ISSN 1309-9833
e-ISSN 1308-0865

Pamukkale Tıp Dergisi

Pamukkale Medical Journal

Cilt/Vol: 14 Sayı/No: 2 Nisan/April 2021

Sahibi
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Dekan
Prof. Dr. Osman Çiftçi

Baş Editör
Dr. Selçuk Yüksel
Baş Editör Yardımcısı
Dr. Eylem Değirmenci

Bölüm Editörleri
Dr. Eylem Değirmenci
Dr. Nida Kaçar
Dr. Özmert Muhammet Ali Özdemir
Dr. Çağdaş Erdoğan
Dr. S.Erkan Alataş
Dr. Gülfizar Varma
Dr. Ebru Nevin Çetin
Dr. Melek Bor Küçükatay
Dr. Nilay Şen Türk
Dr. Nuray Akkaya
Dr. Gamze Gököz Doğu
Dr. Murat Özban
Dr. Duygu Herek
Dr. Harun Reşit Güngör
Dr. Bayram Özhan
Dr. Tuğba Sarı
Dr. Samet Yılmaz
Dr. Gökhan Ozan Çetin
Dr. Başak Ünver Koluman
Dr. Emrah Egemen
Dr. Yusuf Özlülerden
Dr. Mert Özen
Dr. Esin Avcı

Yayın/ Danışma Kurulu
Dr. Selçuk Yüksel, Pamukkale Üniversitesi, Denizli
Dr. Eylem Değirmenci, Pamukkale Üniversitesi, Denizli
Dr. Zeynep Birsin Özçakar, Ankara Üniversitesi, Ankara
Dr. Banu Çelikel Acar, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara
Dr. Murat Bülent Rabuş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul
Dr. Mehmet Uludağ, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
Dr. Güven Çetin, Bezmiâlem Vakfı Üniversitesi, İstanbul
Dr. Cengiz Candan, Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Yayın Koordinatörü
Dr. Eylem Değirmenci

Sekreter
Bil.İşl. Kutsel Onaç
Memur Burcu Ateş

İngilizce Redaktör
Öğr. Gör. Ayşe Yavuz

Grafik Tasarım/Dizgi
Cansu Ekinci

Pamukkale Tıp Dergisi, TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, Türkiye Atıf Dizini, TÜRK MEDLINE, ve CrossRef tarafından indekslenmektedir.

Dergi Adı: Pamukkale Tıp Dergisi
Web Adresi: http://dergipark.gov.tr/patd/writing-rules
Dergi Statüsü: Hakemli Süreli Yayın
Yayınlanma Süresi: Yılda 4 Sayı
ISSN: 1309-9833 **e-ISSN:** 1308-0865

Adres: Pamukkale Tıp Dergisi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Yunusemre mah. no:3/F, Kınıklı Kampüsü, 200070 Pamukkale, Denizli.
E-posta: tipdergisi@pau.edu.tr
Tel: +902582961619
Fax: +902582961765

Cilt/Vol:14 Sayı/No:2 Nisan/April 2021

İÇİNDEKİLER - CONTENTS

Araştırma Makaleleri - *Research Articles*

Otolog kıkırdak greftinin cerrahi prp ve fasya ile kombinasyonun histopatolojik etkileri 298-304

Histopathological effects of autologous cartilage graft combination with surgical prp and fascia

Özgen Kıvanç, Mirza Yıldırım, Yeliz Arman Karakaya, Makbule Gülbin Erdem Karahanoğlu, Erkan Kural, Barış Altaylı

Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının dört yıllık direnç profili 306-311

The profile of Pseudomonas aeruginosa strains isolated from in intensive care units over a four-year span

Nihan Çeken, Hülya Duran, Bülent Atik

Evaluation of the relationship of leptin, adiponectin and carnitine levels with lung function, asthma severity and BMI in children with asthma 312-321

Astımlı çocuklarda leptin, adiponektin ve karnitin düzeylerinin akciğer fonksiyonları, astım şiddeti ve BMI ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Filiz Alkan Baylan, Köksal Deveci, Utku Aygüneş, Zehra Şule Haskoloğlu

Ruxolitinib use in myelofibrosis patients: the single center experience and the relationship between JAK-2 allele burden and Ruxolitinib response 322-329

Myelofibrozis hastalarında Ruxolitinib kullanımı: tek merkez deneyimi ve JAK-2 allel yükü ile Ruxolitinib yanıtı arasındaki ilişki

Mesut Göçer, Erdal Kurtoğlu

Çocuk nöroloji polikliniğine başvuran migren tanılı hastaların retrospektif özelliklerinin incelenmesi 330-336

Investigation of patients with migraine admitted to pediatric neurology outpatient clinic: a retrospective study

Hilal Aydın, İbrahim Hakan Bucak

Is caffeine a predisposing risk factor for developing intestinal injury in newborn rats? 338-345

Kafein sıçan yavrularında bağırsak hasarı gelişiminde predispozan bir risk faktörü mü?

Özmert M.A. Özdemir, Savaş Saldıray, Yaşar Enli, Nilay Şen Türk, Hacer Ergin

Faset sendromu olan osteoporotik hastalarda pulse radyofrekans yönteminin etkinliğinin değerlendirilmesi 346-352

Evaluation of the effectiveness of pulsed radiofrequency method in osteoporotic patients with facet syndrome

Kemal Paksoy

Does vancomycin powder topically apply to the peripheral nerve cause perineural fibrosis? 354-360

Periferik sinir üzerinde topikal uygulanan vancomisin toz perinöral fibrozise neden olur mu?

Semih Kivanc Olguner, Mustafa Celiktas, Kivilcim Eren Erdogan, Kenan Daglioglu, Ismail Istemen, Ali Arslan, Vedat Acik, Ali Ihsan Okten, Yurdal Gezercan

The impact of elevated cumulative anthracycline dose on cardiac repolarization changes in children with cancer: a prospective study 362-370

Artan kümülatif antrasiklin dozunun kanserli çocuklardaki kardiyak repolarizasyon değişiklikleri üzerine etkileri: prospektif bir çalışma

Sultan Aydın Köker, Yeşim Oymak, Timur Meşe, Murat Muhtar Yılmazer, Bengü Demirağ, Rahmi Özdemir, Tuba Hilkay Karapınar, Dilek İnce, Raziye Vergïn

Horizontal devamlı matris sütür tekniğinin travmatik yüz kesileri ve lokal flep cerrahisindeki etkinliği 372-378

The effectiveness of running horizontal mattress suture technique in traumatic facial lacerations and local flap surgery

Enver Arpacı

Kronik hepatit b tedavisinde HBsAg ve M30 antijen titre takibinin klinik yararı 380-387

Clinical utility of HBsAg and M30 antigen titer follow-up in chronic hepatitis B treatment

Zeynep Dündar Ök, Mustafa Çelik, İsmail Hakkı Akbudak, Yüksel Güleryüzlü, Halil Yılmaz, Mustafa Yılmaz

Is prostate biopsy safe in the elderly? 388-394

Prostat biyopsisi yaşlılarda güvenli mi?

Okan Alkış, Aykut Başer, Halil İbrahim İvelik, Bekir Aras, Mehmet Sevim, İbrahim Güven Kartal

A step by step laboratory guide for end to side anastomosis: chicken wing model 396-400

End to side anastomoz için adım adım laboratuvar kılavuzu: tavuk kanadı modeli

Emrah Egemen, Fatih Yakar

Çocuk ve ergen psikiyatri polikliniğine başvuran olguların beden kitle indeksi, beslenme tutum ve davranışları: duygusal ve davranışsal sorunlarla ilişkisi 402-415

Body mass index, nutrition attitude and behavior of the cases who applied to child and adolescent psychiatry outpatients: the relation with emotional and behavioral problems

Ömer Başay, Bürge Kabukçu Başay, Cihan Erbay, Onur Coşkun, Burçin Sağıroğlu

Meme kanseri trucut iğne biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde yeni moleküler sınıflama, tanı ve hormon reseptörlerinin durumu tutarlı mı? 416-427

Are the new molecular classification, diagnosis and status of hormone receptors compatible between core needle biopsy and surgical specimen in breast cancer?

Yeliz Arman Karakaya, Sevda Yılmaz, Hande Karabaş

The clinical and dermatoscopic features of melanocytic nevi in Turkish young people between 18-25 years old 428-437

18-25 yaş arası genç Türk bireylerdeki melanositik nevüslerin klinik ve dermatoskopik özelliklerinin incelenmesi

Aylin Ozturk, Ercan Arca, Melis Gonulal

Covid-19 enfeksiyonu tanısı ile yoğun bakımda takip edilen kritik hastaların retrospektif değerlendirilmesi: tek merkez deneyimi 438-442

Retrospective evaluation of critical patients followed in intensive care with the diagnosis of COVID-19 ınfection: single center experience

İsmail Hakkı Akbudak

Ketamine/xylazine anesthesia is safe in hemorheological point of view: a preliminary report 444-450

Ketamin/ksilazin anestezi hemoreolojik bakış açısından güvenlidir: bir ilk rapor

Ilknur Hatice Akbudak, Ozgen Kilic Erkek, Egem Burcu Tuzcu, Hilmiye Pakyurek, Melek Bor Kucukatay

Decrease in inflammation markers with ustekinumab treatment in moderate-severe psoriasis 452-459

Orta şiddette ve şiddetli psoriasis hastalarında ustekinumab tedavisi sonrası inflamatuar belirteçlerde azalma

Banu Taşkın, Bachar Memet, Eren Vurgun, Sibel Alper

Çocuklarda böbrekte basit kist 460-465

Simple renal cyst in children

Berfin Uysal

Detecting acute spontaneous isolated renal artery dissection with contrast enhanced multidetector computed tomography 466-472

Kontrastlı çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi ile akut spontan izole renal arter diseksiyonunun saptanması

Esra Özgül, Furkan Kaya

The effectiveness of antioxidant drugs such as N-acetylcysteine and Ozone on the stasis zone 474-480

N-asetilsistein ve ozon gibi antioksidan ilaçların staz zonu üzerindeki etkinliği

Mustafa Atabey, Muhammed Raşid Aykota, Meriç Emre Bostancı, Ayça Taş

Yüksek fruktoz diyeti metabolik sendrom modelinde artmış kan glikozuna neuromedin U yanıtının araştırılması 482-493

Investigation of neuromedin U response to increased blood glucose in high fructose diet metabolic syndrome model

Rıza Altınel, Erol Nizamoğlu, Melek Tunç Ata, Vural Küçükatay

Olgu Sunumu - *Case Report*

Nadir bir akut karın nedeni: apendiks vermiformis divertikülit 494-495

A rare cause of acute abdomen: appendix vermiformis diverticulitis

Sezai Kantar

Akut multifokal osteomiyelit: Tc-99m Methylendiphosphanate, Tc-99m HMPAO lökosit ve Tc-99m (V) dimercaptosuccinic acid görüntüleme 496-498

Acute multifocal osteomyelitis: Tc-99m Methylendiphosphanate, Tc-99m HMPAO leucocytes and Tc-99m (V) dimercaptosuccinic acid imaging

Doğangün Yüksel

Lityum kullanımına bağlı gelişen akneiform ilaç erüpsiyonu 500-504

Lithium-induced acneiform eruptions

Koray Soytürk, Çiçek Hocaoğlu

Hodgkin lenfoma ve akciğer tipik karsinoid tümör birlikteliği 506-509

Coexistence of hodgkin lymphoma and lung typical carcinoid tumor

Hatice Arzu Uçar, Füruzan Kacar, İrfan Yavaşoğlu

Hypernatremia and miliaria crystallina: a rare association 510-513

Hipernatremi ve milarya kristalina: nadir bir ilişki

Özmert M.A. Özdemir, Taner Atılgan, Ceren Çıralı, Hacer Ergin

DMAH tedavisi altında tekrarlayan derin ven trombozu 514-517

Recurrent deep vein thrombosis under LMWH treatment

Mehmet Kılınç, Mehmet Koray Adalı

Antikoagülan ilişkili nefropati 518-521

Anticoagulant-related nephropathy

Halil Güner, Belda Dursun, Murat Yaşar Taş

YAZARLARA AÇIKLAMALAR

Kapsam

Pamukkale Tıp Dergisi (Pam Tıp Derg) açık erişimli ücretsiz tıp dergisidir.

Pamukkale Medical Journal (Pam Med J) is an open-access free medical journal.

Pamukkale Tıp Dergisi tıp alanında klinik ve deneysel çalışmaları, ilginç olgu sunumları, davet edilmiş derlemeleri, Editör'e mektupları yayınlar. Dergi yılda dört sayı olmak üzere üç ayda bir (Ocak, Nisan, Temmuz, Ekim) yayımlanır. Yayın dili Türkçe veya İngilizcedir.

Dergiye sunulan çalışmaların, etik kurul onayı sorumluluğu yazarlara aittir. Bununla beraber Editör, gerektiğinde yazarlardan etik kurul belgesi isteme hakkını saklı tutar. Yüklenmiş olan metnin tümünün veya bir bölümünün daha önce başka bir yerde yayınlanması söz konusu ise bu durum editöre bildirilmelidir.

Sorum yazar; tüm yazışmalardan, makale üzerindeki değişikliklerden (yazar sayı ve sırası dahil) ve yayına kabul edilen yazıların düzeltilmesinden sorumludur.

Pamukkale Tıp Dergisine başvuru sırasında yüklenen makale ile birlikte;

1- Her türlü yayın hakkının devredildiğine dair beyanlarını kapsayan ''Yayın Hakları Devir Formu'' (sitemizden indirilerek doldurulup, tüm yazarlara imzalatılarak),

2- Makale yazım sırasına göre, tüm yazarların unvan, adres, e-posta ve ORCİD numaralarını belirten (sorumlu yazarın cep tlf.) yazar bilgileri dosyası, sisteme yüklenmelidir.

1.Makalenin Türü

Makalenizin türü aşağıdaki başlıklardan birine uygun olmalıdır:

Araştırma makalesi

Derleme makalesi

Olgu sunumu

Editör'e mektup

2. Makalenin başlığı

2a. Yazınızın başlığı ilk kelimenin baş harfi ve özel isimler dışında küçük harflerle yazılmalıdır.

Örnek: '**Omurilik yaralanmalı hastalarda temiz aralıklı kateterizasyona uyumu'**

2b. Yazar isimleri ve adreslerinin olduğu bölüm metin içinde bulunmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. Bu sayfada mobil iletişim numarası, kurum bilgileri vb. bulunmalıdır.

3. Kısa Başlık

Makalenizin kısaltılmış başlığı 75 karakteri geçmeyecek şekilde belirtilmelidir.

Dip not olarak varsa teşekkür gerektiren kişi, kurum ve kuruluşlar ve yazı ile ilgili bilgiler (kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, etik kurul onay tarih ve sayısı vb.), yazarların makaleye olan katkıları Kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

4. Yazar isimleri

4a. Yazar isimleri ilk harfleri dışında küçük harflerle yazılmalıdır (örnek: Ayşe Kaya).

4b. Yazar isimleri ve adreslerini olduğu Başlık sayfası ayrı bir dosya halinde yüklenmelidir. Makale ile birikte yazar ve kurum isimleri görünmememlidir.

5. Kurum isimleri

Çalıştığımız kurumun Tıp Fakültesi ya da hastane mi, Anabilim Dalı (AD) ya da klinik mi olduğu belirtilmelidir.

6. Özet

Araştırma makaleleri için yapılandırılmış bir Türkçe özet (Amaç, Gereç ve yöntem, Bulgular, Sonuç), diğer türdeki makaleler için ise yalın tek bir paragraf yazılmalıdır. Özet 250 kelimeden az olmalıdır. Özet bölümünde kısaltma kullanmaktan kaçınılmalıdır.

7. İngilizce Özet

Tüm makaleler için 250 kelimeden az olmak koşuluyla İngilizce özet hazırlanmalı, araştırma makalelerinin özeti yapılandırılmış olmalıdır (Purpose, Materials and methods, Results, Conclusion).

8. Anahtar kelimeler

Türkçe ve İngilizce (Index Medicus MeSH'ye uygun olarak seçilmiş) en fazla beş adet anahtar sözcük kullanılmalıdır. http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html.

9. Makale düzeni

Makaleler aşağıdaki düzene göre hazırlanmalıdır.

9a. Araştırma makaleleri için;

Giriş

Gereç ve yöntem

Bulgular

Tartışma

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazılmamalıdır (Son paragrafa "Sonuç olarak…" şeklindeki bir cümleyle başlanabilir).

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

9b. Olgu sunumları için;

Giriş

Olgu sunumu

Tartışma

Ayrı bir başlık olarak “Sonuç” yazmamalıdır (Son paragrafa “Sonuç olarak…” şeklindeki bir cümleyle başlanabilir).

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

9c. Derleme makaleler için;

Giriş

Metin 4000 kelime, 50 kaynak, Tablo ve Resim sayısı en fazla 4 adet olacak şekilde düzenlenmelidir.

Metnin gövdesi istenildiği şekilde başlık ve alt başlıklarla yapılandırılabilir.

Ayrı bir başlık olarak “Sonuç” yazmamalıdır (Son paragrafa “Sonuç olarak…” şeklindeki bir cümleyle başlanabilir).

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

9d. Editöre Mektup makaleler için;

Giriş

Metin 1000 kelime, 10 kaynak, Tablo ve Resim sayısı 1 adet olacak şekilde düzenlenmelidir.

Metnin gövdesi istenildiği şekilde başlık ve alt başlıklarla yapılandırılabilir.

Ayrı bir başlık olarak “Sonuç” yazmamalıdır. (Son paragrafa “Sonuç olarak…” şeklindeki bir cümleyle başlanabilir.)

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

10. Makale metni

Metin Arial puntosu (boyut 12), 1.5 satır aralığı ve paragraf aralığı Önce: 0 nk ve Sonra: 0 nk. kullanılarak yazılmalıdır. Başlık, özet, abstract metin içerisine yazılmamalıdır. Ayrı dosya olarak yüklenmelidir. Tüm yüklenen dosyalar, dosya uzantısı ile değil isimleri ile yüklenmelidir. Örnek: Makale metni, Abstract, Resim gibi.

10a. Paragraf başlarında girinti olmalıdır (içerden başlamalıdır.)

10b. Başlık, Alt başlıklar, Kaynaklar, Resim alt yazıları normal sola dayalı bold olmalıdır.

10c. Kısaltmalar metin içinde ilk kullanıldığı yerde açık olarak tanımlanmalıdır.

10d. Metin içindeki her kaynak, şekil, resim ve tabloya atıf yapılmalıdır.

10e. Mikroorganizma cins, tür ve gen isimlerinde eğik (italik) karakterde harfler kullanılmalıdır: *”… Schistosoma haematobium*“.

10f. İstatistiksel analizler için kulanılan ‘*p*’ için italik karakterde ve küçük harf kullanılmalıdır. *p’*den sonraki “=, >, <” işaretlerinden önce ve sonra boşluk bırakılmamalıdır. $p<0.05$. Bu kural ayrıca tablo ve şekiller için kullanılan ‘*p*’ için de geçerlidir.

10g. Başka durumlarda da “>”, “<”, “=” veya “±” işaretlerinden önce veya sonra boşluk

bırakılmamalıdır.

10h. Birimler için SI birimleri kullanılmalıdır. Ör: “mL” (“cc”değil), “dL” gibi. Litre büyük harf kullanılarak kısaltılmalıdır.

10ı. Kimliğinizin çalıştığınız kurum veya daha önceden yaptığınız yayınlar vs. belirtilerek

eleştirmenlere açıklanmadığından emin olunmalıdır. Eğer bunun yapılması gerekiyorsa

kırmızı renkli ve koyu karakterde yazılmalı ve resimlerinizin bir kurum ya da hasta adını açıklamadığından emin olunmalıdır.

10i. Bir ilacın, donanımın veya yazılımın üreticisini parantez içinde ve sonuna virgül koyarak belirtilip, daha sonra şirketin bulunduğu şehir ve ülke ismi virgül ile ayrılmalıdır: “…Şirketi, Ankara, Türkiye”.

10j. Tartışma bölümünde araştırma makalenizdeki kısıtlılıklar, sınırlılıklar ya da eksikler belirtilmelidir.

10k. Makalede ondalık sayılar ifade edilecek ise Türkçe yazımlarda , (virgül) ile yazılmalıdır. Yazım İngilizce ise. (nokta) ile ifade edilmelidir. Örneğin: 12,17 (Türkçe yazım), 12.17 (İngilizce yazım).

11. Metin içerisinde kaynak kullanımı:

11a. Tüm kaynakların yazı içinde sıralı şekilde belirtilmiş olmasına dikkat edilmelidir.

11b. Sadece ilgili ve gerekli olan kaynaklar belirtilmelidir.

11c. Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları metinde cümlenin sonunda veya yazar adı geçmişse isimden hemen sonra köşeli parantez ([]) içinde virgül ile ayrılarak

ve arada boşluk bırakılarak yazılmalıdır: [1, 4, 7-9].

11d. İkiden fazla ardışık kaynak için "kısa tire, -" kullanılmalıdır. "[7-9]".

11e. Eğer kullanılan kaynak tek yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmamalıdır. Örnek: "Abban [7] çalışmasında bu sıklığı…" veya "Yüksel [7] stated that…".

11f. Eğer kullanılan kaynak iki yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmamalıdır. Örnek: "Saçar ve Karabulut [7] bu sıklığı…" veya "Herek and Ergin [7] stated that…".

11g. Eğer kullanılan kaynak ikiden fazla yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmalıdır. Örnek: "Baki ve ark. [7] bu sıklığı…" veya "Aybek et al. [7] stated that…".

11h. Bir resim ya da tablo için kullanılan cümle bir kaynak ile bitiyorsa, kaynağı resim ya da tablo parantezinden sonra belirtilmelidir. (önce değil): "… (Tablo 1) [7].

12. Araştırma Etiği

Tüm araştırma makalelerinde, çalışma için etik kurul onamının alındığı Gereç ve yöntem bölümünde belirtilmelidir. Kaynaklar bölümünden sonra izinin hangi kurumdan, hangi tarihte ve hangi karar veya sayı numarası ile alındığı açıkça sunulmalıdır.

Dergimizde yayınlanacak olan makalelerle ilgili etik uygulamalar TR Dizin TÜBİTAK ULAKBİM**,** Cahit Arf Bilgi Merkezi tarafından önerilen aşağıdaki kurallar doğrultusunda gerçekleştirilmektedir.

Etik Kurul izni gerektiren araştırmalar:

. Anket, mülakat, odak grup çalışması, gözlem, deney, görüşme teknikleri kullanılarak katılımcılardan veri toplanmasını gerektiren nitel ya da nicel yaklaşımlarla yürütülen her türlü araştırmalar,

· İnsan ve hayvanların (materyal/veriler dahil) deneysel ya da diğer bilimsel amaçlarla kullanılması,

· İnsanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalar,

· Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar,

· Kişisel verilerin korunması kanunu gereğince retrospektif çalışmalar,

Ayrıca;

· Olgu sunumlarında "Aydınlatılmış onam formu"nun alındığının belirtilmesi,

· Başkalarına ait ölçek, anket, fotoğrafların kullanımı için sahiplerinden izin alınması ve belirtilmesi,

. Kullanılan fikir ve sanat eserleri için telif hakları düzenlemelerine uyulduğunun belirtilmesi

Geçmiş yıllarda tamamlanmış çalışma ve tezden üretilen yayınlar için geriye dönük Etik Kurul izni:

2020 yılı öncesi araştırma verileri kullanılmış, yüksek lisans/doktora çalışmalarından üretilmiş (makalede belirtilmelidir), bir önceki yıl dergiye yayın başvurusunda bulunulmuş, kabul edilmiş ama henüz yayımlanmamış makaleler için geriye dönük etik kurul izni gerekmemektedir. Üniversite mensubu olmayan araştırmacılar için etik izin:

Üniversite mensubu olmayan araştırmacılar da bölgelerinde bulunan Etik Kurul'lara başvurabilir ve oradan izin alabilirler.

Ayrıca;

Dergiler "Yayın Etiği", "Araştırma Etiği" ve "Yasal/ Özel izin belgesi alınması" ile ilgili kurallara uyduğunu uluslararası standartlara atıf yaparak, hem web sayfasında hem de basılı dergide herbiri için ayrı başlık açarak belirtmelidir.

