı ile yapılan bir başka çalışmada ise bu varyantın cinsiyet disforisi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (21). Doğuştan erkek bireylerde cinsiyet farklılaşmasıyla ilişkili ana yollarda görevli genlere yönelik yapılan bir çalışmada incelenen varyantların cinsiyet disforisi ile ilişkisi saptanamamıştır (22).

Yine sadece doğuştan erkek bireylerde androjen reseptörü (AR), östrojen reseptörü  $\beta$  (ER) ve aromataz (CYP19) genlerindeki tekrar uzunluk polimorfizmlerinin transseksüalizmle ilişkisi araştırılmıştır. Erkekte kadına cinsiyet değişimi olan bireylerde ER  $\beta$  geni uzun alleleline sahip olmanın transseksüalizme yatkınlığı artırabileceği bildirilmiştir (23). Aynı uzunluk polimorfizmlerinin incelendiği bir diğer çalışmada ise AR tekrar polimorfizminin uzunluğuyla erkekte kadına transseksüalizm arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (24). Dokuz yüz on beş bireyin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise bildirilen bu varyantların erkekte kadına transseksüalizm ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (25). Aynı uzunluk tekrar polimorfizmlerinin kadından erkeğe cinsiyet değişimi olan bireylerde değerlendirildiği bir çalışmada ise ER  $\beta$  tekrar sayısının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (26). Hem erkekte kadına hem de kadından erkeğe cinsiyet değişimi olan bireylerin dahil edildiği, yukarıda belirtilen tekrar uzunluk polimorfizmleri yanı sıra ER  $\alpha$  tekrarının ve 6 progesteron varyantının değerlendirildiği bir başka çalışmada kontrollerle kıyaslandığında her iki grupta da transseksüel bireylerde incelenen varyantlar açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır (27). Üç ER $\alpha$  varyantının değerlendirildiği bir çalışmada ise Xbalrs9340799 varyantının kadından erkeğe transseksüalizm ile ilişkili olduğu ayrıca biyolojik cinsiyeti kadın olan bireylerde L-C-A haplotipinin varlığının cinsiyet disforisine artmış düzeyde yatkınlığa neden olduğu bildirilmiştir (28).

Yine daha önce taranan varyantların geniş çalışma popülasyonu ile araştırıldığı güncel bir çalışmada ER $\beta$ , CYP19 ve AR tekrar uzunluk polimorfizmleri ve ER $\alpha$  Xbalrs9340799 varyantının birlikteliği de değerlendirilmiştir (29). Bu çalışmada XY bireylerde ER $\beta$  ve AR kısa tekrarının yanı sıra ER $\alpha$  varyantında G alleleline sahip olmanın transseksüalizme için en yüksek risk olduğu bildirilmiştir. ER $\alpha$  ve ER $\beta$ 'nin beyin tipik cinsel farklılaşmasındaki önemi de vurgulanmıştır.

Seks hormon sinyal yollarında görevli 12 varyantın incelendiği bir çalışmada 5 varyant ile cinsiyet disforisi ilişkili bulunmuştur. Ayrıca transseksüel kadınlarda AR ile bazı varyantların birlikteliğinin anlamlı olduğu bildirilmiştir (30). Tüm bu çalışmalar incelendiğinde herhangi bir gene ait spesifik bir değişim yerine birden çok gene ait varyantın birlikteliğinin transseksüalizmle ilişkilendirilmesi daha olasıdır.

Son teknolojik gelişmeler ışığında daha fazla verinin daha kolay yorumlanabilmesi genetik çalışmalara hız kazandırmıştır. Cinsiyet disforisine sahip bireylerde mikroarray analizi ile toplam 23 bireyin değerlendirildiği bir çalışmada bireylerden 7'sinde 17q21.31 bölgesinde kopya sayısı değişikliği saptanmıştır (17). Bilinmeyen biyolojik öneme sahip patojenik olmayan bir kopya sayısı polimorfik bölgesi olduğu bilinen bu bölgede KANSL1 geni bulunmaktadır.

KANSL1 proteini, histon H4 lizin 16 (H4K16) asetilasyonu yoluyla gen ekspresyonunu etkileyen kromatin modifiye edici KAT8'in evrimsel olarak korunan bir regülatör olarak epigenetik yollarda görevlidir. RNA dizileme çalışmaları ve Drosophila ile yapılan çalışmalar, bu genin karmaşık beyin fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir (17,31). Literatürde aynı değişimi taşıyan bireylerde oldukça geniş fenotipik spektrum olmakla birlikte vakalarda davranışsal problemlerin varlığı dikkat çekmektedir (32).

Tüm genom dizi analiziyle 9 doğuştan kadın cinsiyete sahip bireyin, tüm ekzom dizi analiziyle (WES) 4 doğuştan erkek cinsiyete sahip bireyin değerlendirildiği bir çalışmada 3 kişide iyon transport kanal proteini olan ryanodin reseptör 3 proteinini kodlayan RYR3 geninde heterozigot mutasyonlar saptanmış olup bu değişimlerin nöronal fonksiyonlara etkisiyle cinsiyet disforisine yatkınlığa neden olabileceği belirtilmiştir (33). Theisen ve arkadaşları tarafından 13 doğuştan kadın ve 17 doğuştan erkek transseksüel birey ile beyin cinsel farklılaşma yollarında görevli genlerdeki varyantların aydınlatılmasına yönelik yapılan bir diğer WES analizi sonucunda 120582 varyant bulunmuş filtreleme sonucu elde edilen 441 varyanttan 21'inin cinsel olarak dimorfik beyin gelişimi ile ilişkili genlerdeki varyantlara ait olduğu bildirilmiştir (34). Bu çalışma ile östrojen sinyal yolları ve seksüel dimorfik beyin gelişiminin cinsiyet disforisi ile ilişkisine vurgu yapılmak istenmiştir.