· Dergilerde yayın etiğine uygunluk konusu sadece yazarların sorumluluğuna bırakılmamalı, dergi yayın etiği konusunda izleneceği yolu açık olarak tanımlanmış olmalıdır.

· Dergimizde yayımlanacak araştırma makalelerinde etik kurul izini ve/veya yasal/özel izin alınmasının gerekip gerekmediği makalede belirtilmiş olmalıdır. Eğer bu izinlerin alınması gerekli ise, izinin hangi kurumdan, hangi tarihte ve hangi karar veya sayı numarası ile alındığı açıkça sunulmalıdır.

· Çalışma insan ve hayvan deneklerinin kullanımını gerektiriyor ise çalışmanın uluslararası deklerasyon, kılavuz vb. uygun gerçekleştirildiği beyan edilmelidir.

13. Yayın Etiği Politikamız

Pamukkale Tıp Dergisi editör, editör yardımcısı ve alan editörleri, Davranış Kuralları ve Dergi Editörleri İçin En İyi Uygulama Kuralları (COPE Code of Conductand Best Practice Guidelines for Journal Editors) ve Committee on Publication Ethics (COPE) 'nin yayınladığı Dergi Editörleri İçin En İyi Uygulama Kuralları (COPE Best Practice Guidelines for Journal Editors) ilkelerine dayanarak etik görev ve sorumluluklarını yerine getirmektedirler.

14. Çıkar İlişkisi (Conflict of interest)

Her yazar yazıyı yükleme aşamasında yazıda sunulan bilgiler hakkında çıkar ilişkisi oluşturabilecek ticari veya finansal ilişkilerini açıklamalıdır. Bu tür ilişkiler danışmanlık, hissedarlık veya araştırma için harcamaları içerir. Yazarlar bu çalışma için maddi destek almışlarsa bunu belirtmelidir. Bu tür bir ilişki yoksa Kaynaklar bölümünden önceki Çıkar İlişkisi açıklaması bölümüne;

Türkçe makalelerde: Çıkar İlişkisi: 'Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder'.

İngilizce makalelerde: **Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors. şeklinde yazılmalıdır.

15. Kaynaklar

1. Tüm kaynakların yazı içinde sıralı şekilde belirtilmiş olmasına dikkat edilmelidir.

2. Sadece ilgili ve gerekli olan kaynaklar belirtilmelidir.

3. Eğer altı ya da daha az yazar varsa hepsi listelenmelidir. Eğer yedi veya daha fazla yazar varsa ilk üç yazarın isminden sonra "ve ark. (et al.)" yazılmalıdır.

4. Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalıdır,

5. Dergilerin adları Index Medicus'da (www.ncbi.nlm.nih.gov/journals) kullanılan biçimde k**ısaltılmalıdır.**

16. Kaynakta kullanılan Makaleler için:

Kaynak bir kitap ise aşağıdakilerden birisi gibi yazılmalıdır. Eğer online bir kitap ise, basılı değil ise erişim adresi ve tarihi ayrıntılı olarak

verilmelidir.

1. Watanabe M, Takeda S, Ikeuchi H. Atlas of arthroscopy. 2nd ed. Tokyo: Igaku Shoin, 1969;57-59.
2. Hull RD, Hirsh J. Comparative value of tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Bernstein EF, ed. Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1985;779-796.

Basılı dergilerdeki kaynak yazılımı

Örnek

1. Doi olmayan makalelerde;

Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. Ann Intern Med 2011;155:97-107.

2. Doi olan makaleler:

Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. Ann Intern Med 2011;155:97-107. https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-2-201107190-00005

Henüz Basılmamış makaleler;

Örnek

Call JE, Mann JA, Linos KD, Perry A, Yost J. Linear lipoatrophy following intra-articular triamcinolone acetonide injection mimicking linear **s**cleroderma. Pediatr Dermatol 2018. https://doi.org/10.1111/pde.13736 [Epub ahead of print]

Elektronik Dergiler;

Örnek

1. Kuah CY, Koleva E, Gan JJL, Iqbal T. Parry-Romberg syndrome in a patient with scleroderma. BMJ Case Rep 2018. pii: bcr-2018-226754. https://doi.org/10.1136/bcr-2018-226754

2. Rambon S, Brian J, AneskievichJ. TNIP1 in autoimmune diseases: regulation of toll-like receptor signaling. Immunol Res 2018;2018:3491269. https://doi.org/10.1155/2018/3491269

3. Chen Y, Yan H, Song Z. et al. Downregulation of TNIP1 expression leads to increased proliferation of human keratinocytes and severer psoriasis-like conditions in an imiquimod-induced mouse model of dermatitis. Plos One 2015;10:e0127957. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127957

a. Kaynak gösterilen makalenin ilk harfi dışındaki kelimeleri küçük harfle yazılmalıdır.

b. Kaynakta iki nokta üst üsteden sonra küçük harf kullanılmalıdır.

c. Dergi kısaltmasından sonra nokta işareti kullanmamalıdır.

d. Yayınlanma yılından önce veya sonra ay belirten kısaltma yapılmamalıdır.

e. Yayınlanma yılından sonraki noktalı virgülden sonra boşluk bırakılmamalıdır.

f. Yayının cilt numarasından sonra sayı numarası yazılmamalıdır.

g. Yayının cilt numarasından sonra kullanılan iki nokta üst üste işaretinden sonra boşluk bırakılmamalıdır.

h. Kaynaklarda varsa doi numarası yazılmalıdır.

ı. Sayfa numaraları aralarında küçük tire işareti "-" kullanılmalıdır.

i. Son sayfa numarası tam olarak yazılmalıdır: "166-171.". Lütfen "166-9". "166-69" yazmayınız.

j. Kaynağın sonuna nokta koyulmalıdır.

17. Kaynakta kullanılan kitap ve kitap bölümü için:

Örnek:

1. Watanabe M, Takeda S, Ikeuchi H. Atlas of arthroscopy. 2nd ed. Tokyo: Igaku

   Shoin, 1969;57-59.
2. Hull RD, Hirsh J. Comparative value of tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Bernstein EF, ed. Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease. 3rded. St. Louis: Mosby, 1985;779-796.

17a.Kaynak gösterilen kitap veya bölüm adının ilk harfi dışındaki kelimeler küçük harfle yazılmalıdır.

17b. Yayınlanan şehrin isminden sonra iki nokta üst üste (:) kullanılmalıdır.

17c. Yayınevi isminden sonra virgül kullanılmalıdır.

17d. Yayınlanma yılından sonra noktalı virgül (;) kullanılmalıdır.

17e. Yayınlanma yılından sonraki noktalı virgül işaretinden sonra boşluk bırakılmamalıdır.

17f. Sayfa numaraları aralarında kısa tire işareti "-" kullanılmalıdır.

17g. Son sayfa numarası tam olarak yazılmalı: "914-916."

17h. Kaynağın sonuna nokta koyulmalıdır.

18. İnternet (ağ) kaynakları için: Erişim tarihiniz belirtilmelidir.

Örnek:

Musculoskeletal MRI Atlas. Available at:

http://www.gla.med.va.gov/mriatlas/Index.html. Erişim tarihi 14 Eylül 2010 (yazarın makalesinin yazım dili Türkçe ise)

Accessed September 14, 2010 (yazarın makalesinin yazım dili İngilizce ise)

19. Poster veya bildiri için:

Örnek:

Karabulut N, Çakmak V. Diffusion-weighted MR imaging of pulmonary lesions.

Paper presented at:ISMRM-ESMRMB Joint Annual Meeting 01-07 Mayıs 2010; Stockholm, Sweden.

20. Tez çalışmaları için:

Örnek:

Gündüz B. Hemşirelerde stresle başa çıkma biçimleri ile tükenmişlik arasındaki ilişkilerin incelenmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Eğitim Bilimleri Anabilim Dalı Rehberlik ve Psikolojik Danışmanlık Programı, Trabzon, 2000.

Tablolar

a. Tüm tabloların yazınızın içinde belirtilmesi gerekmektedir.

b. Grafik, diyagram ve algoritmaların tablo değil, şekil olduğu unutulmamalıdır.

c. Bütün tabloların üstünde numarası ve başlığı olmalıdır.

d.Tabloların başlığından sonra nokta koyulmamalıdır.

d. Tablolardaki kısaltmalar tablo altında açıklanmalıdır.

e. Tablolar, Word'de tablo kurallarına uygun şekilde yüklenmelidir.

Resimler ve şekiller

a. Tüm resimlere yazı içerisinde atıf yapılmış olmalıdır.

b. Görüntülerin üzerinde herhangi bir kurumun veya hastanın bilgileri olmamalıdır. Yüz fotoğraflarında gizliliği korumak için gözler kapatılmalıdır.

c. Görüntüler en az 300 vpi çözünürlükte, 1280x960 piksel boyutunda çekilmiş, jpg veya tiff formatlarında kaydedilmiş olmalıdır.

d. Her resim, şekil veya grafik ayrı bir belge olarak hazırlanmalı, yazının ekleri olarak yüklenmelidir. Ana metin içine yerleştirilmemelidir.

e. Resim üzerinde ok vb. işaretler kullanılmış ise resim açıklamasında bu belirtilmelidir.

f. **Resim Yazısı:** makalenizle birlikte yükleyeceğiniz resimlerde dikkat çekmek istediğiniz noktaya lütfen işaret koyunuz (Oklar ince, yerine göre beyaz veya siyah renk olmalıdır). Resimlerin açıklama bölümüne ayrıntılı açıklama yazınız. Bazı resimlerde tedavi sonrası düzelme ifade ediliyorsa, resim yazısı olarak tedavi sonrası düzelmiş olan grafi, sintigrafi vs bulguları şeklinde bilgi ilave ediniz. Resimlerin orijinal haliyle 300 vpi çözünürlüğünde yüklenmelidir.

NOT: Hakem tarafından istenen düzeltmelere 2(iki) ay içerisinde cevap verilmemesi durumunda makaleler red'de alınacaktır.

İntihal Kontrolü

Ocak 2015'den itibaren gönderilen makalelerin tümü IThenticate® intihal belirleme yazılımı kullanılarak kontrol edilmektedir. Yazılım tarafından üretilen benzerlik raporu doğrultusunda, Editörler Kurulu makalenin hakem değerlendirmesine alınmasına veya doğrudan ret edilmesine karar vermektedir.

Araştırma Makalesi *Research Article*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.754004

Otolog kıkırdak greftinin cerrahi prp ve fasya ile kombinasyonun histopatolojik etkileri

Histopathological effects of autologous cartilage graft combination with surgical prp and fascia

Özgen Kıvanç, Mirza Yıldırım, Yeliz Arman Karakaya, Makbule Gülbin Erdem Karahanoğlu, Erkan Kural, Barış Altaylı

Gönderilme tarihi:17.06.2020 Kabul tarihi:03.07.2020

Öz

Amaç: Rinoplasti sonrası oluşan "nazal dorsum düzensizlilikleri", cerrahlar ve hastalar tarafından istenmeyen bir durumdur. Bu tablonun çözümü üzerinde tedaviye yönelik oldukça geniş kapsamda protokol tanımlanmış olmakla birlikte, henüz bir altın standart oluşturulamamıştır. Nazal dorsum düzensizliklerinin düzeltilmesinde en çok tercih edilen seçenek, otolog kıkırdak greftleridir. Bu deneysel çalışmada, otolog kıkırdak greftinin surgicell prp ve fasya ile kombinasyonun erken dönem histopatolojik etkileri incelenmiştir.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada, 10 adet Spraque-Dawley Albino cinsi erkek sıçan denek olarak kullanılanılmıştır. Sıçanların her iki kulağından kıkırdak greftleri alınarak, sırtta yüzeyel fasya altında oluşturulan dört adet poşa yerleştirildi. Kontrol grubunda kıkırdak herhangi bir maddeye sarılmadan; diğer üç 3 grubunda ise, surgicell, fasya ve prp (trombositten zengin plazma) jelle sarılarak yerleştirildi. Onuncu gün sonunda, kıkırdaklardan biyopsiler yapılarak histopatolojik inceleme yapıldı. Tüm sıçanlar sakrifiye edildi.

Bulgular: Yapılan histopatolojik inceleme sonucunda; surgicell ve fasyayla sarılan kıkırdakların viabilitesinin olumsuz yönde etkilendiği, prp jele sarılan kıkırdaklarda ise, olumlu veya olumsuz bir etkinin olmadığı gözlenmiştir.

Sonuç: Nazal augmentasyon için kullanılan kıkırdak greftlerinin surgicell, fasya ile sarılarak yerleştirilmesinin greft yaşayabilirliğini olumsuz etkilediği, prp jel ile sarılmasının greft yaşayabilirliğine olumlu veya olumsuz herhangi bir etkisinin olmadığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Kıkırdak greft, prp jel, surgicell, fasya.

Kıvanç Ö, Yıldırım M, Arman Karakaya Y, Erdem Karahanoğlu MG, Kural E, Altaylı B. Otolog kıkırdak greftinin cerrahi prp ve fasya ile kombinasyonun histopatolojik etkileri. Pam Tıp Derg 2021;14:298-304.

Abstract

Purpose: Nasal dorsal irregularities are undesired situations in rhinoplasty. Although a wide range of treatment protocols have been described to solve this problem, gold standard treatment has not been described yet. The most preferred option for the correction of nasal dorsum irregularities are otolog cartilage grafts. Early histopathological effects of autologous cartilage graft combination with surgicell prp gel and fascia were analyzed in this experimental study.

Material and method: In this study, 10 Spraque-Dawley Albino male rats were used as subjects. Cartilage grafts were harvested from both ears and placed in four pouches formed under the superficial fascia on the back. In control group, cartilage placed alone and in treatment groups; before placing, cartilages wrapped with surgicell, prp (platelet rich plasma) gel and fascia. At 10th day, biopsies were taken from all cartilages to do the histopathological examination. All rats were sacrificed.

Results: As a result of histopathological examination; It was observed that the viability of cartilage wrapped with surgicell and fascia was negatively affected, whereas cartilage wrapped with prp gel did not have a positive or negative effect.

Conclusion: Wrapping the cartilage grafts with surgicell and fascia have negatively effect on graft viability whereas wrapping with prp gel hasn't any effect on graft viability in nasal dorsum augmentation.

Özgen Kıvanç, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: drözgenkıvanc@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-2515-6186) (Sorumlu Yazar)

Mirza Yıldırım, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: dr.mirzayildirim@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-1024-5170)

Yeliz Arman Karakaya, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: yelizkarakaya20@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-6669-9972)

Makbule Gülbin Erdem Karahanoğlu, Dr. Öğr. Üye. Medeniyet Üniversitesi, Siyasal Bilgiler Fakültesi, İktisat Politikası Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, e-posta: erdem.gulbin@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-7731-3991)

Erkan Kural, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ekural88@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-0376-6023)

Barış Altaylı, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: barisaltayli7@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-7080-8222)

Key words: Cartilage graft, prp gel, surgicell, fascia.

Kıvanc O, Yildirim M, Arman Karakaya Y, Erdem Karahanoglu MG, Kural E, Altayli B. Histopathological effects of autologous cartilage graft combination with surgical prp and fascia. Pam Med J 2021;14:298-304.

Giriş

Rinoplasti sonrası gelişen nazal dorsum düzensizlikleri, başta hastalar olmak üzere cerrahlar tarafından da istenmeyen bir durumdur. Söz konusu sorunların çözümü amacıyla birçok tedavi edici protokol tanımlanmış olmasına karşın, henüz altın standart olacak bir protokol tanımlanamamıştır. Rinoplasti komplikasyonları arasında nazal dorsumda çökme, nazal dorsal düzensilikler ve asimetriler yer almaktadır. Başta nazal dorsal augmentasyon olmak üzere, nazal dorsal düzensizliklerin giderilmesi için; sentetik greftler, otojenik kemik greftleri, otojenik kıkırdak greftleri kullanılmıştır. Günümüzde; ekspoze olma olasılığının yüksek olması nedeniyle sentetik greftlerden; yüksek rezorpsiyon yüzdeleri nedeniyle de otojenik kemik greftlerinin kullanılmasından vazgeçilmiştir. Şuan için nazal dorsal defektler için ilk seçenek otolog kıkırdak greftleridir [1].

Otolog kıkırdak greftinin nazal dorsuma yerleştirilmesini kolaylaştırmak, yerleştirildikten sonra mobilizasyonunu önlemek ve yaşayabilirliğini artırmak için bazı destekleyici yöntemlere ve preparatlara ihtiyaç duyulmuştur. Erol [2] yaptığı çalışmada, doğranmış kıkırdak parçalarının surgicelle sarılarak dorsal augmentasyonu sağlayan Turkish Delight yöntemini tanımlamıştır.

Guerrerosantos ve ark. [3] kıkırdakları temporal fasyaya sararak cerrahi bir yöntem uygulamıştır. Daniel ve ark. [4], yaptıkları çalışmada, doğranmış kıkırdak parçalarını temporal fasyaya sararak kıkırdak yaşayabilirliğinin artırıldığını ve 9 aydan uzun bir süre stabil kalabileceğini göstermiştir. Çerkeş ve Başaran [5], 109 vakayı kapsayan rinoplasti serisinde, rectus fasyası ile sarılan greftlerde majör bir rezorpsiyon gelişmediği ortaya koymuştur.

Dorsal düzensizliklerin ve augmentasyonun tedavisinde kullanılan diğer bir yöntem ise, parçalanmış kıkırdakların prp (trombositten zengin plazma) jele sarılarak nazal dorsuma konulması yöntemidir. Bilindiği üzere; prp uygulamaları umut verici olmakla birlikte, trombosit açısından zengin plazma gibi ek biyolojik faktörlerin üstün onarım ve iyileşme performansı gösterip gösteremeyeceği henüz kesinlik kazanmamıştır [6]. Prp, hasta kanının santrifüj edilmesi yoluyla kolaylıkla elde edilmektedir. Elde edilen prp'ye trombosit aktivatörü konup tekrar santrifüj edilerek jel formu elde edilir ve aktivasyon sırasında bir dizi büyüme faktörleri ve sitokinleri salgılayan, yüksek konsantrasyonda trombosit içeren bir otolog preparat hazırlanır. Doğranmış kıkırdak parçaları bu jele sarılarak dorsal defektlerin düzeltilmesi yapılırken; biyolojik olarak aktive olmuş trombositlerden salgılanan sitokinler ve büyüme faktörleri ile kondrositlerin rezorpsiyonunun engellenmesi ve hücre dışı matriks üretiminin artırılması hedeflenmektedir [7-9]. Diğer yandan prp, iyileşme sürecini engelleyen bir sitokin olan interlökin 1'in salınımı üzerinde baskılayıcı etki etkiye sahiptir [10].

Bu deneysel çalışmada sıçanlardan alınan kıkırdak greftlerinin; sık uygulanan destekleyici metodlarının erken dönem olası histopatolojik etkileri araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem

Çalışmada, Pamukkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan izin alınarak, PAÜTF Hayvan Araştırma Laboratuvarında yetiştirilen, 10 adet, 8 haftalık, ortalama ağırlıkları 250 gr olan Spraque-Dawley Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar, standart kemirgen yemi (Hasyem Ltd. Isparta, Türkiye Diet) ile beslendi, ışıklandırma sistemi kontrol edilen bir ortamda (Oda ısısı 22±2 derece, 12 saat aydınlık,12 saat karanlık, %30-70 nem oranında) tutuldu. Çalışmaya başlamadan önce, sıçanların çalışma ortamına oryantasyonu sağlandı. Çalışmanın deneysel aşamaları, 06.05.2018 tarihli deney hayvanları kullanım sertifikasına sahip olan, Ö. Kıvanç tarafından, laboratuvar hayvanları bakım ve kullanım kılavuzu prensipleri doğrultusunda gereken hassasiyet gösterilerek yapıldı.

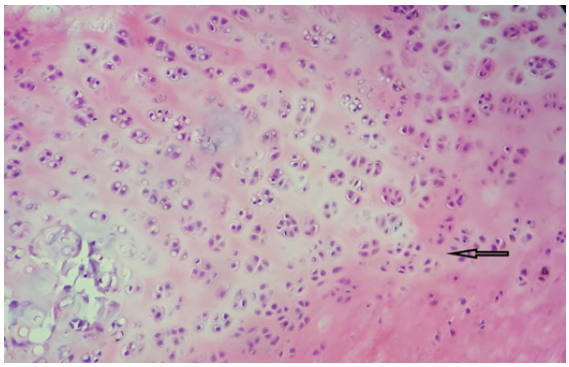
Çalışmada; intraperitoneal ketamin ve ksilazin ile yeterli anestezi sonrası, sıçanlar

önce supin pozisyona alınıp 4 ektremitesinden flasterle tespit edildi ve karın bölgesi ameliyat öncesi povidon iyodin ile temizlendi. Karın bölgesinden yapılan insizyon ile rektus kas fasyası alındı ve cilt kapatıldı. Kuyruktan 1 cc kan alınarak %3 asit-sitrat ile antikoagule edildikten sonra, +4 derecede 2000 rölatif santrifüj kuvvetinde, 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen prp içine, trombositlerden büyüme faktörü ve sitokin salınımını artırmak içi, trombosit aktivatörü olarak 50U/1ml trombin eklendi ve 1500 rölatif santrifüj kuvvetinde, 5 dakika santrifüj işleminden geçirilerek, PRP jele dönüştürüldü [11, 12]. Ardından sıçanlar pron pozisyonuna alındı, flaster tespitinden sonra her iki kulak ve sırt bölgesi povidon iyodin ile temizlendi. Sıçanların sırt kısmında yan yana dört adet insizyon yapılarak, cilt altı yumuşak doku içinde kıkırdak greftleri için dört adet alıcı saha oluşturuldu. Sıçanların her iki kulağından alınan kıkırdaklar dört eşit parçaya bölünerek blok halinde, birinci parça prp jele sarıldı, ikinci parça rektus fasyasına sarıldı, üçüncü parça etken maddesi sodyum karboksi metil selüloz olan surgicell ile sarıldı, dördüncü parça ise herhangi bir işlem yapılmadan yanlızca kıkırdak doku içerecek şekilde mevcut insizyonlardan sıçan sırtındaki cilt altı dokuya yerleştirildi. 10 gün sonra kıkırdak greftlerden biyopsiler yapıldı, histopatolojik inceleme için ayrı ayrı kaplardaki %10'luk formolin solüsyonuna konularak patoloji labaratuvarına gönderildi. Daha sonra sıçanlar sakrifiye edildi.

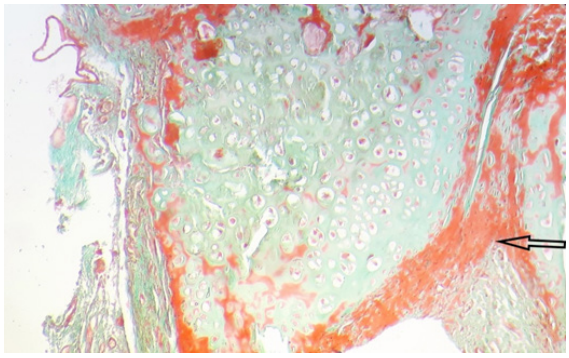
Histopatolojik inceleme için, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı'na Surgicell, PRP, fasia ve kontrol grubu şeklinde gönderilen kondroid dokular, öncelikle, %10'luk formolin solüsyonunda 24 saat fikse edildi. Parafine gömülü bloklardan 5 mikronluk kesitler alındı. Kondroid doku viabilitesi için hemotoksilen eozin ile boyanarak, matriks kollojen içeriği tespit etmek üzere, Masson's Trichrome Histokimyasal boyama kullanıldı. Histopatolojik değerlendirmede, viabilite için matriks metaplazisi, lakünlerde bazofili ve kondrositlerde nükleusların durumu değerlendirimiştir. Her spesmen için viabilite total dokunun yüzdesine göre verilmiştir. Kalsifikasyon, yağ doku, enflamasyon, bazofili ve fibrozis bulguları semikantitatif olarak değerlendirilmiş ve bu değerlerin dokuda bulunma oranı %0 (yok) 0,%1-25 (hafif) 1+, %26-75 (orta) 2+, ve %76-100 (şiddetli) 3 olarak skorlanmıştır [13, 14].