## Sonuç

Cinsiyet disforisi, kompleks bir durumdur ve çok sayıda faktörden etkilenerek oluşur. Bireylerin hayatında köklü değişimlere neden olan bu davranışsal özelliğin oluşumunda tek bir geni veya cinsiyet kimliğindeki görevli moleküllerden birini sorumlu tutmak mümkün değildir. Bu süreçte birçok gendeki değişikliklerin etkisinin önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Bu değişikliklerin saptanabilmesi için diğer davranış özelliklerine yönelik yapılan çalışmalara benzer şekilde çoklu katılımcıyla yapılacak genom boyu ilişkilendirme analizleri (GWAS) gibi kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu davranış paterninin, çoklu genlerdeki gen dizisi değişikliklerinin cinsiyet disforisine yakınlık oluşturmalarının yanı sıra genlerin ekspresyonunu şekillendiren epigenetik değişikliklerin de etkisiyle ortaya çıktığından

bahsedilebilir. Literatürde transseksüalizmin genetiğine yönelik sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Ancak bu bireylerdeki epigenetik değişikliklere yönelik bir çalışma bulunmamaktadır. Epigenetik çalışmalar, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları gibi farklı mekanizmaların incelendiği çalışmalar olabileceği gibi bu mekanizmalarda görevli proteinleri kodlayan genlerin araştırıldığı çalışmalar şeklinde de tasarlanabilir. Burada örneğin hangi doku tipine ait olduğu ve cinsiyet disforisinin hangi aşamasında elde edildiği gibi sorunların üstesinden gelmek gerekecektir. Epigenetik çalışmaların yanı sıra yakın gelecekte RNA dizileme gibi tüm transkriptomik verilerin incelenebileceği çalışmalarla buz dağının görünmeyen kısımlarının gün yüzüne çıkarılması sağlanabilir. Böylece genomik bilginin cinsiyet disforisinin oluşumunda nasıl rol oynadığının anlaşılabilmesi için önemli bir adım daha atılmış olacaktır.

**Tablo 1.** Cinsiyet disforisi olan bireylerde yapılan polimorfizm çalışmaları.

ÇALIŞMA	VARYANT	TRANSSEKSÜEL BİREY	KONTROL GRUBU	SONUÇ
Bentz vd., 2008 <sup>19</sup>	CYP17 rs743572 (T-34C ya da MspA1)	<b>102 MtF / 49 FtM</b> C allel sıklığı: 0,38 / 0,44	<b>756 M / 915 F</b> C allel sıklığı: 0,40 / 0,31	Dişi spesifik bir CYP17 T34C alel dağılım paterni FtM transseksüalizmiyle ilişkili
Fernandez vd., 2015 <sup>20</sup>	CYP17 rs743572 (T-34C ya da MspA1)	<b>151 MtF / 142 FtM</b> C allel sıklığı: 0,36 / 0,45	<b>167 M / 168 F</b> C allel sıklığı: 0,39 / 0,38	Allel sıklıklarının cinsiyetler arası değişmesi beklenmezken transseksüel gruplarda cinsiyete özgüdür: FtM> MtF. Transseksüalizm A2 allelinin varlığı ile ilişkili olabilir
Fernandez vd., 2016 <sup>21</sup>	CYP17 rs743572 (T-34C ya da MspA1)	<b>317MtF / 223 FtM</b> C allel sıklığı: 0,39 / 0,43	<b>358 M / 264 F</b> C allel sıklığı: 0,40 / 0,41	Bu polimorfizm cinsiyet disforisi ile ilişkili değildir
Lombardo vd., 2013 <sup>22</sup>	-SOX9 -DAX1 rs6150 -AR CAG tekrarı -SRY ve AZF bölgeleri	<b>30 MtF</b> Normal 3 (%10) ortalama uzunluk 21,7 ±3,4 (14-27) Normal	<b>40 M</b> Normal 1 (%2,5) ortalama uzunluk 21,9 ± 2,84 (17-30) Normal	Cinsiyet disforisi, cinsel farklılaşmayla ilişkili bazı ana genlerin herhangi bir moleküler mutasyonu ile ilişkili görünmemektedir
Henningsson vd., 2005 <sup>23</sup>	-AR CAG tekrarı -Erβ CA tekrarı -CYP19 TTTA tekrarı	<b>29 MtF</b> <b>Uzun allel sıklığı</b> %61,8 %67,1 %43,4	<b>229 M</b> <b>Uzun allel sıklığı</b> %50,2 %51,8 %37,3	Transseksüeller ERβ tekrar polimorfizmi ortalama uzunluğuna göre kontrollerden farklı bulunmuştur
Hare vd., 2009 <sup>24</sup>	-AR CAG tekrarı -Erβ CA tekrarı -CYP19 TTTA tekrarı	<b>112 MtF</b> <b>Uzun allel sıklığı</b> %55,4 %52,3 %45,7	<b>258 M</b> <b>Uzun allel sıklığı</b> %47,6 %55,3 %44,8	Transseksüel bireylerde istatistiksel olarak anlamlı daha uzun CAG tekrarı saptanmıştır
Fernandez vd., 2014a <sup>25</sup>	-AR CAG tekrarı -Erβ CA tekrarı -CYP19 TTTA tekrarı	<b>442 MtF</b> <b>Uzun allel sıklığı</b> %53,81 %62,44 %41,12	<b>473 M</b> <b>Uzun allel sıklığı</b> %50,75 %61,88 %45,23	İncelenen genlerin allelik veya genotipik dağılımında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ayrıca, bu genler ve MtF transseksüalizmi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır



Fernandez vd., 2014b <sup>26</sup>	<b>273 FtM</b>	<b>371 F</b>	ERβ ve FtM transseksüalizmi arasında ilişki saptanmıştır. Genotipi homozigot uzun olan bireylerde transseksüelliğe yatkınlığın daha fazla olduğu gösterilmiştir.	
	<b>Uzun allel sıklığı</b>	<b>Uzun allel sıklığı</b>		
	-AR CAG tekrarı	%46,4		%55,62
	-ERβ CA tekrarı	%68,49		%59,16
	-CYP19 TTTA tekrarı	%41,8	%43,94	
Ujike vd., 2009 <sup>27</sup>	<b>74 MtF/168 FtM</b>	<b>106 M/169 F</b>	İncelenen genlerin allelik veya genotipik dağılımında, transseksüel ve kontrol bireyler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır	
	<b>Uzun allel sıklığı</b>	<b>Uzun allel sıklığı</b>		
	-AR CAG tekrarı	%51,2/%58		%55,8/%52,3
	-ERα TA tekrarı	%40,2/49,1		%45,2/%48,6
	-Erβ CA tekrarı	%54,9/56,6		%52,9/%56,9
	-CYP19 TTTA tekrarı	%40,2/39,5		%30,5/%35,6
	Genotip dağılımı (Minör allel:m)			
	-PGR rs2008112	%0Mm/ %0,9Mm		%0 Mm /%0 Mm
	-PGR rs508653	Monomorfik		Monomorfik
	-PGR V660L	%2,1Mm/%2,7Mm		%2,8Mm/%1Mm
	-PGR H770H	%2,1Mm/%2,7Mm		%1,9Mm/%2Mm
	-PGR rs572698	%33,3Mm %8,3mm/%29,4Mm %4,6mm		%35,8Mm %3,8mm/%31,4Mm %2,9mm
	-PGR PROGINS	%2,1Mm/%2,2Mm		%1,9Mm/%2,1Mm
	Fernandez vd., 2018 <sup>29</sup>	<b>549 MtF/425 FtM</b>		<b>728 M/599 F</b>
-AR CAG tekrarı		Uzun allel sıklığı belirtilmemiş	Uzun allel sıklığı belirtilmemiş	
-ERβ CA tekrarı				
-CYP19 TTTA tekrarı				
-ERα rs9340799 (Xbal)		Minör allel sıklığı %40,1/%32,5	Minör allel sıklığı %32,8/%41,6	
Cortés-Cortés vd., 2017 <sup>28</sup>	<b>184MtF / 183FtM</b>	<b>202 M /192 F</b>	rs9340799 allel ve genotip dağılımı açısından FtM transseksüalizmi ile ilişkili bulunmuştur.  L-C-A haplotipi olan XX bireylerde cinsiyet disforisine yatkınlık saptanmıştır	
	-ERα TA tekrarı	Gruplandırılmamış		Gruplandırılmamış
	-ERα rs2234693 (PvuII)			
	-ERα rs9340799 (Xbal)			
Foreman vd., 2019 <sup>30</sup>	<b>380 MtF</b>	<b>344 M</b>	Cinsiyet disforisi ERα, SRD5A2, STS allelleri ve ERα, SULT2A1 genotipleri ile ilişkili bulunmuştur.  Bazı allel kombinasyonlarının (AR-Erb, AR-PGR, AR-COMT, CYP17-SRD5A2) MtF bireylerde daha fazla temsil edildiği bildirilmiştir.	
	<b>Uzun allel sıklığı</b>	<b>Uzun allel sıklığı</b>		
	-AR CAG tekrarı	Belirtilmemiş		Belirtilmemiş
	-ERα TA tekrarı	%42,35		%48,2
	-ERβ CA tekrarı	%19,9		%19,2
	-CYP11A1 TTTTA tekrarı	%39,7		%41,25
	-CYP19 TTTA tekrarı	%48,35		%44,5
	-PGR CA tekrarı	%43,6		%46,15
	-SRD5A2 TA tekrarı	%12,25		%8,5
	Minör allel sıklığı			
	COMT (ekzon 3 G/A)	%45,9		%41,3
	CYP17 (5'UTR T/C)	%41,1		%36,3
	HSD17B6 (intron 1 T/C)	%39,8		%34,3
	STS (intron 2 A/G)	%7,9		%14,1
SULT2A1 (3'UTR/C)	%22,5	%19,1		

MtF: Erkekten kadına cinsiyet değişimi (Male to Female); FtM: Kadından erkeğe cinsiyet değişimi (Female to Male); M: erkek (Male); F: Kadın (Female)

**Yazarlık katkısı:** Fikir/Hipotez: DOC, TÇ, AÜ Tasarım: DOC, TÇ, AÜ Veri toplama/Veri işleme: DOC, TÇ, AÜ Veri analizi/ Makalenin hazırlanması: DOC, TC Makalenin kontrolü: AÜ

**Etik Kurul Onayı:** Gerekli değildir.

**Hasta Onayı:** Gerekli değildir.

## Kaynaklar

1. Rey R, Josso N, Racine C. Sexual Differentiation. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2016.
2. Arnold AP. A general theory of sexual differentiation. *J Neurosci Res.* 2017;95:291-300.
3. Fisher AD, Ristori J, Morelli G, Maggi M. The molecular mechanisms of sexual orientation and gender identity. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;467:3-13.
4. Zucker KJ, Lawrence AA, Kreukels BP. Gender Dysphoria in Adults. *Annu Rev Clin Psychol.* 2016;12:217-247.
5. McCarthy MM, Arnold AP. Reframing sexual differentiation of the brain. *Nat Neurosci.* 2011;14:677-683.
6. American Psychiatry Association. Gender Dysphoria. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5th ed. Washington, DC and London: American Psychiatric Publishing; 2013:451-460.
7. World Health Organization. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (04/2019 Version). <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>. Accessed 09.08.2019, 2019.
8. Arcelus J, Bouman WP, Van Den Noortgate W, Claes L, Witcomb G, Fernandez-Aranda F. Systematic review and meta-analysis of prevalence studies in transsexualism. *Eur Psychiatry.* 2015; 30:807-815.
9. Sasaki S, Ozaki K, Yamagata S, et al. Genetic and Environmental Influences on Traits of Gender Identity Disorder: A Study of Japanese Twins Across Developmental Stages. *Arch Sex Behav.* 2016;45:1681-1695.
10. Polderman TJC, Kreukels BPC, Irwig MS, et al. The Biological Contributions to Gender Identity and Gender Diversity: Bringing Data to the Table. *Behav Genet.* 2018;48:95-108.
11. Hengstschlager M, van Trotsenburg M, Repa C, Marton E, Huber JC, Bernaschek G. Sex chromosome aberrations and transsexualism. *Fertil Steril.* 2003;79:639-640.
12. Bearman G. Karyotyping and genetics in the transgendered population. In: Ettner R, Monstrey S, Eyler AE, eds. Principles of transgender medicine and surgery. Binghamton: The Haworth Press; 2007:223-232.
13. Wylie KR, Steward D. A consecutive series of 52 transsexual people presenting for assessment and chromosomal analysis at a gender identity clinic. *Int J Transgenderism* 2008;10:147-148.
14. Vujovic S, Popovic S, Sbutega-Milosevic G, Djordjevic M, Gooren L. Transsexualism in Serbia: a twenty-year follow-up study. *J Sex Med.* 2009;6:1018-1023.
15. Inoubli A, De Cuypere G, Rubens R, et al. Karyotyping, is it worthwhile in transsexualism? *J Sex Med.* 2011;8:475-478.
16. Auer MK, Fuss J, Stalla GK, Athanasoulia AP. Twenty years of endocrinologic treatment in transsexualism: analyzing the role of chromosomal analysis and hormonal profiling in the diagnostic work-up. *Fertil Steril.* 2013;100:1103-1110.
17. Fernandez R, Guillamon A, Gomez-Gil E, et al. Analyses of karyotype by G-banding and high-resolution microarrays in a gender dysphoria population. *Genes Genomics.* 2018;40:465-473.
18. Feigelson HS, Shames LS, Pike MC, Coetzee GA, Stanczyk FZ, Henderson BE. Cytochrome P450c17alpha gene (CYP17) polymorphism is associated with serum estrogen and progesterone concentrations. *Cancer research.* 1998;58:585-587.
19. Bentz EK, Hefler LA, Kaufmann U, Huber JC, Kolbus A, Tempfer CB. A polymorphism of the CYP17 gene related to sex steroid metabolism is associated with female-to-male but not male-to-female transsexualism. *Fertil Steril.* 2008;90:56-59.
20. Fernandez R, Cortes-Cortes J, Esteva I, et al. The CYP17 MspA1 Polymorphism and the Gender Dysphoria. *J Sex Med.* 2015;12:1329-1333.
21. Fernández R, Cortés-Cortés J, Gómez-Gil E, et al. The CYP17-MspA1 rs743572 polymorphism is not associated with gender dysphoria. *Genes Genomics.* 2016;38:1145-1150.
22. Lombardo F, Toselli L, Grassetti D, et al. Hormone and genetic study in male to female transsexual patients. *J Endocrinol Invest.* 2013;36:550-557.
23. Henningson S, Westberg L, Nilsson S, et al. Sex steroid-related genes and male-to-female transsexualism. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30:657-664.
24. Hare L, Bernard P, Sanchez FJ, et al. Androgen receptor repeat length polymorphism associated with male-to-female transsexualism. *Biol Psychiatry.* 2009;65:93-96.
25. Fernandez R, Esteva I, Gomez-Gil E, et al. Association study of ERbeta, AR, and CYP19A1 genes and MtF transsexualism. *J Sex Med.* 2014;11:2986-2994.
26. Fernandez R, Esteva I, Gomez-Gil E, et al. The (CA)<sub>n</sub> polymorphism of ERbeta gene is associated with FtM transsexualism. *J Sex Med.* 2014;11:720-728.
27. Ujike H, Otani K, Nakatsuka M, et al. Association study of gender identity disorder and sex hormone-related genes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33:1241-1244.
28. Cortes-Cortes J, Fernandez R, Teijeiro N, et al. Genotypes and Haplotypes of the Estrogen Receptor alpha Gene (ESR1) Are Associated With Female-to-Male Gender Dysphoria. *J Sex Med.* 2017;14:464-472.

29. Fernandez R, Guillamon A, Cortes-Cortes J, et al. Molecular basis of Gender Dysphoria: androgen and estrogen receptor interaction. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;98:161-167.
30. Foreman M, Hare L, York K, et al. Genetic Link Between Gender Dysphoria and Sex Hormone Signaling. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104:390-396.
31. Koolen DA, Kramer JM, Neveling K, et al. Mutations in the chromatin modifier gene *KANSL1* cause the 17q21.31 microdeletion syndrome. *Nat Genet*. 2012;44:639-641.
32. Natacci F, Alfei E, Tarara L, et al. Chromosome 17q21.31 duplication syndrome: Description of a new familiar case and further delineation of the clinical spectrum. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20:183-187.
33. Yang F, Zhu XH, Zhang Q, et al. Genomic Characteristics of Gender Dysphoria Patients and Identification of Rare Mutations in *RYR3* Gene. *Scientific reports*. 2017;7:8339.
34. Theisen JG, Sundaram V, Filchak MS, et al. The Use of Whole Exome Sequencing in a Cohort of Transgender Individuals to Identify Rare Genetic Variants. *Scientific reports*. 2019;9:20099.

## Nadir Bir Akut Karın Sebebi Yabancı Cisime Bağlı Perforasyon

### A Rare Cause of Acute Abdomen Perforation Due to Foreign Body

**Murathan Erkent<sup>1</sup>**, ORCID No: 0000-0002-3592-5092, **İbrahim Tayfun Şahiner<sup>1</sup>** ORCID No: 0000-0002-3921-7675, **Murat Kendirci<sup>1</sup>** ORCID No: 0000-0002-6594-3777, **Ramazan Topçu<sup>1</sup>** ORCID No:0000-0001-6214-4868, **İsmail Sezikli<sup>1</sup>** ORCID No: 0000-0002-6801-1465

<sup>1</sup>Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye.