Bulgular

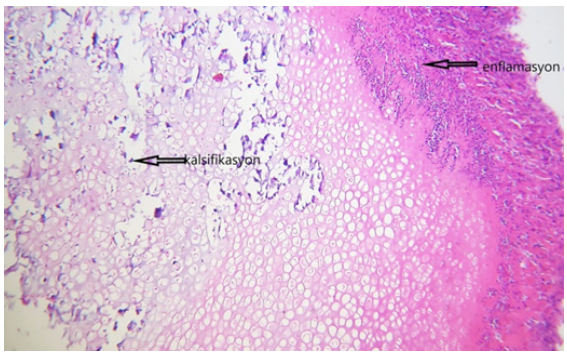
Histopatolojik incelemede kontrol grubunda nükleusları belirgin viabl kondroid doku izlenirken (Resim 1), PRP jel, surgicell ve fasya uygulanan gruplarda kondroid doku çevresinde fibrozis, enflamasyon, nükleuslarda kayıp ve bazofilinin azalması şeklinde kondroid doku kayıpları da izlenmiştir. Ayrıca surgicel grubunda kalsifikasyon daha fazla görülmüştür (Resim 2, 3, 4).



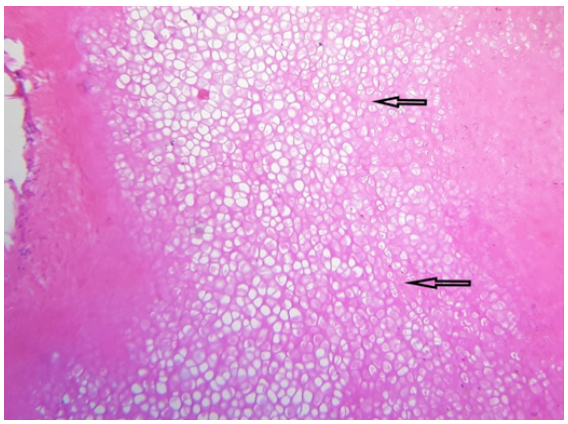
Resim 1. Nükleusu belirgin ve bazofili gösteren viabl kondroid doku, H-E,x200



Resim 2. Kondroid doku çevresi fibrozis, histokimya, MTK, x100



Resim 3. Kondroid dokuyu infiltre eden enflamatuar hücreler ve kalsifikasyon alanı, H-E,x100



Resim 4. Nükleuslarını kaybetmiş ve bazofilisi azalmış non-viabl kondroid doku, H-E, x200

İstatistiksel analiz için, tedavi grubu olarak PRP jel, surgicell ve fasya uygulanmıştır. Deney gurubu kontrol grubuyla karşılaştırılarak, aşağıda yer alan 5 değişken üzerinde anlamlı bir etki görülüp görülmediği analiz edilmiştir. Puanlama düzeyi 0 ila 3 arasında olup, istatistiki özetler, tablo değerleri olarak Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. İstatistiki özet tablosu

Değişkenler	Ortalama	Std. Sapma	Min	Ma
Viabilite	1,6	0,810	0	3
Kalsifikasyon	0,375	0,838	0	3
Yağlı doku	1,575	1,259	0	3
Inflamasyon	2	0,877	0	3
Bazofili	1,425	0,903	0	3
Fibrosis	2,025	0,862	1	3

Çok değişkenli varyans analizi (manova) ile yapılmıştır. Bu analizde birden fazla bağımlı değişken üzerinden gruplar arası anlamlı bir farklılık olup olmadığını incelenmektedir. Manova'da karşılaştırma, vektorel olarak grup ortalamalarına dayanmaktadır. Wilks' Lambda, Hotelling-Lawley trace, Roy's greatest root ve Pillai's trace gibi çeşitli anlamlılık test istatistikleri içermektedir. Manova'nın serbestlik derecesi (dof) 1'den büyük olduğunda tüm test istatistiklerinin benzer sonuçları vermesini beklenir. Ayrıca, dof 1'den büyük olduğunda, Wilks' Lampda, Hotelling-Lawley trace ve Roy' s greatest root, Pillai' s trace test istatistiğinden daha güçlü hale gelir. Anova' ya benzer şekilde, Manova'nın temel hipotezi, tedavi etkilerinin sıfır olmasına dayanır, bu da tüm grupların ortalamaları arasında fark olmadığını belirtmeye eşdeğerdir. Diğer yandan, alternatif hipotez ise, ortalamalardan en az birinin farklı olduğunu belirtir. Bu çalışmada, Tablo 2'de verildiği üzere, Wilks'in Lambda, Hotelling-Lawley trace Pillai's trace testleri benzer çıktılar verip birden fazla bağımlı değişken üzerinden gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucunu verirken, Roy's greatest root bunun tam tersini vermiştir. Bu nedenle, Wilcoxon işaretli sıra test (Wilcoxon signed-rank test) istatistiklerini kullanarak hem kontrol, hem de tedavi grupları ayrı ayrı analiz edilmektedir. Bu testte, tedavi öncesi ve sonrası herhangi bir farkın olup olmadığının tespiti amaçlanmıştır. Sıfır hipotezi, tedavi öncesi ve sonrası fark olmadığı varsayımına dayanmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Manova tablosu

MANOVA

Sabit	Değer	Hypot. DoF	Den DoF	F Değeri	Pr > F
Wilks' lambda	0,1064	6	29	40,6084	0
Pillai's trace	0,8936	6	29	40,6084	0
Hotelling-Lawley trace	8,4017	6	29	40,6084	0
Roy's greatest root	8,4017	6	29	40,6084	0

Değişkenler	Değer	Hypot DoF	Den DoF	F Değeri	Pr > F
Wilks' lambda	0,2635	30	118	1,5568	0,0498
Pillai's trace	1,0433	30	165	1,4502	0,0748
Hotelling-Lawley trace	1,7629	30	66,9	1,6355	0,0487
Roy's greatest root	0,9226	6	33	5,0743	0,0009

Belirtilen Wilcoxon test sonuçlarına göre, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, Surgicell, prp jel ve fasya dahil tüm tedavilerin, istatistiksel olarak viabilite üzerinde anlamlı bir etki yapmadığı gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, gerek prp jelinin gerekse fasyanın kalsifikasyon üzerinde anlamlı bir etki yapmadığı gözlenmiştir. Ancak, Surgicell, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kalsifikasyon üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etki yaptığı görülmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Wilcoxon test istatistikleri

	Wilcoxon T-İstatistikleri					
	Viabilite	**Kalsifikasyon**	**Yağ dokusu**	**Inflamasyon**	**Bazofili**	**Fibrosis**
Surgicell	16,00	0,00	10,00	6,00	13,00	3,50
PRP Jel	12,00	0,00	7,50	12,00	12,00	4,00
Fasya	10,50	0,00	8,50	9,00	13,50	0,00
	Wilcoxon *P*-Değerleri					
	Viabilite	**Kalsifikasyon**	**Yağ dokusu**	**Inflamasyon**	**Bazofili**	**Fibrosis**
Surgicell	0,77	0,04	0,92	0,09	0,47	0,01
PRP Gel	0,37	0,18	0,54	0,73	0,37	0,33
Fasya	0,14	0,32	0,35	0,74	0,27	0,01

Tartışma

Bu deneysel çalışmada, burun sırtı düzensizlikleri konusunda daha önce üzerinde otolog kıkırdak grefti uygulamalarıyla birçok çalışmada kullanılan modeller referans alınarak, kıkırdak greftlerinin, prp jel, surgicell ve fasya ile sarıldığında erken dönem olası histopatolojik etkilerinin karşılaştırmalı analizi hedeflenmiştir. Çalışmada kullanılan deneysel modellemede, istatiksiksel analiz sonuçları ve histopatolojik bulgular ile otolog kıkırdak greftiyle kombine

edilen fasya ve prp jel uygulamasının erken dönem yara iğleşmesine olumlu veya olumsuz herhangi bir etkisinin olmadığı, Surgicell uygulamasının ise erken dönemde kalsifikasyon ve fibrozisi artırarak yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği gözlemlenmiştir**.**

Erol [2] yaptığı klinik çalışmada, nazal dorsal asimetrilerin düzeltilmesi ve nazal dorsal augmentasyonu sağlayan Turkish Delight yöntemini tanımlamıştır. Bu yöntem, rinoplasti esnasında doğranmış kıkırdaklar Surgicell'e sarılarak nazal dorsal düzensizliklerin düzeltilmesi ve nazal dorsal augmentasyonunu hedeflemektedir. Ayrıca yöntemin bir avantajınında greftin yerinden oynamasını engellediğini bildirmiştir. Bizim çalışmadan elde ettiğimiz bulgular, Surgicell yoluyla otolog kıkırdak greft uygulamasında, Surgicell'in fibrozisi ve kalsifikasyonu erken dönemde artırarak, yara iyileşmesi üzerinde olumsuz etki yaptığı histopatolojik olarak görülmüştür. Bu bulgunun da uzun dönemde greftin yaşayabilirliği üzerine olumsuz bir etkisi olabileceği kanaatine varılmıştır.

Diğer yandan, Guerrerosantos ve ark. [3] tarafından 2006 yılında kıkırdakları temporal fasyaya sararak kullandığı, Daniel ve ark.'nın [4] histolojik olarak fasyayla sarılan doğranmış kıkırdakların dokuz aydan daha uzun bir sürede stabil kaldığını gösteren çalışmalar ile, Çerkeş ve Başaran [5] tarafından yapılan rinoplasti serisinde rectus fasyası ile sarılan greftlerde majör bir rezorpsiyon olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda, fasya ile otolog kıkırdak grefti kombinasyonunun, istatistiksel olarak erken dönemde yara iyileşmesini negatif etkileyen parametreler üzerine herhangi bir etkisinin bulunmadığı tespit edilmiştir.

Sık kullanılan diğer tekniklerden, kıkırdağın prp jel formu ile birleştirilerek yapılan uygulama, umut verici olmakla birlikte, trombosit yönünden zengin plazma (prp) gibi ek biyolojik faktörlerin üstün bir onarım ve iyileşme performansı sunacağı konusunda bir uzlaşı yoktur [6]. Bu bilgiler ışığında çalışmada yer alan veriler, prp jel uygulamasında inflamasyonu destekleyen herhangi negatif bir parametre görülmediğinden, prp jel kombinasyonun olumsuz bir etkisi olmasa da, erken dönemde ek bir fayda sağlamadığı çalışmamızda histopatolojik olarak verifiye edilmiştir.

Sonuç olarak, deneysel hayvan modeli üzerinden yapılan bu çalışmada, Surgicell kullanımının kıkırdağın insert edildiği alanda enflamasyona katkıda bulunarak yara iyileşmesini bozduğu, diğer kombinasyon metodlarının ise ek bir fayda sağlamadığı sonucuna varılmıştır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Trivisonno A, Cohen SR, Magalon G, et al. Fluid cartilage as new autologous biomaterial in the treatment of minor nose defects: clinical and microscopic difference amongst diced, crushed, and fluid cartilage. Materials 2019;12:10632. https://doi/10.3390/ma12071062
2. Erol OO. The Turkish delight: a pliable graft for rhinoplasty. Plast Reconstr Surg 2000;105:2229-2241. https://doi.org/10.1097/00006534-200005000-00051
3. Guerrerosantos J, Trabanino C, Guerrerosantos F. Multifragmented cartilage wrapped with fascia in augmentation rhinoplasty. Plast Reconstr Surg 2006;117:804-812. https://doi.org/10.1097/01.prs.0000200068.73092.5d
4. Calvert JW, Brenner K, DaCosta Iyer M, Evans GR, Daniel RK. Histological analysis of human diced cartilage grafts. Plast Reconstr Surg 2006;118:230-236. https://doi.org/10.1097/01.prs.0000220463.73865.78
5. Cerkes N, Basaran K. Diced cartilage grafts wrapped in rectus abdominis fascia for nasal dorsum augmentation. Plast Reconstr Surg 2016;137:43-51. https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001876
6. Sermer C, Devitt B, Chahal J, Kandel R, Theodoropoulos J. The addition of platelet-rich plasma to scaffolds used for cartilage repair: a review of human and animal studies. Arthroscopy 2015;31:1607-1625. https://doi.org/10.1016/j.arthro.2015.01.027
7. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. Thromb Haemost 2004;91:4-15. https://doi.org/10.1160/TH03-07-0440
8. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. Plast Reconstr Surg 2004;114:1502-1508. https://doi.org/10.1097/01.prs.0000138251.07040.51
9. Bullocks JM, Echo A, Guerra G, Stal S, Yuksel E. A novel autologous scaffold for diced-cartilage grafts in dorsal augmentation rhinoplasty. Aesth Plast Surg 2011;35:569-579. https://doi.org/10.1007/s00266-011-9725-9

10. Fortier LA, McCarrel TM, Sundman EA, et al. Biologic therapy for joint disease platelet-rich plasma, interleukin-1 receptor antagonist protein/autologous condition serum, and bone marrow aspirate AAEP PROCEEDINGS 2011;57:115-117. Available at: https://www.researchgate.net/publication/285767892. Accessed January 2011
11. Liu Z, Yuan X, Fernandes G, et al. The combination of nano-calcium sulfate/ platelet rich plasma gel scaffold with BMP2 gene-modified mesenchymal stem cells promotes bone regeneration in rat criticalsized calvarial defects. Stem Cell Research Therapy 2017;8:122. https://doi.org/10.1186/s13287-017-0574-6
12. Sun Y, Feng Y, Zhang CQ, Chen SB, Cheng XG. The regenerative effect of platelet-rich plasma on healing in large osteochondral defects International Orthopaedics 2010;34:589-597. https://doi.org/10.1007/s00264-009-0793-2
13. Topkara A, Özkan A, Özcan RH, Öksüz M, Akbulut M. Effect of concentrated growth factor on survival of diced cartilage graft Aesthetic Surg J 2016;36:1176-1187. https://doi.org/10.1093/asj/sjw137
14. Hizal E, Buyuklu F, Özer Ö, Çakmak O. Effects of different levels of crushing on the viability of rabbit costal and nasal septal cartilages. Plastic and Reconstructive Surgery 2011;128:1045-1051. https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31822b6651

Etik kurul onayı: Pamukkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 19/06/2020 tarih ve 36504 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

Yazarların makaleye katkıları

Makalenin deneysel çalışması hayvan laboratuarında Ö.K. tarafından yapılmıştır. Literatür taraması, makalenin tartışılıp hipotezin geliştirilmesi ve Ö.K., M.Y., E.K. ve B.A. tarafından yapılmıştır. Makalenin histopatolojik incelemesi Y.A.K. tarafından yapılmıştır. Makalenin istatistiksel analizi M.G.E.K. tarafından yapılmıştır. Makalenin yazılması tüm yazarlar tarafından birlikte yapılmış ve tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Araştırma Makalesi *Research Article*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.789332

Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının dört yıllık direnç profili

The profile of Pseudomonas aeruginosa strains isolated from in intensive care units over a four-year span

Nihan Çeken, Hülya Duran, Bülent Atik

Gönderilme tarihi:02.09.2020 Kabul tarihi:21.10.2020

Öz

Amaç: *Pseudomonas aeruginosa* özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ), yatan hastalarda enfeksiyonlara neden olan fırsatçı bir patojendir. Son yıllarda artan antibiyotik direnci *P.aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisini zorlaştırmaktadır. Bu çalışmanın amacı yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç oranlarını saptamaktır.

Gereç ve yöntem: Dört yıllık bir süre zarfında yoğun bakım ünitelerinden mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen *P.aeruginosa* suşları çalışmaya dahil edilmiştir. Bakteri tanımlaması ve antibiyotik duyarlılık testleri konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistemler kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Toplam 688 *P.aeruginosa* suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Suşların izole edildiği örnekler arasında endotrakeal aspirat örnekleri ilk sırada (%53,3), idrar örnekleri ikinci sırada (%27) saptanmıştır. İzole edilen *P.aeruginosa* suşlarının en dirençli olduğu antibiyotik siprofloksasin (%34,7) olarak bulunmuştur. Seftazidime %29,4, sefepime %28,1, karbapenemlere %27,3, piperasilin-tazobaktama %24,6, gentamisine %19,3, amikasine %7,9 oranında direnç tespit edilmiştir. Ayrıca, direnç oranlarının yıllar içinde değiştiği gözlenmiştir.

Sonuç: *P.aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal ajanlara direnç oranları hastaneler arasında farklılık göstermektedir. Bu nedenle her hastane belirli aralıklarla kendi antibiyotik direnç profilini gözden geçirmeli ve ampirik tedavi seçeneklerini belirlemelidir.

Anahtar kelimeler: Yoğun bakım üniteleri, *Pseudomonas aeruginosa*, antibiyotik direnci.

Çeken N, Duran H, Atik B. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının dört yıllık direnç profili. Pam Tıp Derg 2021;14:306-311.

Abstract

Purpose: *Pseudomonas aeruginosa* is an opportunistic pathogen that causes infections, especially in patients hospitalized in intensive care units (ICUs). Increased antibiotic resistance in recent years makes it difficult to treat *P.aeruginosa* infections. The aim of this study is determine antibiotic resistance rates in *P.aeruginosa* strains isolated from ICU.

Materials and methods: *P.aeruginosa* strains isolated from various samples sent from ICUs to microbiology laboratory in a four year span, were included in the study. Bacterial identification and antibiotic susceptibility tests were performed using conventional methods and automated systems.

Results: A total of 688 *P.aeruginosa* strains were included in the study. Among the samples in which strains were isolated, endotracheal aspirate samples (53.3%) outnumbered and urine samples (27%). *P.aeruginosa* strains showed the highest resistance to ciprofloxacin (34.7%). Ceftazidime 29.4%, cefepime (28.1%), carbapenems (27.3%), piperacillin-tazobactam (24.6%), gentamicin (19.3%), and amikacin (7.9%) resistance was also detected. The resistance rates have changed over the years.

Conclusion: As a result, the resistance rates of *P.aeruginosa* strains to antimicrobial agents vary between hospitals. For this reason, each hospital should periodically review its own antibiotic resistance profile and determine empirical treatment options.

Key words: Intensive care units, *Pseudomonas aeruginosa*, drug resistance.

Ceken N, Duran H, Atik B. The profile of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from in intensive care units over a four-year span. Pam Med J 2021;14:306-311.

Nihan Çeken, Mikrobiyoloji Uzmanı, Balıkesir Devlet Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Balıkesir, Türkiye, e-posta: nihanceken@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-1877-7320)

Hülya Duran, Uzm. Dr. Balıkesir Devlet Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Balıkesir, Türkiye, e-posta: hulyaduran61@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-4838-0730)

Bülent Atik, Dr. Öğr. Üye. Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye, e-posta: bulent_atik@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-6876-2963) (Sorumlu Yazar)

Giriş

Pseudomonas aeruginosa, sağlıklı bireylerin normal florasında bulunan Gram negatif fırsatçı bir patojendir [1, 2]. Yumuşak doku enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, solunum yolu enfeksiyonu ve bakteriyemi gibi geniş bir yelpazede, hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonlara neden olmaktadır [3, 4]. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yoğun ilaç tedavisi alan, birçok invaziv girişim yapılan ve konak savunması bozulan hastaların takip edildiği, dirençli patojenler nedeniyle geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanıldığı bir birimdir [5]. *P.aeruginosa*, YBÜ gibi riskli birimlerde ciddi fırsatçı enfeksiyonlara yol açmakta, morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır [6]. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü *P.aeruginosa*'yı hastane enfeksiyonlarında ve salgınlarda öncelikli altı mikroorganizmadan biri olarak değerlendirmektedir [7].

P.aeruginosa; antistafilokokal penisilinler, amoksisilin-klavulanat, ampisilin-sulbaktam, birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler, sefotaksim, seftriakson gibi bazı üçüncü kuşak sefalosporinler ve trimetoprim-sülfametoksazol da dahil tedavide sık kullanılan birçok antimikrobiyale karşı doğal dirençlidir [8]. Ayrıca çeşitli mekanizmalarla, çoklu antibiyotik direnci gösterebilmesi ve kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı hızlı direnç geliştirebilmesi meydana getirdiği enfeksiyonların tedavisinde zorluk oluşturmaktadır [9].

Bu çalışmada, YBÜ'nde yatan hastalara ait örneklerden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının saptanması ve dört yıllık süredeki değişiminin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan yerel etik kurul onayı alınan çalışmada, 01 Ocak 2016-31 Aralık 2019 tarihleri arasında hastanemiz erişkin YBÜ'lerinde (birinci, ikinci ve üçüncü basamak) yatan hastalara ait klinik örnekler retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalara ait endotrakeal aspirat (ETA), kan, idrar, yara, balgam ve kateter ucu örnekleri değerlendirilmiş ve *P.aeruginosa* üremesi saptanan örnekler çalışmaya dahil edilmiştir. Kan kültürü örnekleri BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) (Ocak 2016-Ağustos 2018) ve Render-BC128 (Çin) (Eylül 2018-Aralık 2019) otomatize kan kültür sisteminde takip edilmiştir. Tüm örnekler kanlı agar ve eozin metilen mavisi (EMB) agara ekim yapılarak 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. İzole edilen suşlar konvansiyonel yöntemler (koloni morfolojisi, gram boyama, oksidaz testi, karbonhidrat kullanımı) ve BD Phoenix 100 otomatize tanımlama sistemi (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) ile tanımlanmıştır. İzolatların in-*vitro* antibiyotik duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [10] kriterleri temel alınarak Phoenix TM 100 otomatize identifikasyon sistemi (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) kullanılarak tespit edilmiştir. Aynı hastaya ait aynı klinik örnekte üreyen ilk izolat çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular

YBÜ'lerinden dört yıllık sürede gönderilen 6035 sayıda örnekten 688'inde (%11,4) P.aeruginosa üremesi olmuştur. Ayrıca Gram-negatif bakteriler içinde Enterobacteriacea (%32) türlerinden sonra en sık P.aeruginosa'nın ürediği görülmüştür. Suşların izole edildiği örnekler arasında ETA örnekleri ilk sırada (%53,3), idrar örnekleri ikinci sırada (%27) saptanmıştır (Tablo 1).

Laboratuvarımıza YBÜ'lerinden dört yıllık süreçte gönderilen tüm ETA örneklerinin %23,3'ünde, yara örneklerinin %17,3'ünde, balgam örneklerinin %16,3'ünde, kateter ucu örneklerinin %10,7'sinde, idrar örneklerinin %10'unda ve kan örneklerinin %2,7'sinde *P.aeruginosa* ürediği görülmüştür.

İzolatların en dirençli olduğu antibiyotik siprofloksasin (%34,7) olarak saptanmıştır (Tablo 2). Siprofloksasini sırasıyla %29,4 ve %28,1 direnç oranlarıyla seftazidim ve sefepimin takip ettiği görülmüştür. Yıllara göre direnç oranlarına bakıldığında en yüksek direnç sadece 2016 yılında sefalosporinlere karşı saptanırken diğer yıllarda siprofloksasine karşı olduğu bulunmuştur (Şekil 1). Tüm izolatların en duyarlı olduğu antibiyotik her yıl için amikasin olarak tespit edilmiştir.