**Geliş Tarihi/Received:** 15.10.2019  
**Kabul Tarihi/Accepted:** 12.01.2020  
**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:**  
Murathan Erkent,  
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Genel Cerrahi  
Anabilim Dalı Başkanlığı,  
Çorum, Türkiye.  
e-posta: erkentmurathan@gmail.com

#### Anahtar Sözcükler:

Perforasyon  
Yabancı cisim  
Akut karın

#### Key Words:

Perforation  
Foreign body  
Acute abdomen

#### ÖZ

Yabancı cisimlerin farkında olmadan yutulması, klinik pratikte sık rastlanılan bir durum olmasına rağmen; bunların ince bağırsak perforasyonuna neden olması nadiren görülür. Bu yazıda, kemikli-kırmızı etli bir yemek yenmesi sonrası gelişen, ince bağırsak perforasyonu olgusu sunuldu. 63 yaşında erkek hasta, akut karın bulguları ile kırsal bölgeden acil servisimize sevk edilmişti. Acil serviste görülen hasta, şiddetli karın ağrısı, bulantı ve kusmadan şikayetçi idi. Karın periumbilikal bölge ve sağ paraumbilikal bölgede ve sağ inguinal bölgede hiperemi hassasiyet, defans saptanmış olup bağırsak sesleri hipoaktif idi. Hasta yakın zamanda parça etli bir yemek yeme öyküsü olduğunu ancak herhangi bir yabancı cisim yuttuğunun farkında olmadığını söyledi. Acil olarak ameliyata alındı. Hastada ne olduğu net anlaşılamayan bir yabancı cisime bağlı terminal ileumda perforasyon saptandı. Hastaya yabancı cisim çıkarılması ve primer ince barsak onarımı yapıldı. Aynı zamanda sağ inguinal bölgeden ağrılı yaklaşık 3 cm'lik LAP eksizyonu yapıldı. Postoperatif altıncı günde hasta şifa ile taburcu edildi.

#### ABSTRACT

Although it is common in clinical practice, inadvertent ingestion of foreign bodies rarely causes perforation of the small intestine. In this article, we present a case of small intestinal perforation following a meal with bony red meat. A 63-year-old male patient was referred to our emergency department from the countryside with acute abdominal symptoms. The patient, who was evaluated in the emergency department, had complaints of severe abdominal pain, nausea and vomiting. Hyperemia sensitivity and defense were detected in the periumbilical and right paraumbilical and right inguinal regions of the abdomen and intestinal sounds were hypoactive. The patient reported that he had recently eaten a piece of meat, but was not aware that he had swallowed any foreign objects. He was operated immediately. Perforation at the terminal ileum resulting from an unknown foreign body was detected in the patient, which could not be identified clearly. Foreign body was removed and primary small intestine was repaired. Painful lymphadenopathy was concurrently excised at approximately 3 cm from the right inguinal region. The patient was discharged on the sixth post-operative day.

#### Giriş

Yabancı bir cisim yutulması nadir görülen bir olay değildir ve çoğu yabancı cisim herhangi bir komplikasyon olmaksızın gastrointestinal yoldan kesintisiz olarak geçmektedir (1). Bunlardan sadece %1'i sıklıkla ileum düzeyinde olmak üzere sindirim sisteminde perforasyona neden olur (2). Cerrahi tedavi gerektiren, perforasyona bağlı akut batına gidiş çok nadir görülmekle birlikte; yabancı cismin tanımlanması çoğu zaman intraoperatif tanımlanabilir (1,3). Bu yazıda, farkında olmadan yutulan yabancı cisime bağlı gelişen ince bağırsak perforasyonu ve bu nadir duruma yaklaşım tartışıldı.

#### Olgu Sunumu

63 yaşındaki erkek hasta, iki gündür devam eden, giderek şiddeti artan, karında göbekte sağ yanda ve sağ kasıkta olan ağrı, bulantı ve kusma yakınmaları ile acil servise başvurdu. Genel durumu iyi, koopere, bilinci açık idi. Fizik muayenesinde karın periumbilikal bölge ve sağ paraumbilikal bölgede ve sağ inguinal bölgede hiperemi hassasiyet, defans saptanmış olup bağırsak sesleri hipoaktif idi. Rektal muayenesi normal sınırlardaydı. Laboratuvar incelemelerinde lökosit sayısı 13.92x10<sup>3</sup> /µL (3.91-10.9) ve C-reaktif protein düzeyinin 77.6 mg/L (0-5) değerleriyle normalden yüksekti. Diğer kan

parametrelerinde doğaldı. Çekilen ayakta direkt karın grafisinde sağ alt kadranda bir kaç adet hava-sıvı seviyesi mevcut olup karın içi serbest hava saptanmadı.

Yapılan yüzeysel doku ultrasonografisinde (US), sağ inguinal bölgede cilt altı ekojenite diffüz artmış ve ödemli görünümündedir. Bu lokalizasyonda yüzeysel doku planları arasında 27x21 mm boyutunda heterojen iç yapıda komplike kistik görünüm izlenmiştir (Apse?, Kistik nekrotik Lenfadenopati?) olarak raporlandı.

Çekilen tüm karın bilgisayarlı tomografisinde (BT); umblikus düzeyinde sağda intrabdominal izlenen lineer hiperdansite intra-ekstraluminal ayırımı net yapılamadı. Çevre yağ dokuda şüpheli minimal dansite artışları vardır (fish bone perforasyon?) Ektraluminal hava yoktur şeklinde raporlandı (Şekil 1).



Şekil 1. Tüm karın bilgisayarlı tomografi (BT)

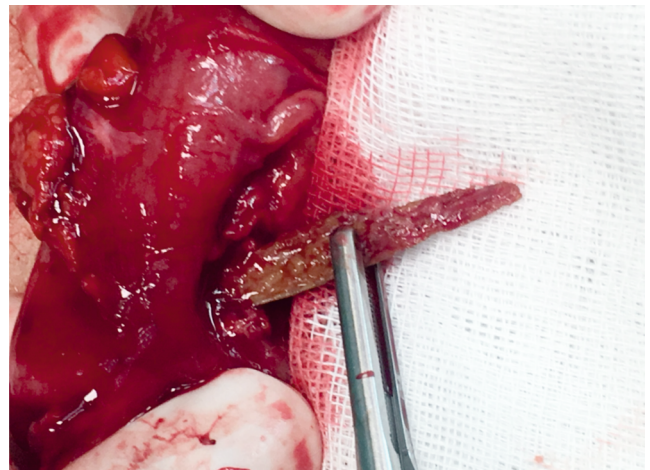
Bu bulgular, göz önünde bulundurularak hastada yabancı cisime bağlı gelişen ince bağırsak perforasyonu olabileceği düşünüldü. Hasta, acil ameliyata alındı. Orta hat kesiyile eski insizyon yerinden laparotomi uygulandı. Yapılan incelemede ileoçekal valvin yaklaşık 100 cm proksimalinde lümenin serozayı kısmen perforasyon etmiş yaklaşık 5 cm uzunluğunda, keskin, eliptik bir yabancı cisim (tavuk kemiği?) bulundu (Şekil 2). Kemik parçası, ince barsaktan çıkarıldı. 0,5 cm çapında bir perforasyon alanı saptandı. Perforasyon alanı sağlam doku alanı olacak şekilde kenarlarından debride edildi ve primer olarak ince barsak onarımı yapıldı. Ayrıca sağ inguinal bölgedeki yaklaşık 3 cm'lik lenfadenopati de eksize edildi.

Ameliyat sonrası dönem sorunsuz seyreden hasta, altı gün sonra rejim tolere eder şekilde sorunsuz taburcu edildi. Hastanın yeme öyküsü sorgulandığında, iki gün önce kemikli kırmızı et tükettiği öğrenildi. Hastaya, bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılmıştır.

## Tartışma

Yabancı bir cismin barsak perforasyonu günlük cerrahi pratikte karşılaşılan nadir bir durumdur. Tavuk kemiği, balık kılıcı veya kürdan gibi yabancı cisimler ilk düşünülecek suçlulardır (1). Ancak kırmızı et kaynaklı bir yemekte yutulan kemik nadir olarak saptanmıştır ve hastada bu durum klinik olarak geç yansımıştır. Çoğu hastada yemek esnasında kemiğin yutulması farkında olmadan olmakta ve hastalar bu maruziyeti hatırlamamaktadır. Tanı en sık BT ile veya intraoperatif olarak yapılır. En sık perforasyonun olabileceği alanlar; dar lümen alanları ve terminal ileum, rektosigmoid bileşke gibi yüksek açılı bölgelerdir (4).

Yabancı cisme bağlı bağırsak perforasyonuna en sık neden olarak; Pinero Madrona ve ark. tavuk kemikleri olduğunu (5); Chu ve ark. Hong Kong'ta yaptığı çalışmada yutulan balık kılıçlarının olduğunu (6), Goh ve ark. ise yine balık kılıcı olarak tespit etmişlerdir. Olgumuzda ise kemikli-kırmızı etli bir yemek yenmesi sonrası gelişen perforasyon bulguları olan bir olguyu sunduk. Literatürde buna benzer bir olguya tam olarak rastlamadık. Acil şartlarda yapılan bu vaka örneğinde olduğu gibi, akut batının nadir sebeplerinden biri olan yabancı cisimlerin yol açabileceği perforasyonlar akılda tutulmalıdır. Hastaların öyküleri derinleştirilmeli ve detaylandırılmalıdır. Ameliyat veya perforasyon yoksa da yakın takip edilme kararları hızlı verilmeli ve gerekli müdahale erken dönemde yapılmalıdır.



Şekil 2. Parça etli bir yemeğe ait kemik parça

**Yazarlık katkısı:** Fikir/Hipotez: ME, İTŞ, MK, RT, İS Tasarım: ME, İTŞ, MK, RT, İS Veri toplama/Veri işleme: ME, İTŞ, MK, RT, İS Veri analizi/Makalenin hazırlanması: ME, RT, İS Makalenin kontrolü: İTŞ, MK

**Etik Kurul Onayı:** Gerekli değildir.

**Hasta Onayı:** Olgu sunumu için hastadan izin alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** İlgili alan editörü tarafından atanan iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Goh BK, Chow PK, Quah HM, et al. Perforation of the gastrointestinal tract secondary to ingestion of foreign bodies. *World J Surg* 2006;30(3):372-377.
2. Ma T, Zheng W, An B, Xia Y, Chen G. Small bowel perforation secondary to foreign body ingestion mimicking acute appendicitis: Case report. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(30):e16489.
3. Akhtar S, McElvanna N, Gardiner KR, Irwin ST. Bowel perforation caused by swallowed chicken bones -a case series. *Ulster Med J* 2007;76(1):37-38.
4. Hsu SD, Chan DC, Liu YC. Small-bowel perforation caused by fish bone. *World J Gastroenterol* 2005;11:1884-1885.
5. Pinero Madrona A, Fernández Hernández JA, Carrasco Prats M, Riquelme Riquelme J, Parrila Paricio P. Intestinal perforation by foreign bodies. *Eur J Surg* 2000;166:307-309.
6. Chu KM, Choi HK, Tuen HH, Law SY, Branicki FJ, Wong JA. Prospective randomized trial comparing the use of the flexible gastroscope versus the bronchoscope in the management of foreign body ingestion. *Gastrointest Endosc* 1998;47:23-27.

## A Case of Erythema ab igne Containing Atypical Squamous Cells in Epithelium

Epitelde Atipik Skuamöz Hücreler İçeren Eritema ab igne Olgusu

**Tuğba Özçerezci<sup>1</sup>** ORCID No: 0000-0003-1439-8518, **Yılmaz Baş<sup>2</sup>** ORCID No: 0000-0002-4229-8568, **Engin Şenel<sup>3</sup>** ORCID No: 0000-0001-8098-1686, **Hümeyra Nursel Şahin<sup>3</sup>** ORCID No: 0000 0002 1606 2359

<sup>1</sup>Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Çorum, Türkiye.

<sup>2</sup>Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Çorum, Türkiye.

<sup>3</sup>Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Çorum, Türkiye.