Tablo 1. *P.aeruginosa* suşlarının izole edildiği örneklerin yıllara göre dağılımı

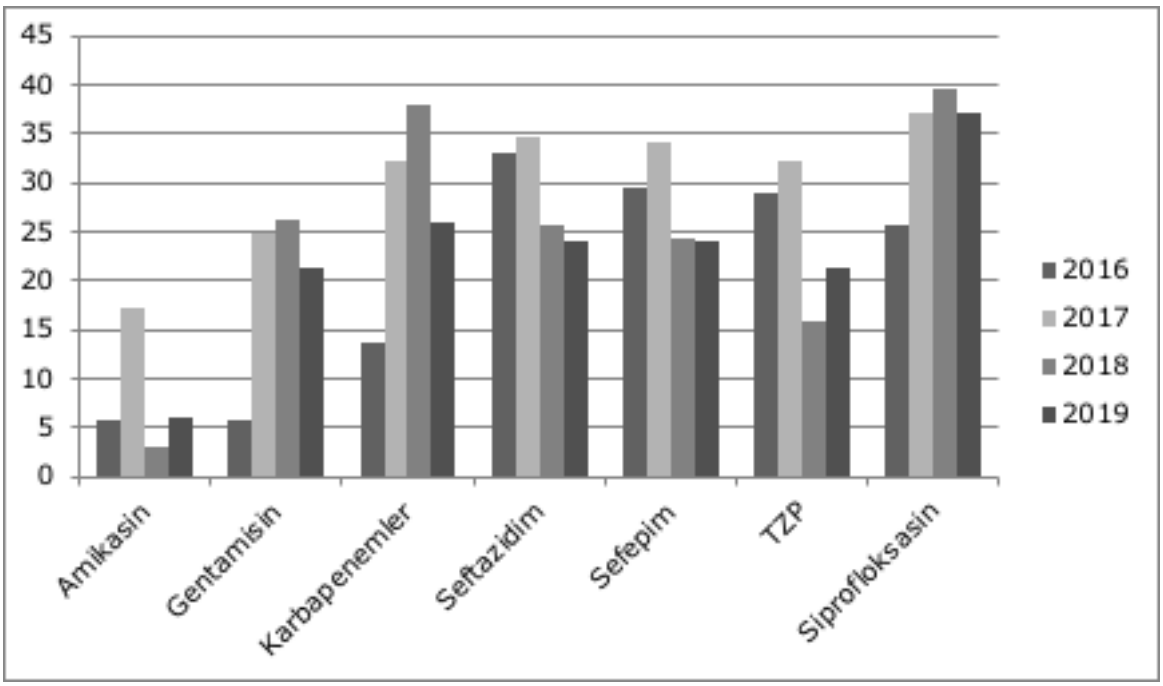
Örnek	2016 n=176	2017 n=170	2018 n=172	2019 n=170	Toplam n=688 (%)
ETA	92	101	93	81	**367 (53,3)**
İdrar	38	39	50	59	**186 (27)**
Kan	24	18	10	4	**56 (8,1)**
Yara	14	8	8	15	**45 (6,5)**
Balgam	7	2	9	10	**28 (4,1)**
Kateter ucu	1	2	2	1	**6 (1)**

ETA: Endotrakeal aspira

Tablo 2. İzole edilen *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç oranları (%)

Antibiyotik	2016 n=176	2017 n=170	2018 n=172	2019 n=170	Toplam %
Amikasin	5,7	17,1	2,9	5,9	**7,9**
Gentamisin	5,7	24,7	26,2	21,2	**19,3**
Karbapenemler	13,6	32,3	37,8	25,9	**27,3**
Seftazidim	33	34,7	25,6	24,1	**29,4**
Sefepim	29,6	34,1	24,4	24,1	**28,1**
TZP*	29	32,3	15,7	21,2	**24,6**
Siprofloksasin	25,6	37,1	39,5	37,1	**34,7**

**Piperasilin-tazobaktam*



Şekil 1. İzole edilen *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç oranlarının yıllara göre değişimi (%)
TZP: Piperasilin-tazobaktam

Tartışma

P.aeruginosa, dünya genelinde hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olan önemli bir patojendir ve bu enfeksiyonların %10-15'inden sorumludur [3, 11]. Çalışmamızda YBÜ'lerinden gelen örneklerde, Gram-negatif bakteriler içinde Enterobacteriacea türlerinden sonra en sık *P.aeruginosa*'nın ürediği (%11,4) görülmüştür. Bu oran merkezimizde *P.aeruginosa*'nın etken olarak her zaman akılda tutulması gereken önemli bir patojen olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda izole edilen suşlar en sık ETA örneklerinde, ikinci sıklıkta idrar örneklerinde tespit edilmiş ve her yıl bu şekilde olduğu görülmüştür. Sadece YBÜ hastalarını içeren çalışmalarda *P.aeruginosa* en sık solunum örneklerinden izole edilirken ayaktan veya yatan hastaları değerlendiren çalışmalarda idrar örneklerinden daha sıklıkla izole edildiği bildirilmektedir [1, 6, 8, 12]. Tartar ve ark. [5] ETA örneklerini değerlendirdikleri çalışmada çalışmamıza benzer şekilde gönderilen örneklerin %20,5'inde *P.aeruginosa*'nın ürediğini saptamışlardır. *P.aeruginosa* yara yeri enfeksiyonlarında da önemli bir etken olarak tanımlanmaktadır [6] ve çalışmamızda gönderilen yara örneklerinin %17,3'ünde ürediği görülmüştür. Çalışmamızda değerlendirilen örnekler içinde en az oranda kan örneklerinde *P.aeruginosa* üremiştir. Benzer şekilde, Şirin ve ark. [13] YBÜ'de yatan hastalara ait kan kültürlerini değerlendirdikleri çalışmalarında kültürlerin %4,8'inde *P.aeruginosa* ürediğini tespit etmişlerdir.

P.aeruginosa'ya bağlı enfeksiyonların tedavisinde genellikle karbapenemler gibi geniş spektrumlu antibiyotikler, bazı sefalosporinler ve antipsödomonal penisilinler kullanılmaktadır [4]. Karbapenemlerin hastanede yatan hastalarda sık tercih edilmeleri beraberinde direnç problemini de gündeme getirmiştir [8]. Akel ve ark. [14] imipeneme %43,4, meropeneme %28,9 oranında direnç tespit etmişlerdir. Barış ve ark. [15] ise çocuk ve yetişkin YBÜ'de yatan hastalara ait izolatlarda imipeneme %35, meropeneme %36 oranında direnç saptamışlardır. Çalışmamızda bu oran karbapenemlere (imipenem, meropenem) %27,3 olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalara kıyasla hastanemizde *P.aeruginosa* suşlarında karbapenem direncinin henüz korkulacak boyutlara ulaşmadığını söyleyebiliriz; fakat 2016 yılında %13,6 olan direncin 2018 yılında %40'a yaklaşması karbapenemleri dikkatli kullanmadığımız takdirde ciddi direnç sorunuyla karşılaşacağımızı düşündürmektedir.

Tümtürk ve ark., [16] 2014-2017 yılları arasında hastane enfeksiyonlarından izole ettikleri *P.aeruginosa* suşlarında karbapenem direncini yıllara göre sırasıyla %26,3, %40,7, %58,3 ve %38,4 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda da karbapenem direncinin 2017 ve 2018 yıllarında arttığı fakat 2019'da tekrar azaldığı görülmüştür. İki çalışmaya da bakıldığında direncin yıllar içinde her zaman artış göstermeyip artma-azalma şeklinde dalgalanma gösterebileceği, bu nedenle direnç oranlarının düzenli olarak takip edilip raporlanması gerektiği görülmektedir.

Piperasilin-tazobaktam (TZP), geniş spektrumlu bir antipsödomonal penisilindir ve *P.aeruginosa* enfeksiyonlarında gerek profilakside gerekse tedavide çok sık tercih edilmektedir [17, 18]. TZP'a karşı direncin çalışmamızın ilk iki yılında arttığı (%29, %32,3), 2018'de %15,7'ye düştüğü, 2019'da (%21,2) tekrar artışa geçtiği, yine de 2016 ve 2017 yılında saptanan dirençten daha düşük olduğu görülmüştür. Uğur ve ark., [19] YBÜ'den gönderilen örneklerden izole ettikleri *P.aeruginosa* suşlarında TZP'a karşı 2015'te %19, 2016'da %42, 2017'de %83 ve toplamda %53 oranında direnç tespit etmişlerdir. Bu çalışma bizim çalışmamızla hemen hemen aynı zamanda yapılmış olmasına rağmen direnç oranları bizim saptadığımız oranlara göre oldukça yüksektir. Uygunsuz antibiyotik kullanımının direnci tetikleyen önemli bir faktör olduğu düşünüldüğünde [20] hastanemizde TZP'ın son yıllarda daha akılcı kullanıldığı sonucuna varılabilir.

P.aeruginosa, seftazidim ve sefepim hariç, sefalosporin grubu antibiyotiklerin birçoğuna doğal dirençlidir. Bu iki ajan uzun yıllardır *P.aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle seftazidim ampirik tedavide çokça tercih edilen antibiyotiklerdendir [8, 21]. Çeşitli çalışmalarda *P.aeruginosa* suşlarında seftazidime %9,9-87,4, sefepime %30,2-84,9 gibi çok değişken direnç oranları bildirilmektedir [21, 22]. Demirdal ve ark. [8] 2011-2015 yılları arasında seftazidime %40,4, sefepime %27,7 oranında direnç tespit etmişlerdir. Celiloğlu ve ark. [23] ise 2012-2016

yılları arasında çocuk YBÜ hastalarından izole ettikleri *P.aeruginosa* suşlarında sefepime %65, seftazidime karşı %70 direnç saptamışlardır. Çalışmamızda sefepime %28,1, seftazidime %29,4 oranında direnç bulunmuş, 2016 ve 2017 yıllarında direncin daha yüksek olduğu, sonrasında direncin azaldığı görülmüştür (Tablo 2). Bildirilen direnç oranlarındaki bu fark, her merkezin kendi direnç verilerini oluşturması gerektiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca çalışmamızda saptadığımız direnç oranlarının son yıllarda azalıyor olması TZP gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygun şekilde kullanıldığını düşündürmektedir.

P.aeruginosa ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde, direnç gelişimini önlemek amacıyla bir antipsödomonal penisilin ile aminoglikozid veya kinolon kombinasyonu seçenek olarak önerilmektedir [24]. Çalışmamızda siprofloksasin suşların en dirençli olduğu ajan olarak saptanmış ve direncin yıllar içinde arttığı görülmüştür. Bu nedenle tek başına kullanılmasından ziyade kombine kullanılmasının daha faydalı olacağını düşünmekteyiz. Amikasin ve gentamisinin ise kendilerine en az dirence gelişmiş antibiyotikler olduğu saptanmıştır. Bu da kombine tedavi için iyi birer seçenek olabileceklerini göstermektedir.

Antibiyotiklere karşı direncin artması; tedavi başarısızlıkları, hastanede kalma süresinin uzaması ve hastane enfeksiyonlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır [25]. Hastanede kalış süresinin uzaması ise; hastanın hastane florasıyla daha yoğun temasına, daha çok invaziv girişime maruz kalmasına ve daha çok antibiyotik kullanılmasına neden olmaktadır [26]. Oluşan bu kısır döngü hem klinisyenleri hem de hastaları zorlu bir sürece sokmaktadır. Bu nedenle; her merkezin düzenli olarak kendi verilerini değerlendirmesinin, bu veriler ışığında ampirik tedaviye başlamasının ve kültür-antibiyogram sonucuyla tedaviyi revize etmesinin direnci önlemede ve bu kısır döngüyü kırmada temel basamak olacağı kanaatindeyiz.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Ruh E, Gazi U, Güvenir M, Süer K, Çakır N. Antibiotic resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and Klebsiella pneumoniae isolated from a university-affiliated hospital in North Cyprus. Turk Hij Den Biyol Derg 2016;73:333-344. https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2016.82653
2. Çeviker SA, Günal Ö, Mehel DM, Özgür A, Kılıç SS. Kulak akıntı kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. KSÜ Tıp Fak Der 2020;15:37-40. https://doi.org/10.17517/ksutfd.570602
3. Maçin S, Kıttana FNA, Yılmaz YA. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının virulans faktörlerinin incelenmesi. Cukurova Med J 2017;42:308-313. https://doi.org/10.17826/cutf.322935
4. Muhammad A, Ali I, Owais M, Khan SN, Afridi IQ, Ali N. Evaluation of antibiotics pattern of extended spectrum beta-lactamase producing multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Adv Life Sci 2020;7:146-150.
5. Sağmak Tartar A, Özer AB, Ulu R, Akbulut A. Endotrakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları: bir yıllık retrospektif analiz. Klimik Derg 2018;31:56-60. https://doi.org/10.5152/kd.2018.14
6. Ak S, Yıldız F, Gündüz A, Köroğlu M. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıklarının Vitek 2 otomatize sistemi ile değerlendirilmesi. GMJ 2016;27:62-64. https://doi.org/10.12996/gmj.2016.20
7. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. Clin Microbiol Rev 2020;33:1-49. https://doi.org/10.1128/CMR.00181-19
8. Demirdal T, Şen P, Yula E, Kaya S, Nemli SA, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen Pseudomonas *aeruginosa* suşlarının direnç profilleri: beş yıllık değerlendirme. Ortadoğu Tıp Derg 2017;9:108-112. https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.265426
9. Kılınç Ç, Ulutaş KT, Akçimen B, Çelik L, Duran N. Yoğun bakımda geniş ilaç direnci bulunan Pseudomonas *aeruginosa* pnömonisi için kolistin tedavisi: olgu sunumu. Cukurova Med J 2016;4:178-182. https://doi.org/10.17826/cutf.157495
10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 9.0. Available from: http://www.eucast.org. Accessed June 20, 2020
11. Alvarez Buylla A, Allen M, Betts D, Bennett S, Monahan I, Planche T. Multicentre study of the in *vitro* activity of ceftolozane/tazobactam and other commonly used antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients in the UK. JAC Antimicrob Resist 2020;2:1-8. https://doi.org/10.1093/jacamr/dlaa024
12. Altunay E, Kuzucu EA, Öcal DN, Erdem G. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antimikrobiyal direnci. Anadolu Güncel Tıp Derg 2019;1:63-67.
13. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, ve ark. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. Turk Hij Den Biyol Derg 2017;74:269-278. https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2017.94899

1. Akel NU, Tekintaş Y, Yılmaz FF, ve ark. Klinik *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının virülans özellikleri ve epidemiyolojik ilişkisi. Turk Hij Den Biyol Derg 2019;76:395-404. https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2019.68235
2. Barış A, Bulut ME, Öncül A, Bayraktar B. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara ait klinik izolatların tür dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. J Turk Soc Intensive Care 2017;15:21-27. https://doi.org/10.4274/tybdd.55707
3. Tümtürk A, Tekçe AY, Şanal L. Nozokomiyal infeksiyon etkeni Gram negatif bakterilerde karbapenem direnç oranları: üçüncü basamak bir hastaneden retrospektif bir çalışma. Ortadogu Tıp Derg 2019;11:422-426. https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.516673
17. Buehrle DJ, Shields RK, Chen L, et al. Evaluation of the invitro activity of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates. Antimicrob Agents Chemother 2016;60:3227-3231. https://doi.org/10.1128/AAC.02969-15
18. Suntur BM, Kuşcu F, Kaya H, Dalkıran PA. Piperasilin/tazobaktama bağlı nötropeni gelişen bir olgu sunumu. Ege Tıp Derg 2015;54:148-150. https://doi.org/10.19161/etd.344139
19. Uğur M, Genç S. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının üç yıllık direnç profili. Turk J Soc Intensive Care 2019;17:130-137. https://doi.org/10.4274/tybd.galenos.2018.94103
20. Sezgin H, Milletli Sezgin F. Evaluation of postoperative wound culture results at an orthopedic clinic: a three-year analysis. Kocaeli Üniversitesi Sağ Bil Derg 2020;6:12-16. https://doi.org/10.30934/kusbed.591869
21. Dursun A, Özsoylu S, Kılıç H, Kılıç AU, Akyıldız BN. Çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa*, Klebsiella pneumoniae ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. Turk J Intensive Care 2018;16:109-114. https://doi.org/10.4274/tybd.63825
22. Demirel A. Özel bir hastanede gram-negatif bakteri izolatlarında antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. Bakırköy Tıp Derg 2019;15:292-298. https://doi.org/10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20190418092629
23. Celiloğlu C, Tolunay O, Çelik T, Sucu A, Yurtçu E, Çelik Ü. Çocuk yoğun bakım ünitesindeki hastane enfeksiyonlarının değerlendirilmesi. J Pediatr Inf 2017;11:129-134. https://doi.org/10.5578/ced.64028
24. Varışlı AN, Aksoy A, Baran I, Aksu N. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının yıllara göre antibiyotik direnci. Turk Hij Den Biyol Derg 2017;74:229-236. https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2017.99907
25. Savcı Ü, Alıç T, Güreser AS, Özkan AT. Ortopedik cerrahi sonrası yara enfeksiyonları: mikroorganizmaların dağılımları ve direnç durumları. Ortadoğu Tıp Derg 2018;10:492-497. https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.399737
26. Başaran S, Özsüt H, Çağatay A, Eraksoy H. Safra yolu infeksiyonlarının etkenleri ve antibiyotiğe dirençli bakteri infeksiyonları için risk faktörlerinin analizi. Klimik Derg 2019;32:329-334. https://doi.org/10.5152/kd.2019.84

Etik kurul onayı: Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın 19.08.2020 tarih ve 2020/133 sayısı ile onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

N.Ç. ve H.D çalışmanın anafikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. H.D. ve B.A anafikri geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini N.Ç. ve B.A yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü N.Ç. ve H.D tarafından yazılmış, B.A. tarafında makale gözden geçirilerek gerekli düzeltmeleri yapılmıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Araştırma Makalesi *Research Article*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.791578

Evaluation of the relationship of leptin, adiponectin and carnitine levels with lung function, asthma severity and BMI in children with asthma

Astımlı çocuklarda leptin, adiponektin ve karnitin düzeylerinin akciğer fonksiyonları, astım şiddeti ve BMI ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Filiz Alkan Baylan, Köksal Deveci, Utku Aygüneş, Zehra Şule Haskoloğlu

Gönderilme tarihi:07.09.2020 Kabul tarihi:27.07.2020

Abstract

Purpose: The aim of this study is to evaluate the relationship between serum levels of leptin, adiponectin and carnitine with lung function, disease severity and BMI (Body Mass Index) in children with asthma.

Materials and methods: 97 Pediatric patients with not in acute attack period bronchial asthma and 40 healthy control subjects were included in the study. Pulmonary function tests were done to all asthma patients with a spirometer. Children with asthma were divided into 3 groups according to GINA criteria, mild intermittent, mild persistent, and moderate persistent, with using symptoms and spirometric parameters according to the severity of airway obstruction. Leptin, total carnitine and adiponectin analyzes were performed from venous blood by ELISA method.

Results: Patient group serum leptin values were found to be significantly higher than the control group serum leptin values (p=0.001). Patient group serum total carnitine values were found to be significantly lower than the control group (p=0.001). Moderate persistent group adiponectin and total carnitine values were found to be significantly lower than mild intermittent group (p<0.05). A weak negative correlation was found between leptin and total carnitine, eosinophil, BMI values. A weak negative correlation was found between total carnitine and eosinophil, BMI values. A moderate negative correlation was found between age and leptin, adiponectin, total carnitine values.

Conclusions: It suggested that leptin levels increased, adiponectin and total carnitine levels decreased in children with asthma and at the same time the decrease in adiponectin and total carnitine levels may be associated with disease severity.

Key words: Asthma, leptine, adiponectine, carnitine.

Alkan Baylan F, Deveci K, Aygunes U, Haskologlu ZS. Evaluation of the relationship of leptin, adiponectin and carnitine levels with lung function, asthma severity and BMI in children with asthma. Pam Med J 2021;14:312-321.

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı astımlı çocuklarda leptin, adiponektin gibi adipokinlerin ve karnitin gibi mediatörlerin serum düzeylerinin akciğer fonksiyonları, hastalık şiddeti ve BMI ile ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Çalışma kapsamına akut atak döneminde olmayan 97 bronşial astımlı çocuk hasta ve 40 sağlıklı kontrol bireyi alındı. Tüm astım hastalarına spirometre ile solunum fonksiyon testleri yapıldı. Astımlı çocuk hastalar hava yolu obstruksiyon şiddetine göre semptomlar ve spirometrik parametreler kullanılarak GINA kriterlerine göre hafif intermittan, hafif persistan, orta persistan 3 gruba ayrıldı. Venöz kandan ELİSA yöntemi ile leptin, total karnitin ve adiponektin analizleri yapıldı.

Bulgular: Hasta grubu serum leptin değerleri, kontrol grup serum leptin değerlerinden anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0,001). Hasta grubu serum total karnitin değerleri kontrol grubuninkinden anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0,001). Orta persistan grup adiponektin ve total karnitin değerleri hafif intermitant gruptan anlamlı düzeyde düşük bulundu (p<0,05). Leptin ve total karnitin değerleri ile eozinofil ve BMI değerleri arasında zayıf negatif korelasyon bulundu. Yaş ile leptin, adiponektin ve total karnitin değerleri arasında orta düzey negatif korelasyon bulundu.

Sonuç: Astımlı çocuklarda leptin düzeylerinin arttığını, total karnitin düzeylerinin azaldığını, adiponektin ve total karnitin düzeylerindeki azalmamın hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündürdü.

Filiz Alkan Baylan, Kahramanmaras Dairy Imam University Medical Faculty, Department of Medical Biochemistry Dalian, Kahramanmaras, Turkey, e-mail: drfilizalkan@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-3117-7768) (Corresponding Author)

Köksal Deveci, Tokat University College of Medicine, Department of Medical Biochemistry Dalian, Tokat, Turkey, e-mail: drkdeveci@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-1531-8567)

Utku Aygüneş, Cumhuriyet University Medical Faculty, Department of Pediatric Hematology and Oncology in Dali, Sivas, Turkey, e-mail: (https://orcid.org/0000-0001-9903-2923)

Zehra Şule Haskoloğlu, Ankara University School of Medicine, Children's Allergy Immunology Dalian Science, Ankara, Turkey, e-mail: (https://orcid.org/0000-0002-2668-0441)

Anahtar kelimeler: Astım, leptin, adiponektin, karnitin.

Alkan Baylan F, Deveci K, Aygüneş U, Haskoloğlu ZŞ. Astımlı çocuklarda leptin, adiponektin ve karnitin düzeylerinin akciğer fonksiyonları, astım şiddeti ve BMI ile ilişkisinin değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2021;14:312-321.

Introduction

Characterized by chronic inflammation of the airways, asthma is one of the most common chronic diseases in children. Many studies show an increased prevalence of obesity and asthma, supporting the association between obesity and asthma in children [1]. Although it has been suggested that obesity may cause the development of asthma through its mechanical effects on the respiratory system and stimulating the inflammatory response, the relationship between asthma and obesity has not been fully explained in any of them [2, 3]. Metabolic active substances secreted by adipose tissue, they are called “adipocytokines” or “adipokines” [4]. Leptin, adiponectin, haptoglobin and other adipokines participate in many metabolic activities [4-6]. Because of these factors, obesity can be considered as a chronic systemic inflammatory syndrome [7]. Serum leptin functions as a proinflammatory in congenital and acquired immune response [8]. Adiponectin; It is an adipokine that exerts anti-inflammatory action by inhibiting pro-inflammatory cytokines such as TNF-α and IL-6 and inducing anti-inflammatory cytokines such as IL-10 and IL-1 receptor antagonists [8]. Carnitine is a cofactor involved in the mitochondrial oxidation of long-chain fatty acids, by increasing physical activity tolerance and reducing muscle fatigue [9]. It has been shown that L-carnitine treatment prevented subclinical bronchospasm and improved pulmonary function tests (PFT) in hemodialysis patients [10].

Although many studies have been conducted on the effect of obesity in the development of asthma, there is not enough data in the literature on the role of adipokines leptin, adiponectin and carnitine, which is involved in the oxidation mechanism of fatty acids, in children. The aim of this study is to evaluate the relationship between serum levels of adipokines such as leptin, adiponectin and mediators such as carnitine with lung function, disease severity and BMI in children with asthma.

Materials and methods

Study population

Among the patients who applied to a Tertiary University Hospital Pediatric Allergy outpatient clinic, a total of 97 patients, 66 males and 31 females, who were clinically diagnosed with bronchial asthma but did not have an acute attack period and did not have any other chronic diseases, constituted the “patient group”. A total of 40 individuals, 24 males and 16 females, who had no bronsial asthma and other acute or chronic diseases, and who had nonspecific complaints but no pathological findings, comprised the “control group”. Pulmonary function tests (1. Forced expiratory volume per second (FEV) and forced vital capacity (FVC)) of all asthma patients were performed with a spirometer (Minato Auto Pal Spirometry, Japan). Children with asthma were divided into 4 groups as mild intermittent, mild persistent, moderately persistent and severe persistent according to GINA criteria [11] using symptoms and spirometric parameters according to the severity of airway obstruction. Severe persistent patients were excluded, because there were not enough patients.