**Geliş Tarihi/Received:** 23.02.2020

**Kabul Tarihi/Accepted:** 20.05.2020

**Yazışma Adresi/Address for**

**Correspondence:**

Yılmaz Baş,  
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Patoloji Ana Bilim Dalı,  
19100, Çorum, Türkiye.  
e-posta: yilbas@yahoo.com

**Anahtar Sözcükler:**

Eritema ab igne  
Atipik  
Skuamöz hücre

**Key Words:**

Erythema ab igne  
Atypical  
Squamous cell

### ÖZ

Eritema ab igne (EAI) genellikle kronik ve tekrarlanan düşük seviyelerde kızılötesi radyasyona ve çeşitli şekillerde ısıya anormal maruz kalmanın neden olduğu bir dermatozdur. Günümüzde nadir olmakla birlikte ısıtma yastıkları, araba ısıtıcıları, elektrikli alan ısıtıcıları ve dizüstü bilgisayarları içeren çoklu ısı kaynaklarının bu duruma neden olduğu bildirilmiştir. EAI iyi prognozlu olmasına rağmen, skuamöz hücre ve Merkel hücreli karsinomlar için risk oluşturmaktadır. Radyant ısıtıcı etkisi ile oluşmuş EAI nedeni ile histolojik olarak atipik skuamöz hücreleri yaygın olan bir kadın olguyu sunduk.

### ABSTRACT

Erythema ab igne (EAI) is a chronic and recurrent dermatosis caused by long-time or excessive exposure to low levels of infrared radiation and various forms of heat. It is a rare condition today and multiple heat sources including heating pads, car heaters, electric space heaters and laptops have been reported to cause this condition. Although EAI has a good prognosis, it poses a risk for squamous cell and Merkel cell carcinomas. We present a woman diagnosed with EAI including extensive atypical squamous cells histologically caused by a radiant heater.

### Introduction

Erythema ab igne (EAI) is a reticular, hyperpigmented, sometimes erythematous and telangiectatic dermatosis. Historically it has been associated with prolonged exposure to a stove or heat effect. It is usually caused by prolonged and repeated exposure to low levels of infrared radiation levels (1-3). EAI prevalence has decreased in the industrialized world since the use of central heating in homes (3-5). Contemporary heat sources reported causing EAI to include radiant heaters, heated bed or massage chairs, heating pads, hot water bottles, car heaters and electric space heaters. The faces and forearms of bakers, glass blowers and casting workers are also at risk (1-4). Laptop-related EAI case reports have been increasing in recent years (1,2). Our case was directly exposed to long-term radiant heat.

### Case Report

A 47-year-old woman applied to our dermatology outpatient clinic in February 2020, due to irregularly distributed blemishes on the knees and pretibial areas, in a red-brown color, with an interlocking appearance for 3-4 months. She stated that she used a radiant electric heater to warm her legs under her desk during the winter at work. In physical examination, there were reticular, erythematous and hyperpigmented macular patches extending from the lower legs to the knees and distal, especially on the front of the legs, scattered in the medial and lateral directions, interconnected mesh. There was no feature in the system examination (Figure 1). A punch biopsy was taken from the lesion on the lateral side of the right lower leg. In the follow-up of the patient, the heater was placed approximately three to four meters away from his legs. She

did not use his laptop on his lap. Itching and hyperpigmentation have regressed over time. In systemic evaluation, no pathological findings were observed. In laboratory data, complete blood count and extensive biochemical panel were normal. Consent form was taken from the patient.



**Figure 1.** Reticulated, hyperpigmented, erythematous areas with telangiectasies suggesting erythema ab igne in the skin.

### Histological Findings

In the atrophic epidermis, thin lamellar-like orthokeratosis was present in the corneal layer. No pathological feature was observed in the granular layer. Atypical keratinocytes with nuclei, with a slightly hyperchromatic, pleomorphic, large eosinophilic prominent nucleolus in the spinous and basal layers were observed. In the immunohistochemical examination, the Ki-67 prolifer-

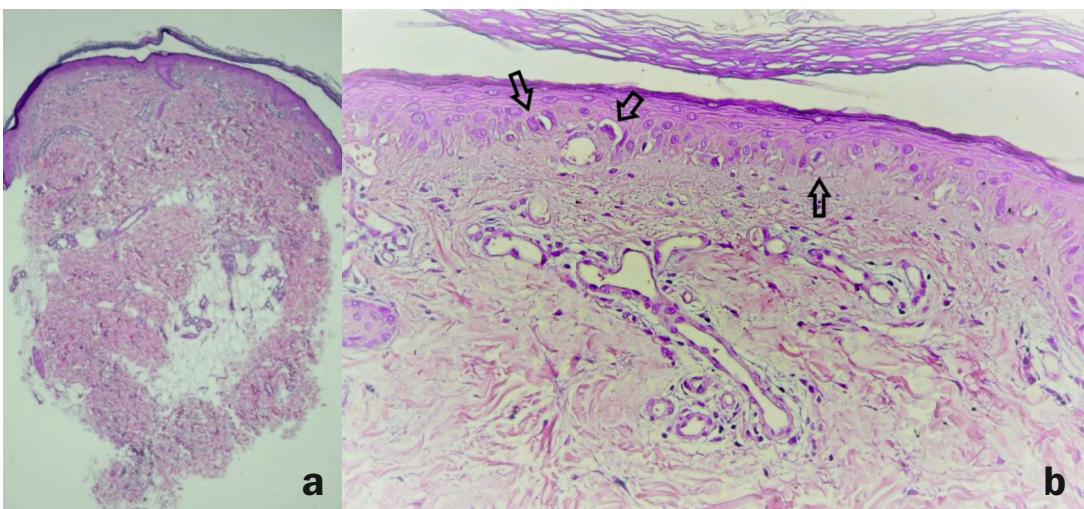
ation index rate was high in atypical keratinocytes. With Melan A, only basal melanocytes were positive. The rete ridge pattern has disappeared. In the basement membrane area, collagen tissue degeneration and occasional capillary proliferation were observed. Mild edema and rare lymphocyte reaction were observed in the perivascular areas of lamina propria (Figure 2).

The patient was diagnosed with erythema ab igne with clinical and histological findings.

### Discussion

EAI is a reticular, hyperpigmented, sometimes erythematous and telangiectatic dermatosis. Historically it has been associated with prolonged exposure to a stove or heat effect. The most effective factor in etiology is prolonged and repeated exposure to low levels of infrared radiation (1-3). Its prevalence has decreased with central heating in residences (3-5). Radiant heaters, heated beds or massage chairs, heating pads, hot water bottles, car heaters and electric space heaters are other risk factors in etiology. Workers in areas exposed to heat for a long time, such as bakers, glass blowers, and casting workers, are at risk (1-4). Laptop-related case reports with EAI have been increasing in recent years (1, 2). Our case was directly exposed to long-term radiant heat.