This study was approved by Cumhuriyet University Faculty of Medicine Clinical Trials Ethics Committee (20.05.2011 / 164).

Blood analysis

Venous blood was collected from each child included in the study between 08.00-11.00 a.m., following a 10-12 hour fasting, for routine hemogram and biochemistry analyzes and for leptin, total carnitine and adiponectin analysis. Samples were centrifuged 30 minutes after collection at 4000 rpm for 5 minutes. Serum was separated immediately. Serums were stored in a freezer at –80^{0}C until the day of analysis. Among the samples included in the study, serum total cholesterol level (mg/dl), triglyceride level (mg/dl), LDL level (mg/dl), HDL level (mg/dl) using Siemens AdviaChemistry (USA) ready-made commercial kits in the Siemens

Advia 2400 brand autoanalyzer device. dl) measurements were made. Serum leptin level was determined using DIA Source Belgium (cat. No. KAP 2281), serum adiponectin level by Invitrogen, USA (cat. No. KHP0041), and serum carnitine level using CUSABIO, China (cat. No. CSB-E13242h) branded commercial kit. Measurements were made in ChemWell Fully Automatic Elisa Device with ELISA (Enzyme-LinkedImmunosorbentAssay) method.

Statistical analysis

When the assumptions of parametric tests were fulfilled in the evaluation of the data recorded in a separate "Data Recording Form" for each case, the significance test of the difference between the two means was used when comparing two independent groups, and analysis of Variance was used when comparing more than two independent groups. When parametric test assumptions could not be fulfilled, the Kruskal-Wallis test was used when comparing more than two independent groups, and the Man Whitney U Test was used when comparing two independent groups. Correlation Analysis was used while investigating the relationships between variables. Our data were stated in the tables as arithmetic mean ± standard deviation, median, minimum and maximum value, and the level of error was taken as 0.05.

Results

The mean age of the children with asthma included in the study was 10.15±3.72, and the control group was 9.48±3.48 (p>0.05). The mean BMI values of the patient group were 18.29±3.95, while the mean BMI values of the control group were found to be 18.07±8.87 (p>0.05). There was no significant difference between the comparatively evaluated serum lipid parameters of the patient and control groups in terms of total cholesterol, triglyceride, LDL and HDL values (p>0.05). Patient group serum leptin values [median (min-max): 1.9 (0.1-11.6)], compared to control group serum leptin values [median (min-max): 0.6 (0.1-13, 6)] was found to be significantly higher (p=0.001). Serum total carnitine values (mean ± SD: 10.66±5.62) in the patient group were found to be significantly lower than the control group serum total carnitine values (mean±SD: 15.08±7.31) (p=0.001). There was no statistically significant difference between the serum adiponectin values of the patient and control groups (p>0.05) (Table 1).

When we divided the patient group into groups according to the severity of asthma, the

Table 1. Comparison of patient and control group demographic status and laboratory data

	Patient Group (n=97)	Control Group (n=40)	*p* Value
Age (years)	10.15±3.72	9.48±3.48	0.472
Gender (M/F)	66/31	24/16	0.925
Body Mass Index (kg/m^2)	18.29±3.95	18.07±8.87	0.339
Total Cholesterol (mg/dl)	166 (97-293)	160 (101-211)	0.187
Triglyceride (mg/dl)	95 (24-259)	93 (28-259)	0.899
LDL(mg/dl)	75.47±23.94	83.60±22.59	0.929
HDL(mg/dl)	46.20 (23.60-75.50)	48.10 (27.70-70.30)	0.375
Leptin (ng/ml)	1.9 (0.1-11.6)	0.6 (0.1-13.6)	0.001*
Adiponectin (µg/ml)	17.4±10.2	17.0±9.6	0.448
Total Carnitine (µg/ml)	10.66±5.62	15.08±7.31	0.001*

Normally distributed parameters are shown as "mean ± standard deviation", parameters not showing normal distribution are shown as "median (min-max)". * p<0.05 significant

MEF50 and MEF25-75 values of the moderate persistent group were found to be significantly lower than the mild intermittent group and the mild persistent group (p<0.05). No significant difference was found between the average PEF values of the disease severity groups (p>0.05) (Table 2).

Table 2. Comparison of demographic data and PFT findings of groups and control group according to asthma severity

	Mild intermitant (n=23)	Mild persistant (n=58)	Moderate persistant (n=16)	*p* Value
Age (Years)	9.35±3.27	10.34±3.86	10.63±3.86	0.513
Body Weight (kg)	32.92±12.37	37.69±17.99	44.13±19.13	0.140
Height (cm)	134.52±20.36	139.22±21.99	145.75±20.51	0.258
Body Mass Index (kg/m^2)	17.51±2.59	18.24±3.98	19.61±5.07	0.103
FEV1	90.61±18.93	88.98±12.68	88.75±12.53	0.962
FEV1/FVC	106.13±11.34	106.53±11.32	103.69±7.21	0.247
PEF	86.65±18.46	87.88±14.34	81.00±14.75	0.322
MEF50	89.43±22.18	93.53±88.50	75.25±16.37	0.017*
MEF25-75	95.26±24.62	98.26±23.49	78.2516.49	0.009*

*$p<0.05$ significant.

BMI, lipid and study parameters of the patient groups and the control group according to the severity of asthma are compared in Table 3. Although the BMI values of the middle persistent group were the highest group, the difference between the BMI values of the other groups was not statistically significant ($p>0.05$). Among the lipid parameters, only the moderate persistent group serum LDL values were found to be significantly higher than the other patient groups and the control group ($p<0.05$). When the eosinophil values of the patient and control groups were compared, no significant difference was found ($p>0.05$). When the total IgE levels were compared between the groups in pairs, only the difference between the mild persistent group and the control group was found to be significant ($p<0.05$). Serum leptin levels were higher in all patient groups than the control group ($p<0.05$), while adiponectin levels in the moderate persistent group were significantly lower than the mild intermittent group ($p<0.05$). Serum total carnitine levels were found to be the lowest in the middle persistent group. This decrease was statistically significant compared to other patient groups ($p<0.05$). There was a decrease in serum total carnitine levels in other patient groups, and the difference between the control group and total carnitine levels was statistically significant ($p<0.05$) (Table 3), (Figure 1).

When the relationship of leptin, adiponectin and total carnitine levels of the patients with study parameters was evaluated, a moderate positive correlation was found between adiponectin and total carnitine values. A weak negative correlation was found between leptin levels and adiponectin and total carnitine values. There was no significant correlation between leptin, adiponectin, total carnitine values and PFT values. A weak negative correlation was found between leptin, total carnitine values and eosinophil, BMI values. When the relationship between these three parameters and age is evaluated; A moderate negative correlation was found between age and leptin, adiponectin, total carnitine values (Table 4).

Table 3. Comparison of tests belonging to groups and control groups according to the severity of asthma

	Mild intermitant (n=23)	Mild persistant (n=58)	Moderate persistant (n=16)	Control (n= 40)
BMI (kg/m^2)	17.51±2.59	18.24±3.98	19.61±5.07	18.07±8.87
Total Cholesterol (mg/dl)	157 (111-218)	167 (97-293)	178 (116-224)	160 (101-211)
Triglyceride (mg/dl)	99.5 (37-187)	81.5 (24-529)	114 (50-219)	93 (28-384)
LDL (mg/dl)	71.87±14.25	72.38±24.37	92.31±27.72[a,b,c]	83.60±22.59
HDL (mg/dl)	47.15 (29.9-72.5)	45.85 (23.6-75.5)	46.4 (35.0-53.4)	48.10 (27.7-70.3)
Eosinophil	0.22 (0.03-1.1)	0.33 (0.01-1.51)	0.42 (0.03-1.00)	0.19 (0.0-1.70)
IgE	72.65 (0.5-2730)	125 (4.5-2720)	91 (4.5-1730)	30 (4.5-565)
Leptin (ng/ml)	2.4 (0.2-9.4)[c]	1.8 (0.1-11.6)[c]	2,1 (0.1-10.7)[c]	0.6 (0.1-13.9)
Adiponectin (µg/ml)	20.9 (3.1-31.9)	16.9 (0.0-38.5)	13.9 (0.1-30.8)[a,c]	18.03 (0.9-35.4)
Total Carnitine (µg/ml)	11.35 (3.5-23.5)[c]	9.94 (1.2-23.8)[c]	8.99 (1.6-28.3)[a,c]	13.48 (1.0-30.3)

ANOVA multiple comparison test (TUKEY test), * $p<0.05$ significant, BMI: Body mass index
a Significant difference from the mild intermittent group $p<0.05$
b Significant difference from mild persistent group $p<0.05$
c Significant difference from control group $p<0.05$

Table 4. Relationship between leptin, adiponectin and total carnitine levels in patients with study parameters (Leptin, Adiponectin, Total Carnitine)

	Leptin		Adiponectin		Total Carnitine	
	r	*p*	r	*p*	r	*p*
Adiponectin	-0.270	0.011*	-	-	-	-
Total Carnitine	-0.228	0.007*	0.544	<0.0001*	-	-
FEV1	0.002	0.983	-0.298	0.027	0.002	0.983
FEV1/FVC	-0.045	0.659	0.193	0.178	-0.045	0.659
PEF	-0.027	0.796	-0.001	0.993	-0.027	0.796
MEF50	0.046	0.653	0.013	0.923	0.046	0.653
MEF25-75	-0.013	0.902	-0.229	0.093	-0.013	0.902
Eosinophil	-0.261	0.003*	0.057	0.597	-0.261	0.003*
Total IgE	-0.126	0.151	-0.157	0.162	-0.126	0.151
BMI	-0.217	0.011*	-0.039	0.715	-0.217	0.011*
Age	-0.343	<0.0001*	-0.348	0.001*	-0.343	<0.0001*
LDL	0.088	0.318	0.090	0.419	0.167	0.056

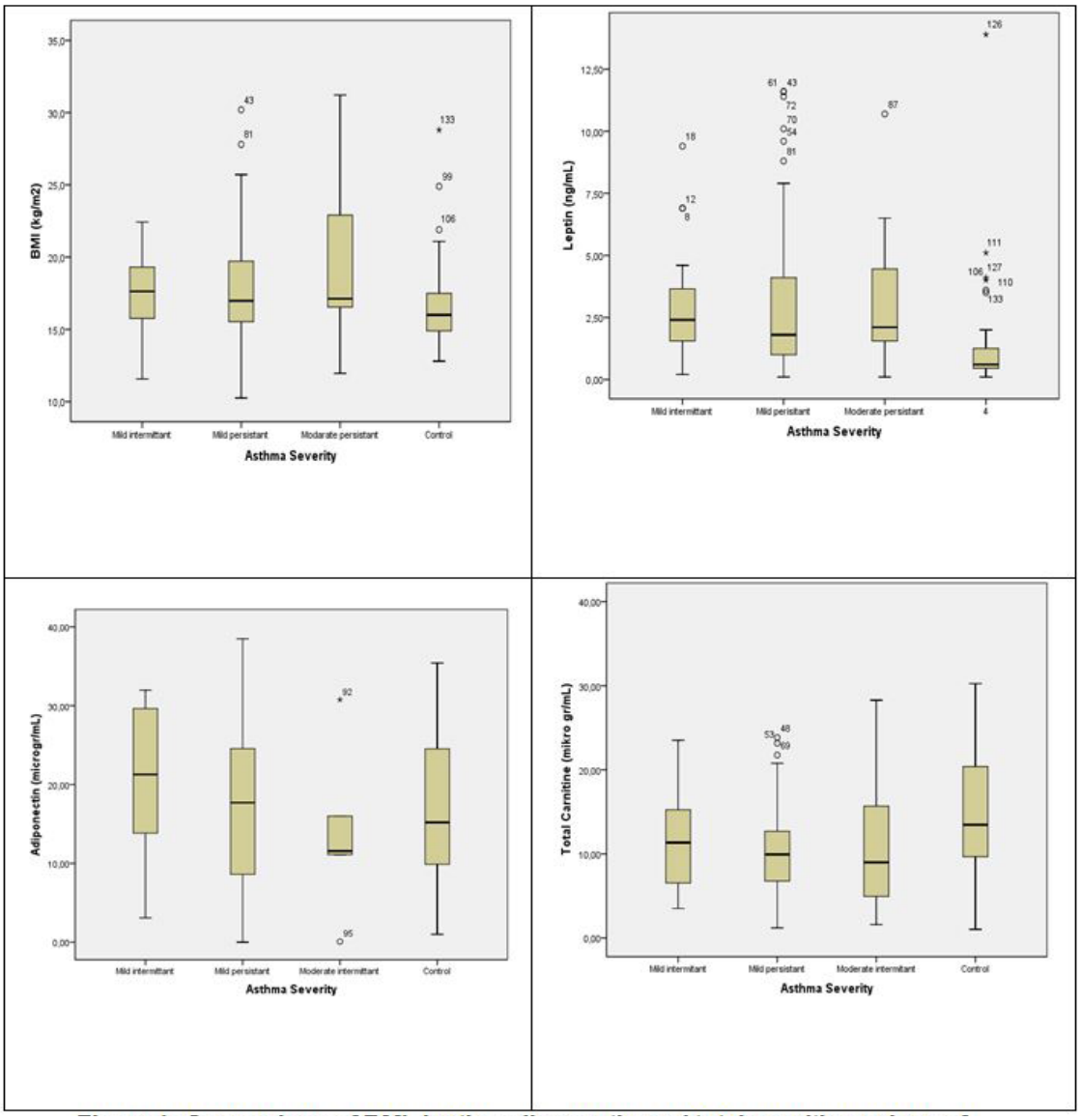


Figure 1. Comparison of BMI, leptin, adiponectin and total carnitine values of groups and control group according to asthma severity

Discussion

Asthma severity follows very different courses in children and these courses are affected by many factors. Studies on these factors raise new hopes in the treatment of asthma in children. This study was planned to explain the effects of adipokines and carnitine, which are parameters related to body fat and the relationship of body fat on asthma severity in children. The results of our study show us that there is an increase in leptin levels and a decrease in total carnitine levels in children with asthma. When BMI, blood lipid levels, total IgE, eosinophil values and leptin, adiponectin and carnitine levels were compared according to disease severity; Although BMI values were higher in the more severe group, there was no significant difference between the groups. Among the blood lipid parameters, serum LDL levels were found to be higher in the severe group than in the mild groups. The increase in leptin levels in patients was independent from the severity of disease. Adiponectin values showed a decrease with increasing disease severity. Total carnitine levels decreased in patients in proportion to disease severity. While there was a weak negative correlation between leptin and adiponectin and total carnitine values, there was a moderate positive correlation between adiponectin and total carnitine values. Eosinophils and BMI were weakly negatively correlated with leptin and total carnitine.

Age was a moderately negatively correlated parameter with these three study parameters in children with asthma.

Studies have suggested that adipokines play an important role in the inflammatory pathogenesis of asthma. Leptin is an inflammation-related adipose tissue hormone [12] and its level has been shown to be higher in patients with asthma compared to those without asthma [13, 14]. Leptin has a regulatory role in T cell proliferation and inflammation, monocyte activation, and angiogenesis [15]. It also plays a role in normal lung development [16]. In a study by Yüksel H et al. It was shown that the increase in leptin levels in children with asthma was more pronounced in obese patients. They also found adiponectin and ghrelin levels lower in obese asthmatic patients than in non-obese asthmatic patients. In this study, leptin levels were significantly higher in obese and non-obese children with asthma compared to the healthy control group [17]. In the study of Ma et al, Serum leptin levels were measured in asthmatic and healthy children, and a positive correlation was reported between BMI and leptin levels [18]. In a study evaluating 138 children, it was reported that serum leptin levels were significantly higher in obese patients compared to normal weight individuals, and serum leptin levels were 2 times higher in obese patients with asthma compared to those who were obese and did not have asthma [19]. There are few studies showing a relationship between serum leptin levels and FEV1 values. Sin et al.'s study, in which they screened 2808 healthy non-obese patients, showed that there is a significant inverse relationship between serum leptin levels and FEV1 values. It has been reported that FEV1 values of patients with high leptin levels are lower than those with normal leptin levels [20]. In the study of Güler et al. ıt was reported that no correlation was observed between serum leptin levels and spirometric parameters. However, in the previous study of the same investigator, a positive correlation was found between FEV1 reversibility after bronchodilator therapy and leptin levels [21]. In our study, leptin levels were found to be high in children with asthma. However, this increase was not associated with disease severity. There was no correlation between spirometry parameters and leptin levels. Leptin levels were negatively correlated with BMI, age and eosinophil values. These results made us think that the increase in leptin levels in children with asthma may be independent of disease severity, but may be an increase related to weight gain and age.

Similar to leptin, adiponectin affects energy metabolism but has an anti-inflammatory effect [22]. It is negatively associated with obesity because its concentration increases with weight loss [23]. Adiponectin inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells [24]. If adiponectin has the same effect on airway smooth muscle cells, decrease in adiponectin in obese individuals may contribute to the increase of smooth muscle mass in asthmatic patients [25]. Adiponectin inhibits the activation, proliferation, and cytokine production of inflammatory cells, and also disrupts the interaction of T cells from inflammatory cells with other T cells and B cells. It has been suggested that decreased adiponectin levels in obese individuals may contribute to the increase of airway smooth muscle mass in remodeling in chronic asthma patients [26]. Holguin et al. found a significant increase in plasma leptin levels of these two groups in the obese asthmatic group, although BAL leptin levels of obese individuals in the asthmatic and healthy control groups were increased in both groups. While there was a negative correlation between BAL adiponectin levels and BMI of these patient groups, they did not find any relationship between plasma adiponectin levels and BMI [27]. In our study, no reduction in adiponectin levels was found in children with asthma. However, children with severe asthma were found to have lower adiponectin levels. This decrease in adiponectin levels was a decrease unrelated to spirometry parameters and BMI. It only showed a weak negative correlation with age. These results suggest that the decrease in adiponectin levels, which has an anti-inflammatory effect in children and prevents proliferation in airway smooth muscle cells, may be another factor that may be responsible for the exacerbation of asthma.

Carnitine deficiency causes toxic accumulation of long-chain fatty acids in the cytoplasm and acetyl coA in mitochondria. These accumulated sature and monounsature oils have different effects on airway inflammation [28]. In recent studies, it has been observed that total carnitine levels are lower in children with moderate persistent asthma compared

to the control group. Asilsoy et al. found that serum carnitine levels were low in children with moderate asthma after acute exacerbation [29]. Ergür et al. found that serum carnitine levels were low in children with recurrent respiratory tract infections [30].

Leukotrienes are among the mediators of inflammation in asthma and have a strong bronchoconstrictor effect. It is synthesized by eosinophils, basophils and mast cells in the bronchial mucosa. They play an important role in eosinophilic inflammation, airway mucus secretion, airway edema, collagen synthesis and airway remodeling [31]. Studies have reported that L-carnitine inhibits leukotriene synthesis by inactivation of the lipogenesis pathway and change in the ratio of fatty acids. Borghi-silva et al. showed that L-carnitine inhibits bronchospasm and improves obstructive findings in PFT [32]. Al-Biltagi et al found that L-carnitine levels were lower in children with moderate persistent asthma compared to the healthy control group [33]. In accordance with the studies conducted in our study, carnitine levels were found to be low in children with asthma. As the severity of the disease increases, so does the decrease in carnitine levels. This reduction was a weakly negatively correlated decrease in eosinophil values. There was also a moderate negative correlation between BMI and age and carnitine levels. However, there was no significant relationship between spirometer parameters. These results made us think that the decrease in carnitine levels associated with disease severity in children with asthma may be another factor that can be held responsible for the developing clinical picture. In this regard, it is necessary to conduct more comprehensive studies examining total carnitine and free carnitine levels, especially in children with obese asthma.

In our study, a comparison of blood lipids according to the severity of the disease was also made in children with asthma. Serum LDL levels were higher than the other groups only in the moderate persistent group. However, there was no relationship between serum LDL levels and leptin, adiponectin and total carnitine levels. This result made us think that the changes in leptin, adiponectin and carnitine levels in children with asthma may be a change unrelated to blood lipids.

In conclusion, the results of our study showed us that leptin levels, one of the adipokines associated with body fat mass, increased, L-carnitine levels, which are responsible for the transport of fatty acids to the mitochondria, decreased in children with asthma. At the same time, the decreases in adiponectin and total carnitine levels suggested that ıt was more in the moderate persistent group with high disease severity, and the changes in leptin, adiponectin and carnitine levels were more related to age than body fat.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Deng X, Ma J, Yuan Y, Zhang Z, Niu W. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: an updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children. Pediatr Obes 2019;14:e12532. https://doi.org/10.1111/ijpo.12532
2. Von Mutis E, Schwart J, Neas LM, Dockery D, Weiss ST. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. Thorax 2001;56:835-838. https://doi.org/10.1136/thorax.56.11.835
3. Lugogo N, Green CL, Agada N, et al. Obesity's effect on asthma extends to diagnostic criteria. J Allergy Clin Immunol 2018;141:1096-1104. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.047
4. Fonseca Alaniz MH, Takada J, Cardoso Alonso Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. J Pediatr 2007;83:192-203. https://doi.org/10.2223/JPED.1709
5. Graßmann S, Wirsching J, Eichelmann F, Aleksandrova K. Association between peripheral adipokines and inflammation markers: a systematic review and meta-analysis. Obesity (Silver Spring) 2017;25:1776-1785. https://doi.org/10.1002/oby.21945
6. Rondinone CM. Adipocyte-derivedhormones, cytokines and mediators. Endocrine 2006;29:81-90. https://doi.org/10.1385/endo:29:1:81
7. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherrer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. Diabetes 2007;56:1010-1013. https://doi.org/10.2337/db06-1656
8. Assad NA, Sood A. Leptin, adiponectin and pulmonary diseases. Biochimie 2012;94:2180-2189. https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.03.006

9. Gimenes AC, Bravo DM, Nápolis LM, et al. Effect of L-carnitine on exercise performance in patients with mitochondrial myopathy. Braz J Med Biol Res 2015;48:354-362. https://doi.org/10.1590/1414-431X20143467
10. Kavukçu K, Turkmen M, Salman S, et al. The effects of L-carnitine on respiratory function tests in children undergoing chronic hemodialysis. Türk J Pediatr 1998;40:79-84.
11. From the global strategy for asthma management and prevention, global initiative for asthma (GINA). 2007. Available at: http://www.ginasthma.org. Accessed October 12, 2007
12. Shore SA. Obesity and asthma: lessons from animal models. J Appl Physiol 2007;102:516-528. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00847.2006
13. Wahap AA, Maarafiya MM, Soliman A, Younes NBM, Chandra P. Serum leptin and adiponectin levels in obese and nonobese asthmatic school children in relation to asthma control. J Allergy (Cairo) 2013;2013:654104. https://doi.org/10.1155/2013/654104
14. Hibah NAA, Essa HA, Mohammed EA, Omar MM. Study of serum leptin level in obese and nonobese asthmatic patients. Egypt J Bronchol 2015;9:118-124. https://doi.org/10.4103/1687-8426.158038
15. Sierra Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. Science 1998;281:1683-1686. https://doi.org/10.1126/science.281.5383.1683
16. Torday JS, Sun H, Wang L, Torres E, Sunday ME, Rubin LP. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2002;282:405-410. https://doi.org/10.1152/ajplung.2002.282.3.L405
17. Yuksel H, Sogut A, Yilmaz O, Onur E, Dinc G. Role of adipokines and hormones of obesity in childhood asthma. Allergy Asthma Immunol Res 2012;4:98-103. https://doi.org/10.4168/aair.2012.4.2.98
18. Ma C, Wang Y, Xue M. Correlations of severity of asthma in children with body mass index, adiponectin and leptin. J Clin Lab Anal 2019;33:e22915. https://doi.org/10.1002/jcla.22915.
19. Mai XM, Böttcher MF, Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. Pediatr Allergy Immunol 2004;15:523-530. https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2004.00195.x
20. Sin DD, Man SFP. Impaired lung function and serum leptin in men and women with normal body weight: a population based study. Thorax 2003;58:695-698. https://doi.org/10.1136/thorax.58.8.695
21. Güler N, Kirerleri E, Ones Ü, Tamay Z, Salmayenli N, Darendelilier F. Leptin: does it have any role in childhood asthma? J Allergy Clin Immunol 2004;114:254-259. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.03.053
22. Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function. Compr Physiol 2018;8:1031-1063. https://doi.org/10.1002/cphy.c170046
23. Mohammad T, Farzad N, Tagie GM, Ranjbar K. The impact of rapid weight loss on the leptin, adiponectin levels, and insulinresistance among adult free style wrestlers. J Sports Med Phys Fitness 2015;55:805-812.
24. Wang Y, Lam KSL, Xu JY, et al. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner. J Biol Chem 2005;280:18341-18347. https://doi.org/10.1074/jbc.M501149200
25. Shore SA, Terry RD, Flynt L, Xu A, Hug C. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. J Allergy Clin Immunol 2006;118:389-395. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.04.021
26. Sood A, Cui X, Qualls C, et al. Association between asthma and serum adiponectin concentration in women. Thorax 2008;63:877-882. https://doi.org/10.1136/thx.2007.090803
27. Holguin F, Rojas M, Brown LA, Fitzpatrick AM. Airway and plasma leptin and adiponectin in lean and obese asthmatics and controls. J Asthma 2011;48:217-223. https://doi.org/10.3109/02770903.2011.555033
28. Huang SL, Pan WH. Dietary fats and asthma in teenagers: analyses of the first Nutrition and Health Survey in Taiwan (NAHSIT). Clin Exp Allergy 2001;31:1875-1880. https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01222.x
29. Asilsoy S, Bekem O, Karaman O, Uzuner N, Kavukcu S. Serum total and free carnitine levels in children with asthma. World J Pediatr 2009;5:60-62. https://doi.org/10.1007/s12519-009-0011-8
30. Törel Ergür A, Tanzer F, Cetinkaya O. Serum free carnitin elevels in children with recurrent pulmonary infections. Acta Paediatr Jpn 1997;39:406-408. https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.1997.tb03606.x
31. Sirois P. Leukotrienes: one step in our understanding of asthma. Respir Investig 2019;57:97-110. https://doi.org/10.1016/j.resinv.2018.12.003
32. Borghi Silva A, Baldissera V, Sampaio LMM, et al. L-carnitine as an ergogenic aid for patients with chronic obstructive pulmonary disease submitted to whole-body and respiratory muscle training programs. Braz J Med Biol Res 2006;39:465-474. https://doi.org/10.1590/S0100-879X2006000400006
33. Al Biltagi M, Isa M, Bediwy AS, Helaly N, El Lebedy DD. L-Carnitine improves the asthma control in children with moderate persistent asthma. Hindawi Publishing Corporation J Allergy 2012;2012:7. https://doi.org/10.1155/2012/509730

Ethics committee approval: This study was approved by Cumhuriyet University Faculty of Medicine Clinical Trials Ethics Committee (20.05.2011 / 164) and was supported by Cumhuriyet University Scientific Research Projects (CÜBAP)

Author contribution

F.A.B.: Protocol/project development, Data analysis, Manuscript writing/editing

K.D.: Protocol/project development, Data analysis, Manuscript writing/editing

U.A.: Data collection or management

Z.Ş.H.: Data collection or management

Araştırma Makalesi *Research Article*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.770631

Ruxolitinib use in myelofibrosis patients: the single center experience and the relationship between JAK-2 allele burden and Ruxolitinib response

Myelofibrozis hastalarında Ruxolitinib kullanımı: tek merkez deneyimi ve JAK-2 allel yükü ile Ruxolitinib yanıtı arasındaki ilişki

Mesut Göçer, Erdal Kurtoğlu

Gönderilme tarihi:16.07.2020 Kabul tarihi:04.12.2020

Abstract

Purpose: Ruxolitinib is an oral JAK-1/2 inhibitor approved for the treatment of splenomegaly and/or constitutional symptoms in intermediate and high-risk myelofibrosis patients. The aim of our study is to evaluate the efficacy and safety of ruxolitinib in primary MF, post-ET MF and post-PV MF patients, to evaluate the relationship between response and JAK-2 allele burden and to compare them with literature data.

Materials and methods: In our single centered and retrospective study, we investigated the data of 30 MF patients diagnosed in our clinic between May 2015 and December 2019. We reported demographic features, laboratory values, and spleen sizes.

Results: 18 patients (60%) with a median age of 67.5 (45-78) had primary myelofibrosis. Spleen sizes decreased significantly 3 and 6 months after treatment. Constitutional symptoms have disappeared in 28 patients (93.3%). No association was found between JAK-2 allele burden and treatment response success.

Conclusion: Ruxolitinib MF is very safe and effective to relieve constitutional symptoms and decrease spleen size. Despite JAK-2 inhibition, no linear relationship was found between JAK-2 allele burden and treatment efficacy.

Key words: Ruxolitinib, efficacy, jak2 mutation, myelofibrosis, response rate.

Gocer M, Kurtoglu E. Ruxolitinib use in myelofibrosis patients: the single center experience and the relationship between JAK-2 allele burden and Ruxolitinib response. Pam Med J 2021;14:322-329.

Özet

Amaç: Ruksolitinib, intermediate ve yüksek risk myelofibrozis hastalarında splenomegali ve/veya konstitusyonel semptomların tedavisi için onay almış oral olarak kullanılan bir JAK-1/2 inhibitörüdür. Bu çalışmamızda amacımız primer MF, post-ET MF ve post-PV MF hastalarında ruksolitinibin etkinlik ve güvenirliliğini değerlendirmek, JAK-2 allel yüküyle yanıt ilişkisini değerlendirmek ve literatür verileriyle karşılaştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Tek merkezli ve retrospektif çalışmamızda kliniğimizde Mayıs 2015 ile Aralık 2019 tarihleri arasında tanı almış 30 MF hastasının verilerini dosyalarından inceledik. Demografik özelliklerini, laboratuvar değerlerini ve dalak boyutlarını kaydettik.

Bulgular: Mediyan yaşları 67,5 (45-78) olan hastaların 18 tanesi (%60) primer myelofibrozis hastasıydı. Ruksolitinib tedavisi sonrası 3.ay ve 6.ayda hastaların dalak boyutlarında anlamlı azalma saptandı. Hastaların 28 tanesinin (%93,3) konstitusyonel semptomları kayboldu. JAK-2 allel yüküyle tedavi yanıt başarısı arasında ilişki saptanmadı.

Tartışma: Ruxolitinib MF tedavisinde hem konstitusyonel semptomları ortadan kaldırmada hem de dalak boyutunda azalma sağlamada oldukça etkin ve güvenlidir. JAK-2 inhibisyonu yapmasına rağmen JAK-2 allel yükü ile tedavi etkinliği arasında ise lineer bir ilişki yoktur.

Anahtar kelimeler: Ruksolitinib, etkinlik, jak2 mutasyonu, myelofibrozis, yanıt oranı.

Göçer M, Kurtoğlu E. Myelofibrozis hastalarında Ruxolitinib kullanımı: tek merkez deneyimi ve JAK-2 allel yükü ile Ruxolitinib yanıtı arasındaki ilişki. Pam Tıp Derg 2021;14:322-329.

Mesut Göçer, MD. Antalya Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Antalya, Turkey, e-mail: gocermesut@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-0346-7154) (Corresponding Author)

Erdal Kurtoğlu, Prof. Antalya Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Antalya, Turkey, e-mail: erdalkurtoglu@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-6867-6053)

Introduction

Chronic myeloproliferative neoplasms (MPN) are a group of bone marrow diseases with molecular abnormalities resulting in uncontrolled cell proliferation, and thus, increased mature cells in peripheral blood [1]. According to the recent classification of the World Health Organization (WHO), polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF) are the most common BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasms [2]. Myelofibrosis is the most aggressive one in this group [2].

Myelofibrosis, a rare chronic disease, may occur as de novo (primary MF) or as myelofibrotic transformation (post-ET MF or post-PV MF) of other MPNs such as ET or PV [2-4]. MF is clinically characterized by progressive anemia (cytopenias), bone marrow fibrosis and extramedullary hematopoiesis accompanied by splenomegaly and/or hepatomegaly. In addition, constitutional symptoms (fever, night sweats, itching, weight loss, fatigue, bone pain and feeling of early satiety), thromboembolic events and infections may often present in the clinical picture [5, 6]. Besides, there is a risk of acute leukemia transformation in the next stages of the disease [6].

The pathogenesis of myelofibrosis is complex and hasn't been fully clarified yet. Signal disorder and overactivity in the JAK-STAT pathway are the main accepted theory in the pathogenesis and clinical signs of MF [7, 8]. It is considered that $JAK2^{V617F}$, CALR and MPL are major mutations leading to myelofibrosis [9]. Ruxolitinib is an oral JAK-1 and JAK-2 inhibitor approved for the treatment of intermediate and high-risk myelofibrosis [10, 11]. The studies showed that Ruxolitinib treatment has decreased spleen volume and improved constitutional symptoms [12-14]. Before ruxolitinib, allogeneic stem cell transplant was the only treatment method having potential to reverse fibrosis and provide cure [15, 16].

Our aim in this single-centered study is to evaluate the efficacy and safety of ruxolitinib in primary MF, post-ET MF and post-PV MF patients in real-life practice and to compare them with literature data. However, we plan to study the presence of JAK-2 mutation and whether there is a relationship between the JAK-2 allele burden and the ruxolitinib response.

Materials and methods

Study design

This study is an observational, non-interventional, single-centered and retrospective study to evaluate the effect and side effect profile of ruxolitinib. Patients over 18 years old, diagnosed with primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PVMF) and post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF) between May 2015 and December 2019 were included in the study. At least 3 months use of ruxolitinib treatment was required. Demographic features, laboratory values, spleen sizes measured (on pre-treatment and follow-up visits) by ultrasonography, constitutional symptoms, side effect profile and management were noted. In addition, the presence of JAK-2 mutation and the JAK-2 allele burden were also studied, and the relationship between post-treatment response rates was compared. The risk classification of patients was performed by Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) -plus scoring system [17]. Spleen size and constitutional symptoms were evaluated as the most important follow-up criteria. Response was evaluated by the 2013 IWG-MRT/ELN criteria [18].

The hospital management and Antalya Training and Research Hospital Ethics Committee have approved the use of patient data. The study was performed in line with ethical principles of the Helsinki Declaration.

Statistical analysis

Descriptive statistical analysis was performed with the statistical program SPSS software (IBM SPSS Statistics 22, IBM Corporation, Chicago, IL). Changes from baseline or crossover baseline in spleen volume were summarized with descriptive statistics. Continuous variables were expressed as median and ranges, and categorical variables were presented as frequencies and percentages. Spearman correlation test was performed for the relationship between JAK-2 allele burden and treatment response. The P value for statistical significance was set to $p<0.05$.

Results

The median age of 30 patients on ruxolitinib was 67.5 (45-78), they were followed up in our clinic and their files were screened retrospectively. Demographic and clinical characteristics of the patients were presented in Table 1. Seven (23.3%) of these patients were female and 23 (66.7%) were male. 18 (60.0%) patients on ruxolitinib had primary myelofibrosis, 6 (20%) patients had post-ET myelofibrosis and 6 (20%) patients had post-PV myelofibrosis. The most common complaint or sign was cytopenia (10 patients (33.3%)). However, all patients had constitutional symptoms at the treatment initiation. Constitutional symptoms disappeared completely in 23 (66.7%) patients at the end of the first 3 months and 28 (93.3%) at the end of the 6th month. The risk classification of the patients by DIPSS-plus scoring system: 3 patients (10.0%) were in intermediate-1, 20 patients (66.6%) were in intermediate-2 and 7 patients (23.4%) were in high risk group. Ruxolitinib was not initiated in the low-risk patient group.

Table 1. Demographic and clinical features of the patients

Demographic and Clinical Features	n=30 (100)
Median age	**67.5 (45-78)**
Gender Female / Male n (%)	7/23 (23.3/66.7)
Diagnosis n (%)	
PMF	18 (60.0)
Post-PV MF	6 (20.0)
Post-ET MF	6 (20.0)
Complaint-Symptom at Admission	
Thrombocytosis	5 (16.7)
Hb increased	6 (20.0)
Cytopenia	10 (33.3)
Weakness-fatigue	9 (30.0)
Constitutional Symptom	30 (100)
DİPSS plus score	
intermediate-1	3 (10.0)
intermediate-2	20 (66.6)
High Risk	7 (23.4)
Time to Fibrosis Progression (Non-PMF)	47 (4-135)
BM reticulin fibrosis	
Grade 0-1	5 (16.7)
Grade 2-3	25 (83.3)
BM collagen fibrosis	
Grade 0-1	7 (23.3)
Grade 2-3	23 (76.7)
HU treatment	27 (90.0)
HU treatment time; median month	4 (1-73)
Anagrelide treatment	2 (6.7)
Anagrelide treatment time; median month	91.5 (63-120)
Ruxolitinib treatment dose	
2x5 mg	3 (10.0)
2x15 mg	6 (20.0)
2x20 mg	21 (70.0)
Diagnosis-Ruxolitinib initiation median month	23.5 (1-147)
Ruxolitinib treatment time; median month	10 (3-33)

Table 1. Demographic and clinical features of the patients

Hb gr/dl	10.0 (7.0-14.5)
WBC $10^3/mm^3$	13100 (2400-63800)
PLT $10^3/mm^3$	268000 (44000-730000)
LDH u/l	408 (155-849)
Uric acid mg/dl	6.7 (3.7-12.4)
Hematological side effect n (%)	18 (60.0)
Is Ruxolitinib discontinued? n (%)	6 (20.0)
Is Ruxolitinib dose decreased? n (%)	13 (43.3)
molecular status	
JAK-2^{V617F}-positive n (%)	20 (66.7)
CALR-positive n (%)	1 (3.3)
MPL-positive n (%)	0 (0.0)
Triple negatıve n (%)	9 (30.0)

PMF: Primary myelofibrosis, Post-PV: Post-polycytemia vera, Post-ET: Post-essential thrombocythemia, DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System, HB: hemoglobin, WBC: White blood cell, PLT: platelet, LDH: Lactate dehydrogenase, BM: Bone marrow, HU: Hydroxyurea, CALR: calreticulin, MPL: myeloproliferative leukemia virus oncogene

12 patients on ruxolitinib treatment were diagnosed with post-ET MF or post-PV MF. The median time to post-ET MF or post-PV MF progression was 47 (4-135) months after ET or PV were diagnosed. The evaluation of bone marrow biopsies showed that 25 (83.3%) patients had grade 2-3 reticulin fibrosis and 23 (76.7%) patients had grade 2-3 collagen fibrosis. 20 (66.7%) patients had JAK-2 mutation, while 9 (30.0%) patients did not have any JAK-2, CALR or MPL mutations. 27 (90.0%) patients had used hydroxyurea before ruxolitinib, while only 2 (6.7%) patients had used anagrelide. None of the patients used ruxolitinib as the first line treatment. The initial ruxolitinib dose was 2x20 mg in 21 (70.0%) patients. Anemia, thrombocytopenia or leukopenia developed in 18 (60.0%) patients during follow-u*p* period. Dose reduction was required in 13 (43.3%) patients due to side effects. Thrombocytopenia was the most common adverse event leading to dose reduction.

When ruxolitinib was initiated, median spleen size measured by ultrasonography (USG) was 210 mm (122-300). In the treatment follow-up, spleen sizes were measured as 180 mm (115-250) at 3rd month and 175 mm (110-270) at 6th month. The change in the spleen size is presented in Figure 1. Spleen size decreased significantly at 3rd and 6th months of ruxolitinib treatment ($X^2(2)=30.692$, $p=0.000$).

Spearman correlation test conducted to determine the relationship between JAK-2 allele burden and response rates at the 3rd and 6th month showed that there is no relationship between the JAK-2 allele burden and the response rate (treatment success) (r=0.192 and 0.218, $p=0.430$ and $p=0.454$). JAK-2 allele burden and response rates were presented in Table 2.

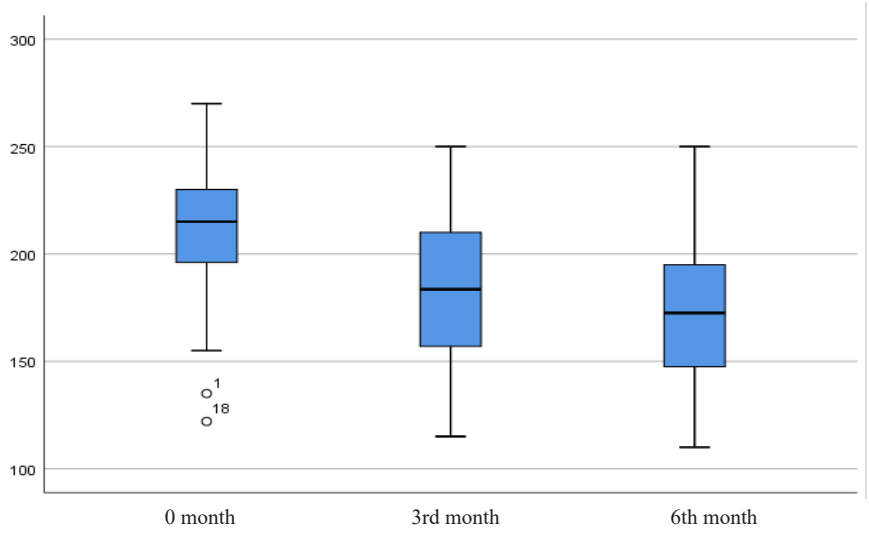


Figure 1. Spleen size in time

Table 2. Comparison of JAK-2 allele burden and Ruxolitinib response rates

Test		N	r	*p*
JAK-2 allele burden	3rd month response rate	19	0.192	0.430
	6th month response rate	14	0.218	0.454

Discussion

Ruxolitinib is a selective JAK-1/2 inhibitor used in the treatment of myelofibrosis (PMF, Post-ET MF and Post-PV MF). The double-blind, placebo-controlled studies proved its safety and efficacy to control splenomegaly and constitutional symptoms [14, 19, 20]. Our study proved its efficacy once again by the significant decrease in spleen size and managing constitutional symptoms. However, its safety was also reported since no adverse event leading to discontinuation was observed.

Intracellular tyrosine kinase JAK-2 plays a role in the growth and proliferation of erythropoietin and thrombopoetin receptors [21]. Ruxolitinib may cause selective JAK-1/2 inhibition, leading to anemia and/or thrombocytopenia. Recently developed anemia, thrombocytopenia or leukopenia were observed during treatment in 18 patients included in our study. However, only one patient had severe anemia requiring erythrocyte suspension support. Thrombocytopenia was more moderate and no transfusion support was needed. No complications due to thrombocytopenia have developed. However, dose adjustment was required due to the decreased platelet value in several patients. Besides all these, it has already been found in one study that low-dose ruxolitinib is effective in the treatment of MF [22]. Both anemia and platelet values improved in the next stages of the treatment. Several studies showed that anemia and thrombocytopenia may develop in the early stages of treatment, but this condition improves in the next weeks of the treatment continuation [19, 23, 24].

Rarely leukocytosis or thrombocytosis as well as anemia and thrombocytopenia may develop after hydroxyurea and anagrelide treatments are discontinued and Ruxolitinib treatment is initiated [25]. The control of the blood values is important to prevent thromboembolic complications. However, no standard treatment was determined for these patients. Ruxolitinib is known to provide optimum hematocrit management in patients and reduce the phlebotomy requirement [26]. However,

an additional treatment may be required for leukocytosis and thrombocytosis. In a recent study, it has been shown that ruxolitinib can be used alone or in combination for MF treatment [27]. Platelet level was increased (>1.500.000/ mm^3) in one of our patients after ruxolitinib treatment. Hydroxyurea was combined with Ruxolitinib in this patient. The platelet level was controlled without any adverse events. Several studies showed that successful results have been obtained with the addition of hydroxyurea when ruxolitinib treatment alone could not control leukocytosis and/or thrombocytosis [25]. It contributed to the control of splenomegaly and constitutional symptoms without a serious side effect potential [25].

The change in spleen size was the most important response criterion when examining our patients retrospectively. The relationship between the decrease in spleen size and mean survival has been observed in previous studies [28]. The spleen sizes of our patients at the 3rd and 6th months decreased significantly during the treatment as compared to the baseline dimensions. This has been evaluated as the efficacy of the treatment. In a previous study ruxolitinib was shown led to rapid and sustained reduction in spleen size within the first 6 months [29]. It is known that ruxolitinib treatment may reverse fibrosis in the bone marrow [30]. Extramedullary hematopoiesis improves with the regression of fibrosis and, in conclusion, the spleen size decreases.

Ruxolitinib not only reduces spleen size but also improves the constitutional symptom burden [26]. However higher doses of ruxolitinib were associated with higher spleen response rates, but not with symptom improvement [31]. Low-dose ruxolitinib has been shown to be effective on constitutional symptoms [22]. In several countries, it is approved for use in PMF, Post-ET MF and Post-PV MF patients with splenomegaly and/or symptoms due to the condition. In our two patients, ruxolitinib treatment was initiated for severe constitutional symptoms without splenomegaly. The treatment improved the symptoms of the patients completely.

We found that the efficacy of the JAK-2 inhibitor Ruxolitinib did not increase as the JAK-2 allele burden increased, and we found no linear relationship between the JAK-2 allele burden and efficacy. During Ruxolitinib treatment, it's observed that JAK-2 allele burden was significantly reduced as compared to the best applicable treatment [11, 30]. We consider that it might be the cause of not obtaining the expected increase in efficacy as JAK-2 allele burden increases. On the other hand, ruxolitinib efficacy was not only observed in JAK-2 positive patients but also in other CALR, MPL or triple negative patients.

In conclusion, Ruxolitinib is an effective and safe treatment method in PMF, Post-PV MF and Post-ET MF patients. Ruxolitinib is very effective to relieve constitutional symptoms and decrease spleen size. Despite JAK-2 inhibition, no linear relationship was found between JAK-2 allele burden and treatment efficacy.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Vannucchi AM, Guglielmelli P. Advances in understanding and management of polycythemia vera. Curr Opin Oncol 2010;22:636-641. https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32833ed81c
2. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Vannucchi AM, Tefferi A. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: Clinical and molecular advances. Blood Rev 2016;30:453-459 http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2016.06.001
3. Mesa RA, Green A, Barosi G, Verstovsek S, Vardiman J, Gale RP. MPN-associated myelofibrosis (MPN-MF). Leuk Res 2011;35:12-13. https://doi.org/10.1016/j.leukres.2010.07.019
4. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the international working group for myelofibrosis research and treatment. Leukemia 2008;22:437-438. https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404914
5. Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. Cancer 2006;109:68-76. https://doi.org/10.1002/cncr.22365
6. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International working group for myelofibrosis research and treatment Blood 2009;113:2895-2901. https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-170449.