The diagnosis of EAI is made clinically based on its characteristic appearance on the skin. It appears in the form of painful, macular erythema, which initially transient. In repeated exposures, the lesions become hyperpigmented and permanent. There is also a bullous variant and



**Figure 2.** (a) A punch biopsy of lesional skin reveals a slightly attenuated epidermis, but otherwise unremarkable skin (H&E, 40x). (b) Atrophic Epidermal rete-ridge pattern is lost. Keratinocytic atypia is common in the basal and spinous layers (arrows). The superficial dermis has slightly dilated, thin-walled blood vessels. High power view reveals a nonspecific sparse perivascular lymphocytic infiltrate (H&E, 200x).



is associated with the disease that develops in the late stage (3,4). Skin eruptions are asymptomatic. There may be a slight burning sensation. With the location of the heat source and the protection of the clothes, the distribution of the lesions varies (5,6). The lesions in our case were hyperpigmented and reticular in the form of patches connecting each other in the knee and pretibial areas.

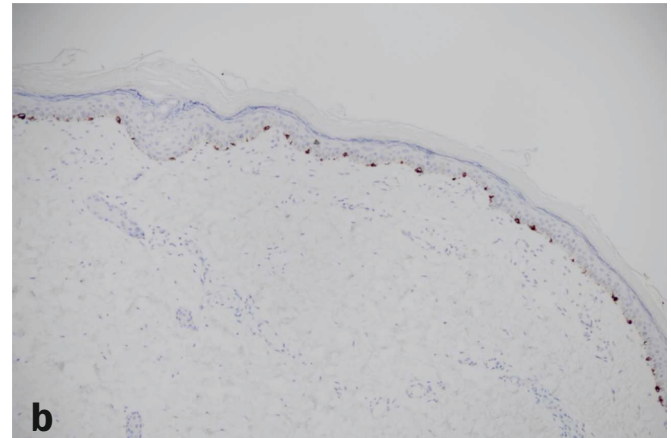
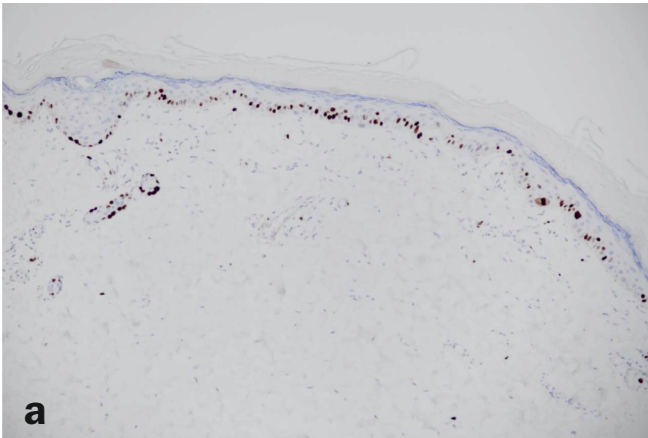
Pathophysiology is unknown, but causes changes in actinically damaged skin, dermal elastic fibers (1-3). Early histopathological changes are epidermal atrophy and vasodilation in capillaries. Dermal melanin and hemosiderin accumulate in later-stage lesions. The lesions also contain atypical squamous cells with a nucleus in the vesicular chromatin pattern, which contains a size difference similar to that observed in actinic keratoses. Mitosis can be observed (1,2). EAI patients are at risk of developing skin malignant conditions after a delay that can last for decades.

These patients are at risk for both squamous cell and Merkel cell carcinomas (1-6).

In our case, atypical and atypical mitosis were observed histologically in squamous cells. The Ki-67 proliferation index was found to be high in this area (Figure 3).

Its treatment consists primarily of stopping the use of the heat source. While early-stage lesions typically disappear within months, hyperpigmentation associated with more chronic lesions can last for years. The topical 5-fluorouracil cream has been reported to successfully eliminate epithelial atypia associated with EAI and reflecting histopathological overlap with actinic damage (6).

Atypical squamous cells and high Ki-67 proliferation index rates observed in our case pose a risk for squamous cell carcinoma. For this reason, it will be appropriate to clinically close follow-up of patients like our case by removing them from heat exposure.



**Figure 3.** (a) In immunohistochemical examination, the Ki-67 proliferation index rate was found to be high in atypical squamous cells (100x). (b) A slight increase in melanocytes was observed in the basal layer with Melan A in immunohistochemical examination (100x).

**Yazarlık katkısı:** Fikir/Hipotez: TÖ, YB Tasarım: TÖ, YB Veri toplama/Veri işleme: TÖ, YB, EŞ, HNŞ Veri analizi/Makalenin hazırlanması: YB Makalenin kontrolü: EŞ, HNŞ

**Etik Kurul Onayı:** Gerekli değildir.

**Hasta Onayı:** Olgu sunumu için hastadan izin alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** İlgili alan editörü tarafından atanan iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## References

1. LeVault KM, Sapra A, Bhandari P, O'Malley M, Ranjit E. Erythema Ab Igne: A Mottled Rash on the Torso. *Cureus*. 2020; 12(1):e6628.
2. Milchak M, Smucker J, Chung CG, Seiverling EV: Erythema ab igne due to heating pad use: a case report and review of clinical presentation, prevention, and complications. *Case Rep Med* 2016;2016:1862480.

3. Ozturk M, An I. Clinical features and etiology of patients with erythema ab igne: A retrospective multicenter study. *J Cosmet Dermatol*. 2019;00: 1-6.
4. Smith T, Nambudiri VE. Erythema ab igne. *Cleve Clin J Med* 2018;85(2):96-97.
5. Bilic M, Adams BB. Erythema ab igne induced by a laptop computer. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:973.
6. Sahl WJ, Taira JW. Erythema ab igne: treatment with 5-fluorouracil cream. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:109.