7. Vainchenker W, Constantinescu S. JAK/STAT signaling in hematological malignancies. Oncogene 2013;32:2601-2613. https://doi.org/10.1038/onc.2012.347
8. Rampal R, Al Shahrour F, Abdel Wahab O, et al. Integrated genomic analysis illustrates the central role of JAK-STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasm pathogenesis. Blood 2014;123:123-133. https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-554634
9. Tefferi A, Finke CM, Lasho TL, et al. U2AF1 mutations in primary myelofibrosis are strongly associated with anemia and thrombocytopenia despite clustering with JAK2V617F and normal karyotype. Leukemia 2014;28:431-433. https://doi.org/10.1038/leu.2013.286
10. Quintás Cardama A, Vaddi K, Liu P, et al. Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms. Blood 2010;115:3109-3117. https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-214957
11. Vannucchi AM, Verstovsek S, Guglielmelli P, et al. Ruxolitinib reduces JAK2 p.V617F allele burden in patients with polycythemia vera enrolled in the RESPONSE study. Ann Hematol 2017;96:1113-1120. https://doi.org/10.1007/s00277-017-2994-x
12. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. J Hematol Oncol 2017;10:55. https://doi.org/10.1186/s13045-017-0417-z
13. Guglielmelli P, Biamonte F, Rotunno G, et al. Impact of mutational status on outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib in the COMFORT-II study. Blood 2014;123:2157-2160. https://doi.org/10.1182/blood-2013-11-536557
14. Al Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. Haematologica 2016;101:1065-1073. https://doi.org/10.3324/haematol.2016.143677
15. Kröger N, Thiele J, Zander A, et al. Rapid regression of bone marrow fibrosis after dose-reduced allogeneic stem cell transplantation in patients with primary myelofibrosis. Exp Hematol 2007;35:1719-1722. https://doi.org/10.1016/j.exphem.2007.08.022
16. Gupta V, Hari P, Hoffman R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. Blood 2012;120:1367-1379. https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-399048
17. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. J Clin Oncol 2011;29:392-397. https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.2446
18. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. Blood 2013;122:1395-1398. https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-488098
19. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med 2012;366:799-807. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110557
20. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. Leukemia 2016;30:1701-1707. https://doi.org/10.1038/leu.2016.148
21. Verstovsek S. Ruxolitinib: an oral Janus kinase 1 and Janus kinase 2 inhibitor in the management of myelofibrosis. Postgrad Med 2013;125:128-135. https://doi.org/10.3810/pgm.2013.01.2628
22. Yang Y, Luo H, Zheng Y, et al. Low-dose ruxolitinib shows effective in treating myelofibrosis. Ann Hematol 2020. https://doi.org/10.1007/s00277-020-04311-z
23. Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso Ramos CE, et al. Long-term effects of ruxolitinib versus best available therapy on bone marrow fibrosis in patients with myelofibrosis. J Hematol Oncol 2018;11:42. https://doi.org/10.1186/s13045-018-0585-5
24. Mesa RA, Cortes J. Optimizing management of ruxolitinib in patients with myelofibrosis: the need for individualized dosing. J Hematol Oncol 2013;6:79. https://doi.org/10.1186/1756-8722-6-79
25. Breccia M, Luciano L, Pugliese N, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib and hydroxyurea combination in patients with hyperproliferative myelofibrosis. Ann Hematol 2019;98:1933-1936. https://doi.org/10.1007/s00277-019-03727-6
26. Griesshammer M, Saydam G, Palandri F, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly: 80-week follow-up from the RESPONSE-2 trial. Ann Hematol 2018;97:1591-1600. https://doi.org/10.1007/s00277-018-3365-y
27. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol 2020. https://doi.org/10.1002/ajh.26050
28. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjian JJ, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. Haematologica 2015;100:1139-1145. https://doi.org/10.3324/haematol.2014.119545

29. Gill H, Leung GMK, Yim R, et al. Myeloproliferative neoplasms treated with hydroxyurea, pegylated interferon alpha-2A or ruxolitinib: clinicohematologic responses, quality-of-life changes and safety in the real-world setting. Hematology 2020;25:247-257. https://doi.org/10.1080/16078454.2020.1780755

30. Wilkins BS, Radia D, Woodley C, Farhi SE, Keohane C, Harrison CN. Resolution of bone marrow fibrosis in a patient receiving JAK1/JAK2 inhibitor treatment with ruxolitinib. Haematologica 2013;98:1872-1876. https://doi.org/10.3324/haematol.2013.095109

31.Gupta V, Griesshammer M, Martino B, et al. Analysis of predictors of response to ruxolitinib in patients with myelofibrosis in the phase 3b expanded-access JUMP study. Leuk Lymphoma 2020;19:1-9. https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1845334

Ethic committee appravol: Antalya Training and Research Hospital Clinical Studies Ethics Committee with decision 18/06/2020-9/30.

Contributions of the authors to the article

M.G. was the corresponding author who designed and wrote this study. M.G. and E.K. researched the data and contributed to discussion. M.G. and E.K. contributed to the interpretation of the results. Literature data were provided by M.G. and E.K., M.G. and E.K. discussed and approved the final manuscript.

Araştırma Makalesi *Research Article*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.817962

Çocuk nöroloji polikliniğine başvuran migren tanılı hastaların retrospektif özelliklerinin incelenmesi

Investigation of patients with migraine admitted to pediatric neurology outpatient clinic: a retrospective study

Hilal Aydın, İbrahim Hakan Bucak

Gönderilme tarihi:29.10.2020 Kabul tarihi:25.11.2020

Özet

Amaç: Çocuk nöroloji pratiğinde migren oldukça sık rastlanılmaktadır. Migren tanısı hasta hikayesi ve ayrıntılı nörolojik muayane ile konulur. Bu çalışmada yeni kurulan bir çocuk nöroloji polikliniğinde migren tanısı konulan olgularımızın klinik ve demografik özelliklerini retrospektif olarak sunmayı hedefledik.

Gereç ve yöntem: Üçüncü basamak bir hastanenin (Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi) çocuk nöroloji polikliniğine 01 Ekim 2017-30 Nisan 2019 tarihleri arasında baş ağrısı şikayeti ile başvuran ve pediatrik hastalarda "Migren Tipi Baş Ağrısı Tanı Ölçütleri (ICHD-3 beta)" kriterleri temel alınarak migren tanısı konulan 55 hasta retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması 12,25±2,25 (8-17) yıl idi. Hastaların 29'u (%52,73) erkek ve 26'sı (%47,27) kız idi. Kız olguların yaş ortalaması 13,15±2,67 (8-17) yıl ve erkek olguların yaş ortalaması 12,75±1,57 (9,16-16) yıl idi. Migren vakalarının 11-14 yaş grubunda erkek cinsiyette, 15-18 yaş grubunda kız cinsiyette daha fazla olduğu saptandı. Ataklarda ağrı süresi 80,19±24,29 dk (30-120 dakika) olarak belirlenmiştir. Baş ağrısına 46 (%83,64) hastada fotofobi ve fonofobi, 40 (%72,74) hastada bulantı ve kusma eşlik ettiği saptandı. Olguların 30'unda (%54,54) ağrıyı tetikleyici etken olduğu izlendi. Eliminasyon konusunda bilgi verildikten sonra 19 (%34,54) hastanın baş ağrısı sıklığı ve süresinde azaldığı görüldü. Profilaktik tedavi 35 hastaya başlandı ve en sık tercih edilen ilaç fluranizindi. Önleyici tedavi başlanılan hastaların hepsinde ağrı sıklığı ve süresinde azalma saptandı.

Sonuç: Migren tanısı konulan hastalara provakatif faktörler konusunda bilgilendirildi. Eliminasyon sonrası, hastaların baş ağrısı sıklık ve sayısının azaldığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Çocuk, birincil baş ağrısı, migren, fluranizin.

Aydın H, Bucak İH. Çocuk nöroloji polikliniğine başvuran migren tanılı hastaların retrospektif özellikleri. Pam Tıp Derg 2021;14:330-336.

Abstract

Purpose: Migraine is common in pediatric neurology practice. The diagnosis of migraine is made based on a thorough anamnesis to be taken from the patient and detailed neurological examination. The aim of this study was to retrospectively present the clinical and demographic characteristics of patients diagnosed with migraine in a newly established pediatric neurology outpatient clinic.

Materials and methods: This study retrospectively analyzed the data of a total of 55 pediatric patients, who were admitted to Adıyaman University Faculty of Medicine pediatric neurology outpatient clinic between 1 October 2017 and 30 April 2019 with the complaint of headache and diagnosed with migraine based on the Diagnostic Criteria for Migraine Type Headache in pediatric patients published in the third edition of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3).

Results: The mean age of the patients was 12.25±2.25 (8-17) years. Twenty-six (47.27%) of the patients were female and 29 (52.73%) were male. The mean age of the female and male patients was 13.15±2.67 (8-17) years and 12.75±1.57 (9.16-16) years, respectively. The prevalence of migraine was found to be higher in male patients aged 11-14 years and in females aged 15-18 years. The duration of pain in attacks was determined to be 80.19±24.29 minutes (30-120 minutes). Headache was found to be accompanied by photophobia and phonophobia in 46 (83.64%) patients and by nausea and vomiting in 40 (72.74%) patients. The triggering factor was found to be present in 30 of the cases (54.54%). After patients were informed about elimination, a decrease in the frequency and duration of headache was observed in 19 (34.54%) patients. Prophylactic treatment was

Hilal Aydın, Dr. Öğr. Üye. Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bölümü, Balıkesir, Türkiye, e-posta: drhilalaydin@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-2448-1270) (Sorumlu Yazar)

İbrahim Hakan Bucak, Doç. Dr. Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye, e-posta: drhbucak@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-3074-6327)

initiated in 35 patients and the most preferred drug was flunarizine. A decrease was observed in the frequency and duration of pain in all patients for whom preventive treatment was initiated.
Conclusion: Patients diagnosed with migraines were informed about provocative factors. The frequency and the number of headache was observed to decrease after elimination.

Key words: Child, primary headache, migraine, fluranizine.

Aydın H, Bucak IH. Investigation of patients with migraine admitted to pediatric neurology outpatient clinic: a retrospective study. Pam Med J 2021;14:330-336.

Giriş

Migren pediatrik populasyonda oldukça sık görülmektedir. Migren prevelansı ergenlik döneminde artmakta, 5 ila 10 yaş arası çocuklarda %5, gençlerde %15 oranında görülmektedir [1, 2]. Migren çocuk ve erken ergenlik döneminde kız ve erkeklerde eşit oranda görülürken, geç ergenlik döneminde kızlarda daha fazla izlendiği ve bu oranın erişkinlerle benzerlik gösterdiği belirtilmiştir [1]. Pediatrik hastalarda migren tanısı Migren Tipi Baş Ağrısı Tanı Ölçütleri (ICHD-3 beta) şunlardır [3];

A. En az beş atak B ve D tanı kriteri ölçütlerini karşılamalı

B. Baş ağrısı 2-72 saat sürmeli

C. Baş ağrısının özellikleri aşağıdakilerden en az ikisini kapsamalı

• Tek taraflı bazen bilateral, frontotemporal bölgede görülebilen

• Zonklayıcı vasıfta

• Şiddetli

• Fiziksel aktivite ile ağrıda artış gözlenmesi ağrı sırasında aktiviteden kaçınma

D. Baş ağrısı ile eş zamanlı aşağıdakilerden en az biri gözlenmeli

• Bulantı ve/veya kusma

• Fotofobi ve fonofobi

E. Altta yatan başka bir neden bulunmamalı

Bu çalışmamızda yeni kurulan bir çocuk nöroloji polikliniğinde migren tanısı konulan olgularımızın klinik ve demografik özelliklerini retrospektif olarak sunmayı hedefledik.

Gereç ve yöntem

Çalışma, üçüncü basamak bir hastanenin çocuk nöroloji polikliniğine 01.10.2017-30.04.2019 tarihleri arasında baş ağrısı şikayeti ile başvuran ve pediatrik hastalarda “Migren Tipi Baş Ağrısı Tanı Ölçütleri (ICHD-3 beta)” kriterleri temel alınarak migren tanısı konulan 55 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Olguların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), migren ile ilişkili klinik özellikleri ‘baş ağrısının özellikleri, yakınma süresi, baş ağrısı sıklığı (haftalık atak sayısı), baş ağrısı süresi, lokalizasyonu (tek/çift taraflı), bulantı-kusma-fotofobi-fonofobi gibi eşlik eden bulgular, aura varlığı, aktiviteyle tetiklenme/artma öyküsü’, özgeçmiş ve soygeçmiş öyküleri, koruyucu tedavi alıp almadıkları incelenmiştir.

Eşlik eden epilepsi/nöbet, mental retardasyon, serebral palsi gibi nörolojik bir hastalığı olan veya sistemik kronik bir hastalığı olan, baş ağrısına sebep olabilecek herhangi bir kronik hastalığı veya patolojisi olan (intrakranial tümorler, inflamatuar hastalıklar, kranial nevraljiler, yakın zamanda kafa travması), kronik günlük baş ağrısı, küme baş ağrısı, kronik/epizodik migren saptanan veya ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel analiz SPSS (23.0, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Değişkenler ortalama±standart sapma, sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterildi. Çalışma için, Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan onay alındı.

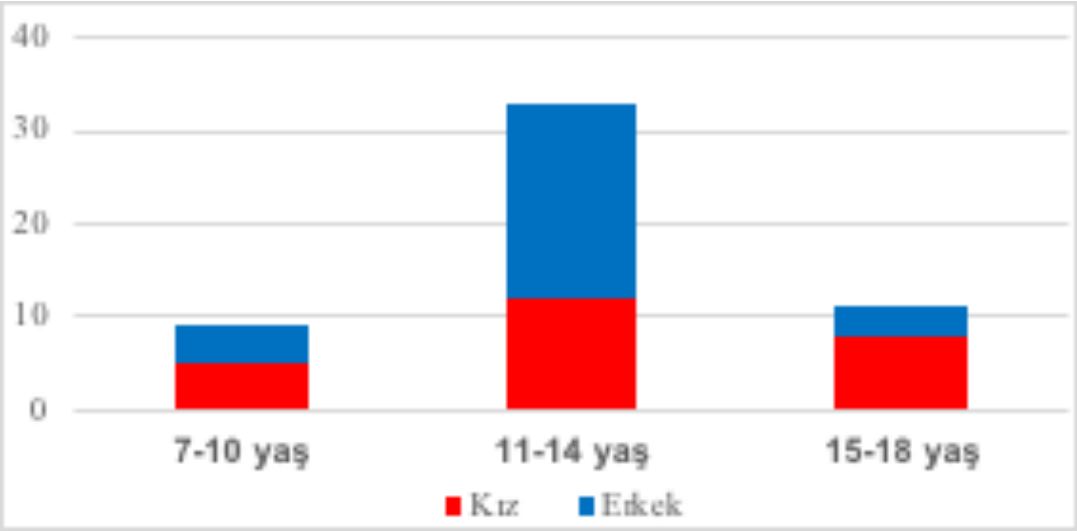
Bulgular

Çalışmaya 55 migren hastası dahil edildi. Olguların yaş ortalaması 12,25±2,25 (8-17) yıl idi. Hastaların 26’si (%47,27) kız ve 29’ü (%52,73) erkek idi. Kız olguların yaş ortalaması 13,15±2,67 (8-17) yıl ve erkek olguların yaş ortalaması 12,75±1,57 (9,16-16) yıl idi. Migren

başlama yaşı ortalama 11,6±2,46 (5-17) yıl olarak tespit edildi. Erkeklerin migren başlama yaşı ortalama 11,95±2,97 (5-17) yıl, kızların migren başlama yaşı ortalama 11,19±1,69 (5-17) yıl idi. 7-10 yaş arası migren tanısı konulan 9 (%16,36) olgu, 11-14 yaş arası 33 (%60) olgu, 15-18 yaş arası 13 (%23,64) olgu tespit edildi. 7-10 yaş arası 5 (%9,09) kız olgu, 4 (%7,27) erkek olgu, 11-14 yaş arası 21 (%38,18) erkek olgu, 12 (%21,82) kız olgu, 15-18 yaş arası 9 (%16,37) kız olgu, 4 (%7,27) erkek olgu saptandı. 11-14 yaş arasında erkek olguların, 15-18 yaş arasında kız olguların daha fazla olduğu saptandı. Tablo 1'de yaş aralıklarına göre cinsiyet dağılımı gösterilmiştir.

11 (%20) olguda görsel, 3 (%5,45) olguda duyusal aura olmak üzere toplam 14 (%25,45) olguda baş ağrısı öncesinde aura bildirilmiştir. Baş ağrısı sıklığı 5 (%9,09) hastada her gün, 37 (%67,27) hastada haftada 2-6 kez, 4 (%7,27) hastada haftada 1 kez, 9 (%16,37) hastada ayda 1-3 kez olarak belirtildi. Ataklarda ağrı süresi 80,19±24,29 dk (30-120 dk) olarak belirlenmiştir ve ağrı süresi 90 dk olanların sayısı çoğunluğu oluşturmaktaydı (n:37, %67,27). Baş ağrısı karakteri sorgulandığında 26 (%47,27) hastanın bilateral, 29 (%52,73) hastanın unilateral tutulum, 19 (%34,54) hastanın frontal bölgede, 21 (%38,18) hastanın temporal bölgede ve 15 (%27,28) hastada tüm kafayı saran özellikte olduğu belirlendi. Sekiz (%14,55) hastada bulantı ve kusmanın eşlik etmediği, 40 (%72,73) hastada bulantı ve kusma eşlik ettiği, 6 (%10,90) hastada sadece bulantı, 1 (%1,82) hastada sadece kusma eşlik ettiği görüldü. Kırk altı (%83,64) hastada baş ağrısına fotofobi ve fonofobi eşlik ettiği, 7 (%12,72) hastada fotofobi ve fonofobinin eşlik etmediği, 2 (%3,64) hastada sadece fotofobinin eşlik ettiği saptandı.

Tablo 1. Olguların yaş aralıklarına göre cinsiyet dağılımı



Hastaların 35'inde (%63,63) ailede migren öyküsü saptandı. Olguların 30'unda (%54,54) ağrıyı tetikleyici etken olduğu belirlendi. Tetikleyici etkenler arasında en sık gürültü ve ışık (n:26, %47,27), en az (n:1, %1,82) kalabalık oluşturmaktaydı. Beş (%9,09) olgu vücut ağırlığına göre >97 persantil, 7 (%12,72) olgu <3 persantil olarak tespit edildi.

Hastalara önleyici tedbirler konusunda bilgi verildikten sonra, 19 (%34,54) hastanın baş ağrısı sıklığı ve süresinde azaldığı görüldü. 20 (%36,36) olguya atak anında analjezik, 35 (%63,64) olguya önleyici tedavi [30 (%54,54) olguya fluranizin, 2 (%3,64) olguya propranolol, 3 (%5,46) olguya topiramat)] başlanıldı. Önleyici tedavi başlanılan hastaların hepsinde ağrı sıklığı ve süresinde azalma saptandı. Olgularımızın klinik ve demografik özellikleri Tablo 2'de sunuldu.

Tablo 2. Olguların klinik ve demografik özellikleri

Hasta Sayısı	55
Yaş ortalaması, yıl; ±SS	12,25±2,25 (8-17)
Cinsiyet (Erkek/Kız)	Erkek n:29 (%52,73)
	Kız n:26 (%47,27)
Yaş dağılımı	
7-10 yaş	n:9 (%16,36)
11-14 yaş	n:33 (%60)
15-18 yaş	n:13 (%23,64)
Baş ağrısı süresi	80,19±24,29 dk (30-120 dakika)
Baş ağrısı atak sayısı	
Her gün	n:5 (%9,09)
2-6 kez/hafta	n:37 (%67,27)
1 kez/hafta	n:4 (%7,27)
1-3 kez/ay	n:9 (%16,37)
Auralı migren (%)	n:14 (%25,45)
Aurasız migren (%)	n:41 (%74,55)
Tek taraflı (%)	n:29 (%52,73)
Çift taraflı (%)	n:26 (%47,27)
Bulantı-kusma (%)	n:40 (%72,74)
Sadece bulantı (%)	n:6 (%10,90)
Sadece kusma (%)	n:1 (%1,82)
Bulantı-kusma yok (%)	n:8 (%14,54)
Fotofobi – Fonofobi (%)	n:46 (%83,64)
Fonofobi (%)	n:0 (%0)
Fotofobi (%)	n:2 (%3,64)
Fotofobi-fonofobi yok (%)	n:7 (%12,72)
Ailede migren öyküsü (%)	n: 35 (%63,63)
Ağrıyı tetikleyici etmenden etkilenen olgu sayısı (%)	n:30 (%54,54)
Eliminasyon sonrası baş ağrısı sıklığı ve sayısı azalan olgu	n:19 (%34,54)
• Ataklar anında analjezik	n:20 (%36,36)
• Önleyici tedavi	n:35 (%63,64)
► Fluranizin	n:30 (%54,54)
► Propranolol	n:2 (%3,64)
► Topiramat	n:3 (%5,46)

Tartışma

Migren çocuk ve ergenlerin yaklaşık %10'unu etkilemektedir. Migren çocuk ve erken ergenlik döneminde, kız ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir. Geç ergenlik döneminde ise kızlarda daha fazla izlendiği ve bu dönemde migren görülme sıklığının erişkinlerle aynı olduğu belirtilmiştir [1]. Literaturde Akyol ve ark.'nın [4] yaptığı çalışmada 9-15 yaş arası çocuklarda kız/erkek oranı: 1,5, Abu Arafeh ve Russel [5] çalışmasında 5-15 yaş arasında migreni olan olgularda kız/erkek oranı 1,4 olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak erkek cinsiyet çoğunluğu oluşturmaydı. 15-18 yaş grubunda migren kız cinsiyette daha fazla izlenirken, yine literatürden farklı olarak 11-14 yaş grubunda migrenin erkek cinsiyette daha fazla görüldüğü saptandı. Bu durumun, 11-14 yaş grubunda hem hasta sayısının hem de erkek cinsiyetin en fazla görüldüğü yaş grubu olması nedeni ile anlaşılamadı.

Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırma Komitesine göre migren; çocuklarda sıklıkla bilateral izlenirken, geç ergenlik ve erken yetişkin dönemde migrene bağlı baş ağrısı tek taraflı olma eğilimindedir [3]. Migrenli hastalar genellikle ses ve ışığa hassastırlar. Bulantı, fiziksel aktivite ile ağrının provake olması beklenmektedir. Bizim çalışmamızda baş ağrısı karakteri sorgulandığında; baş ağrısı çoğunlukla unilateral ve temporal bölgede, baş ağrısına fotofobi-fotofobi ve bulantı-kusma eşlik ettiği görüldü. Hershey ve ark. [6] 125 migren tanılı çocuk hastada ağrının yaklaşık %83 oranında bilateral olduğunu, Akyol ve ark.'nın [4] yaptığı çalışmada ise migren baş ağrısının %76,5 oranında unilateral olduğu bildirilmiştir. Akyol ve ark. [4] migrenli hastalarda fotofobi ve fonofobi %75,8, bulantı ve/veya kusma %69,8 saptamışlardır. Bizim çalışmamızda baş ağrısına 40 (%72,73) hastada bulantı ve kusma, 46 (%83,64) hastada fotofobi ve fonofobi eşlik ettiği görülmüştür. Baş ağrısına eşlik eden semptomlar literatur bilgileri ile uyumlu olarak saptandı. Migren tanısı konulan olgularda baş ağrısı olduğu dönemlerde rutin etkinliklerden kaçınma ve okul devamsızlığı görüldüğü raporlanmıştır [7]. Hastalarımızı okul devamsızlığı açısından değerlendiremediğimiz için bu konuda veri sağlayamadık.

Migren ile ilgili auralı ve aurasız olmak üzere iki klinik sendrom belirtilmiştir [8]. Aurasız migren, auralı migrenden daha sık görülmektedir. Aura; geçici nörolojik semptomlar olarak tanımlanır, özellikle duyusal veya görsel semptomlar şeklinde migrenli hastaların %10-15'inde ortaya çıkmaktadır [9]. Auralı migren tanılı, yaşları 5-17 arasında, 164 olgunun değerlendirildiği retrospektif bir kohortta, atak sırasında görsel semptomlar olguların %93'ünde ve duyusal semptomlar olguların %5,5'inde saptanmıştır [10]. Auralı migren görülme sıklığını Abu Arafeh ve Russel [5] %26,4, Mavromichalis ve ark. [11] %45,2 oranında bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda %5,45 olguda duyusal semptomlar saptanırken, %20 olguda görsel semptomlar izlenmiştir. Auralı migren görülme sıklığı literatur ile uyumlu bulunurken, görsel semptomların az rastlanılması çalışmaya alınan hasta sayısının az olması ile ilişkilendirildi.

Çocukluk çağı migren tedavisi; önleyici ve atak tedavisi şeklindedir. Önleyici tedavide ilk basamak; yaşam tarzı değişikliği ve tetikleyici etmenlerin saptanıp eliminasyonunun sağlanmasıdır. Önleyici tedavide düzenli fiziksel aktivite, gevşeme teknikleri, uyku hijyeni, stress yöntemi ve kafein alımının azaltımı gibi bazı yaklaşım yöntemleri mevcuttur [12]. Hastalarımızın 30'unda (%54,54) ağrıyı tetikleyici etmenler saptanmış ve eliminasyon sonrası 19 (%34,54) olgunun baş ağrısı sıklığı ve sayısının azaldığı görüldü. Haftada iki veya daha fazla atak geçiren hastalarda koruyucu tedavilerin gerekli olduğu vurgulanmaktadır [13]. Pediatrik migren hastalarında koruyucu tedavinin seçilmesinde standartize edilmiş bir rehber bulunmamaktadır. Koruyucu tedaviler arasında; antidepresanlar (amitriptilin), triptanlar, antiepileptik ilaçlar (topiramat, valproik asit, levetirasetam), kalsiyum kanal blokeri, nutrisyonel destek ürünleri (B2, Mg, koenzim Q) kullanılan ilaçlardır. Fluranizin önleyici migren tedavisinde sık kullanılan ilaçlardan biridir [14].

Bizim olgularımızda da fluranizin başlanılan hasta sayısı 30 (%54,54) idi. Fluranizin tedavisi başlanan hastaların tamamında baş ağrısı sıklık ve sayısında azalma olduğu belirlendi. Fluranizin önleyici migren tedavisinde kullanılması gerektiği sonucuna varıldı.

Bu araştırmanın retrospektif karakterde olması, okula devamsızlık konusunda sorgulamanın yeterli yapılamaması ve hasta sayısının azolması çalışmamızdaki kısıtlılıklar olarak değerlendiriyoruz.

Sonuç olarak, migren tanısı konulan hastalara gereksiz laboratuvar tetkiklerinden kaçınılarak baş ağrısına sebep olabilecek provakatif ve kötüleştiren faktörler konusunda uyarıldı. Eliminasyon sonrası hastaların baş ağrısı sıklık ve sayısının azaldığı görüldü. Profilaktik tedavi gerektiren olgularda en sık kullandığımız ilaç fluranizin olup; ilaçla ilgili herhangi bir yan etkiye rastlanılmadı. Daha fazla sayıda migren tanılı olguların klinik ve demografik özelliklerin paylaşıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Abu Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population- based studies. Dev Med Child Neurol 2010;52:1088-1097. https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2010.03793.x
2. Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC, Lipton RB. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. Cephalalgia 2010;30:1065-1072. https://doi.org/10.1177/0333102409355601
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38:1-211. https://doi.org/10.1177/0333102417738202
4. Akyol A, Kiylioglu N, Aydin I, et al. Epidemiology and clinical characteristics of migraine among school children in the Menderes region. Cephalalgia 2007;27:781-787. https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01343.x
5. Abu Arafeh I, Russel G. Prevalence of headache and migraine in school children. BMJ 1994;309:765-769. https://doi.org/10.1136/bmj.309.6957.765
6. Hershey AD, Winner P, Kabbouche MA, et al. Use of the ICHD-II criteria in the diagnosis of pediatric migraine. Headache 2005;45:1288-1297. https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.00260.x
7. Lewis DW. Pediatric migraine. Neurol Clin 2009;27:481-501. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.11.003
8. Kelly M, Strelzik J, Langdon R, DiSabella M. Pediatric headache: overview. Curr Opin Pediatr 2018;30:748-754. https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000688
9. Spiri D, Rinaldi VE, Titomanlio L. Pediatric migraine and episodic syndromes that may be associated with migraine. Ital J Pediatr 2014:40;92. https://doi.org/10.1186/s13052-014-0092-4
10. Balestri M, Papetti L, Maiorani D, et al. Features of aura in paediatric migraine diagnosed using the ICHD 3 beta criteria. Cephalalgia 2018;38:1742-1747. https://doi.org/10.1177/0333102417748571
11. Mavromichalis I, Anagnostopoulos D, Metaxas N, Papanastassiou E. Prevalence of migraine in school children and some clinical comparisons between migraine with and without aura. Headache 1999;39:728-736. https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1999.3910728.x
12. Torriero R, Capuano A, Mariani R, et al. Diagnosis of primary headache in children younger than 6 years: a clinical challenge. Cephalalgia 2017;37:947-954. https://doi.org/10.1177/0333102416660533
13. Kroon Van Diest AM, Powers SW. Cognitive behavioral therapy for pediatric headache and migraine: why to prescribe and what new research is critical for advancing integrated biobehavioral care. Headache 2019;59:289-297. https://doi.org/10.1111/head.13438
14. Dooley JM. The evaluation and management of pediatric headaches. Pediatr Child Health 2009;14:24-30. https://doi.org/10.1093/pch/14.1.24

Etik kurul onayı: Bu çalışma için, Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 05.10.2020 tarih ve 2020/9-28 sayı ile onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

H.A. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. H.A. ve İ.H.B teoriyi geliştirmiş ve materyel metod bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini H.A. yapmıştır. Makalenin tartışma bölümü H.A. ve İ.H.B tarafından yazılmış, İ.H.B. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Araştırma Makalesi *Research Article*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.804703

Is caffeine a predisposing risk factor for developing intestinal injury in newborn rats?

Kafein sıçan yavrularında bağırsak hasarı gelişiminde predispozan bir risk faktörü mü?

Özmert M.A. Özdemir, Savaş Saldıray, Yaşar Enli, Nilay Şen Türk, Hacer Ergin

Gönderilme tarihi:06.10.2020 Kabul tarihi:25.12.2020

Abstract

Purpose: To investigate of histopathologic and biochemical effects of caffeine citrate in newborn rats with hypoxia/reoxygenation (H/R)-induced intestinal injury.

Materials and methods: One-day-old, 32 Wistar albino newborn rats (n=8) were randomly divided into four groups: control group (group1, n=8), caffeine group (group2, caffeine citrate administered subcutaneously, n=8), H/R group (group3, exposed to H/R, n=8), and caffeine + H/R group (group4, caffeine citrate administered and exposed to H/R, n=8). Caffeine citrate was initiated at a loading dose of 20 mg/kg, followed by a maintenance dose of 5 mg/kg/day, subcutaneously. On day 4th, all animals except for groups 1 and 2 were exposed to H/R and sacrificed 6 hours after H/R procedure. Histopathological injury scores (HISs), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), and oxidative stress index (OSI: total oxidant status "TOS"/total antioxidant status "TAS") levels were measured in intestinal samples.

Results: As histopathological, the most severe damage was observed in H/R-induced groups (p<0.01). Although not statistically significant, the mean HISs of caffeine group was higher than the control group and lower than the H/R group. The levels of TNF-α, IL-6 and OSI in the groups 2, 3 and 4 were significantly higher than the control group (p<0.05). However, these biochemical parameters in the caffeine group were significantly lower than those of the H/R-induced groups (p<0.01).

Conclusion: This study showed that caffeine citrate significantly increased the intestinal tissue levels of TNF-α, IL-6, and OSI. As a result, caffeine may be a predisposing risk factor for developing intestinal injury.

Key words: Caffeine, intestinal injury, newborn.

Ozdemir OMA, Saldıray S, Enli Y, Sen Turk N, Ergin H. Is caffeine a predisposing risk factor for developing intestinal injury in newborn rats? Pam Med J 2021;14:338-345.

Öz

Amaç: Hipoksi/reoksijenizasyon (H/R) ile intestinal hasarlanma oluşturulan sıçan yavrularında kafein sitratın histopatolojik ve biyokimyasal etkilerini araştırmak.

Gereç ve yöntem: Bir günlük 32 Wistar albino sıçan yavrusu rastgele dört gruba ayrıldı: kontrol grubu (grup1, n=8), kafein grubu (grup2, subkutan kafein sitrat uygulanan, n=8), H/R grubu (grup3, H/R uygulanan, n=8) ve kafein+H/R grubu (grup4, kafein sitrat verilen ve H/R uygulanan, n=8). Kafein sitrat, 20 mg/kg'lık bir yükleme dozunda başlatıldı, ardından subkutan 5 mg/kg/günlük idame dozu takip edildi. Dördüncü günde, grup 1 ve 2 dışındaki tüm hayvanlar H/R'ye maruz bırakıldı ve H/R prosedüründen 6 saat sonra öldürüldü.

Histopatolojik hasarlanma skorları (HIS), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) ve oksidatif stres indeksi (OSI: toplam oksidan durum "TOS"/toplam antioksidan durum "TAS") seviyeleri bağırsak örneklerinde değerlendirildi.

Bulgular: Histopatolojik olarak en ciddi hasar H/R uygulanan gruplarda görüldü (p<0,01). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da kafein grubunun ortalama HIS'leri kontrol grubundan daha yüksek ve H/R grubundan daha düşüktü. Grup 2, 3 ve 4'teki TNF-α, IL-6 ve OSI düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (p<0,05). Bununla birlikte, kafein grubundaki bu biyokimyasal parametreler, H/R uygulanan gruplardan anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,01).

Sonuç: Bu çalışma, kafein sitratın TNF-α, IL-6 ve OSI'nin bağırsak doku düzeylerini önemli ölçüde arttırdığını gösterdi. Sonuç olarak, kafein bağırsak hasarı gelişiminde predispozan bir risk faktörü olabilir.

Özmert M.A. Özdemir, PhD, Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: drozmert@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-2499-4949) (Corresponding Author)

Savaş Saldıray, MD, Department of Pediatrics, Şanlıurfa Birecik Goverment Hospital, Şanlıurfa, Turkey, e-mail: savaş_saldiray@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0003-0437-9305)

Yaşar Enli, PhD, Department of Biochemsitry, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: yenli@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-5080-3192)

Nilay Şen Türk, PhD, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: sennilay@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-8294-558X)

Hacer Ergin, PhD, Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: hacergin@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-6002-4202)

Anahtar kelimeler: Kafein, intestinal hasarlanma, yenidoğan.

Özdemir ÖMA, Saldıray S, Enli Y, Şen Türk N, Ergin H. Kafein sıçan yavrularında bağırsak hasarı gelişiminde predispozan bir risk faktörü mü? Pam Tıp Derg 2021;14:338-345.

Introduction

Apnea of prematurity is a developmental disorder due to immaturity of respiratory control system in premature infants. Classically, it is defined as the cessation of breathing for greater than 15 to 20 seconds. Shorter events (<15 seconds) may also be identified as apnea if along with oxygen desaturation and bradycardia (1). Methylxanthines, such as theophylline and caffeine, are the most commonly used pharmacologic agents for the treatment of apnea of prematurity. It is known methylxanthines (ex. aminophylline) have acute adverse effects such as tachycardia, cardiac dysrhythmias, feeding intolerance, and seizures. However, these adverse effects are rarely seen with the use of caffeine at therapeutic doses [1]. First 3 days of life caffeine usage has beneficial effects on neonatal outcomes, including mortality, bronchopulmonary dysplasia, periventricular leukomalacia, retinopathy and patent ductus arteriosus [2, 3]. Caffeine therapy is recommended to use for all premature neonates with high risk of needing mechanical ventilation at a loading dose of 20 mg/kg, followed by a maintenance dose of 5-10 mg/kg daily [4]. Although, the meta-analysis reported by Park et al. [3] suggested that early caffeine usage in very low birth weight (VLBW) infants did not increase the risk of necrotizing enterocolitis (NEC), recently published studies showed that there was a potential association between caffeine usage and the development of NEC in premature infants [5, 6]. Moreover, a recent experimental study showed that caffeine administration to newborn rats impaired lower esophageal sphincter (LES) and gastrointestinal motor function [7].

Necrotizing enterocolitis is the most common gastrointestinal disease of premature infants. This disease has a multifactorial etiology, however; hypoxia and ischemia appear to play an important role in the pathogenesis of NEC [8-11]. The effects of hypoxia have been studied using several animal models [9-11]. Okur et al. [9] reported that histopathologic lesions in newborn rats with hypoxia/reoxygenation (H/R)-induced intestinal injury were similar to those found in early NEC. Therefore, we used the method described by Okur et al. for H/R in this study.

There is controversy and limited information about the usage of caffeine and its impact on the development of NEC [3, 5, 6]. We aimed to investigate the effects of subcutaneously caffeine citrate at loading dose of 20 mg/kg followed by a maintenance dose of 5 mg/kg on H/R-induced intestinal injury in newborn rats.

Materials and methods

Animals

This study was approved by the Pamukkale University Animal Research Committee and was performed on newborn (1-4 days old) Wistar albino rats.

Experimental design

Thirty-two, one day old Wistar albino newborn rats were randomly divided into four groups. Grup 1; Control group, untreated and not exposed to H/R, n=8. Grup 2; Caffeine group, treated with caffeine but not exposed to H/R, n=8. Grup 3; H/R group, exposed to H/R but not treated, n=8. Grup 4; Caffeine + H/R group, treated with caffeine and exposed to H/R, n=8. All newborn rats were kept in a normothermic environment (at 22-23 C), and breast-fed. Caffeine citrate (Peyona 20 mg/ml flacon, Chiesi, İstanbul) was initiated at a loading dose of 20 mg/kg at first postnatal day, followed by a maintenance dose of 5 mg/kg per day, subcutaneously during 3 days.

On postnatal fourth day, newborn rats in groups 3 and 4 were exposed to the H/R procedure described by Okur et al. [9]. Hypoxia was accomplished by placing the rats in an airtight Plexiglas chamber that was perfused with 100% CO_2 for five minutes. At the end of the procedure, the rats were afflicted with cyanosis and hyperventilated. After hypoxia, the newborn rats were reoxygenated for 5 minutes with 100% oxygen. After sixth hours of H/R procedure, all newborn rats in all groups were sacrificed on the 4th day of their life [10]. Distal ileum

segments of all newborn rats were extracted for histopathologic and biochemical assessment. Histopathologic injury score (HIS), tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), interleukin-6 (IL-6), and oxidative stress index (OSI: total oxidant status "TOS" / total antioxidant status "TAS") were measured on intestinal tissue samples. Intestinal tissue samples were stored in -80°C for biochemical analysis of these parameters, and all biochemical assessment was performed at 4°C.

Histopathological assessment

A section of distal ileum from each newborn rats was removed, fixed in 10% buffered formalin, placed in paraffin blocks, sectioned at 5 μm, and stained with hematoxylin and eosin (H&E) for histologic evaluation. Histopathologic changes in intestinal architecture were scored by a pathologist in a blinded fashion and graded as follows: grade I, normal histology; grade II (minimal) hydropic degeneration and/or surface epithelial disruption from lamina propria; grade III (mild) limited epithelial cell necrosis in tips of villi; grade IV (moderate) total villi necrosis; and grade V (severe) transmural necrosis [11].

Biochemical analysis

Measurements of the TNF-α and IL-6

The terminal ileum tissues were placed into eppendorf tubes. These tissues were stored at -80°C until assaying. Intestinal tissues were homogenized at 4 °C in 50 mM phosphate buffer solution (pH: 7.4, 1/10 g/mL) containing 0.2 μM phenylmethanesulfonyl fluoride, 1 mM EDTA, and 1 μM leupeptide. Homogenates were centrifuged at 10.000 g for 5 minutes. Clear upper supernatant fluid was obtained and assayed for biochemical analyses including TNF-α and IL-6. The levels of these parameters were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (Invitrogen, Thermo Fisher, Camirillo, CA, USA). The levels of TNF-αand IL-6 were expressed as picograms per ml of wet tissue, pg/ml.

Measurement of the TAS

Serum TAS levels were determined using a novel automated measurement method, developed by Erel kits (Reel Assay Diagnostics kit; Mega Tıp, Gaziantep, Turkey). In this method, the antioxidative effect of the sample against the potent free radical reactions, which is initiated by the produced hydroxyl radical, was measured. The results were expressed as mmol Trolox Eq/L [12].

Measurement of the TOS

Serum TOS values were determined using a novel automated measurement method, such as TAS, developed by Erel (Reel Assay Diagnostics kit; Mega Tıp, Gaziantep, Turkey). The color intensity, which can be measured spectrophotometrically, is related to the total amount of oxidant molecules present in the sample. The assay was calibrated with hydrogen peroxide (H_2O_2) and the results were expressed in terms of micro molar hydrogen peroxide equivalent per liter (μmol H_2O_2 Eq/L) [13].

Calculation of OSI

The OSI was defined as the ratio of the TOS level to TAS level (OSI (arbitrary unit) = TOS (μmol H_2O_2 Eq/L)/TAS (μmol Trolox Eq/L) [13].

Statistical analysis

For statistical analysis, the results were subjected to nonparametric tests (Kruskal-Wallis test, mann-Whitney *U* test) using Statistical Packages for Social Sciences for Windows (Version 22.0; SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA), as appropriate. All values are expressed as median, minimum-maximum. *P* values of less than.05 were considered significant.

Results

This experimental model was well tolerated by the animals and none of them died during the experimental procedure. There was no significant difference in weight of the newborn rats among the groups ($p>0.05$, Table 1). On histopathological evaluation, the control group had grade 1 HIS, normal histology (Fig.1). Caffeine group had grade 2 HIS, hydropic degeneration from lamina propria (Fig. 2). In contrast, median HIS was grade 3 in the H/R-induced groups and it was also significantly higher than that in the control group (Fig. 3 and 4, $p<0.01$, Table 2). The highest levels of TNF-α and IL-6 were detected in the H/R-induced groups and were statistically higher than those in the control and caffeine groups ($p<0.05$). Moreover, these cytokines were statistically higher in the caffeine group compared to control group ($p<0.01$). The highest mean value of OSI was also observed in the H/R-induced groups and was statistically higher than that in

Table 1. The weight (in grams) of the rat-pups in the groups at the first, second, and third day of life

Groups*	1st day Median (min-max)	2nd day Median (min-max)	3rd day Median (min-max)
Group 1 (control, n=8)	7.25 (7-8)	8.25 (8-9)	9.38 (9-10)
Group 2 (caffeine, n=8)	7.75 (7-9)	8.75 (8-10)	9.88 (9-11)
Group 3 (H/R, n=8)	7.63 (7-8)	8.63 (8-9)	9.63 (9-10)
Group 4 (caffeine+H/R, n=8)	8.0 (7-9)	9.0 (8-10)	10.25 (9-10)

H/R: hypoxia/reoxygenation-induced intestinal injury

* There was no significant difference in weight of the rat-pups among the groups (p>0.05)

Table 2. Histopathologic injury score (HIS) of intestinal tissue samples in the groups

Groups	HIS median Grade (min-max)
Group 1 (control, n=8)	1.0 (1-1)
Group 2 (caffeine, n=8)	2.0 (1-2)
Group 3 (H/R, n=8)	3.0 (2-3)*
Group 4 (caffeine+H/R, n=8)	3.0 (2-4)**

H/R: hypoxia/reoxygenation-induced intestinal injury
* Group 3 > group 1 (p<0.01)
** Group 4 > groups 2 and 1 (p<0.01)

the control and caffeine groups (p<0.01). Also, its value was statistically higher in the caffeine group compared to control group (p<0.01, Table 3).

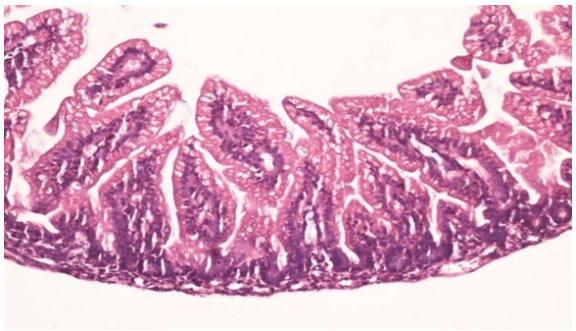


Figure 1. Grade I injury: normal histology (H&E, x200)

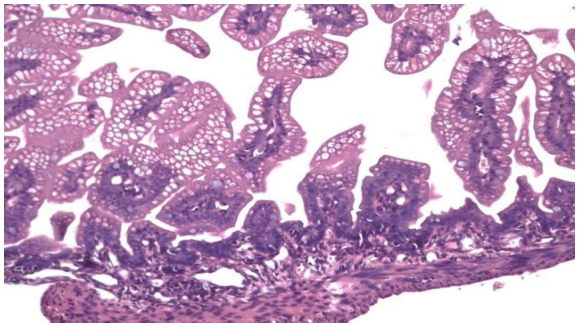


Figure 2. Grade II injury: hydropic degeneration from lamina propria (H&E, x200

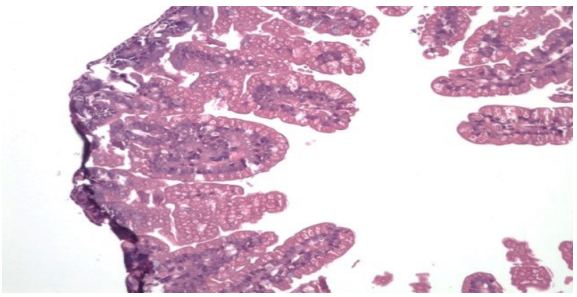


Figure 3. Grade III injury: limited epithelial cell necrosis in tips of villi (H&E, x200)

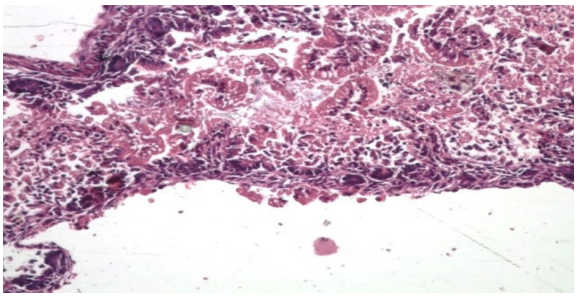


Figure 4. Grade IV injury: total villi necrosis (H&E, x200)

Table 3. Biochemical evaluation of TNF-α, IL-6 levels, and OSI in intestinal tissue samples of the groups

Groups	TNF-α Pg/ml wet tissue Median (min-max)	IL-6 Pg/ml wet tissue Median (min-max)	OSI Median (min-max)
Group 1 (control, n=8)	10.71 (3.11-15.03)	59.63 (45.94-70.93)	20.08 (8.02-28.86)
Group 2 (caffeine, n=8)	30.20 (21.67-37.33)*	89.77 (47.14-138.2)*	32.90 (20.68-52.11)*
Group 3 (H/R, n=8)	43.63 (32.83-66.44)**	133.67(93.14-191.55)**	63.94(24.51-103.18)**
Group 4 (caffeine+H/R, n=8)	38.98 (29.95-62.71)**	129.62 (87.42-235.84)**	76.81 (36.37-148.7)**

TNF-α: tumor necrosis factor-alpha; IL-6: interleukin-6; OSI: oxidative stress index;
H/R: hypoxia/reoxygenation-induced intestinal injury
* Group 2 > group 1 (p<0.01)
** Groups 3 and 4 > groups 1 and 2 (p<0.001 and p<0.05, respectively)

Discussion

Although the specific pathogenesis of NEC is not clearly understood, it is known that this disease is related to prematurity, enteral feeding, intestinal ischemia/asphyxia, and bacterial colonization [8]. Caffeine therapy is also used in premature neonates, especially with VLBW infants, to treat apnea of prematurity and prevention of bronchopulmonary dysplasia [1-3]. A 1- to 3-day-old rat would correspond to a human fetus at about 22/24 to 28/32 weeks [14, 15]. Therefore, this study was designed to investigate the effects of caffeine citrate on the biochemical and histopathologic alterations on 1- to 4-day-old newborn rats exposed to hypoxia/reoxygenation-induced intestinal injury.

It was reported in different experimental studies that intestinal ischemia/hypoxia was associated with decreased intestinal perfusion and mucosal ischemic changes. These studies with H/R model showed that the histopathologic lesions ranged from normal histology to transmural necrosis and that the prominent microscopic lesions were located in distal small intestine [9-11, 16]. When we evaluated the histopathological changes in distal intestinal samples of the groups, while the control group had normal histology, the most severe damage was seen in H/R-induced groups. Hence, our experimental study confirmed findings in previously studies that hypoxia was an important risk factor for intestinal injury. Many investigators reported that increased pro-inflammatory cytokines, such as TNF-α, IL-1β, and IL-6, had been found in cases with NEC, and that these cytokines might be played a role in mediating intestinal injury [8, 17-19]. Moreover, it was reported that the metabolites of oxidative stress produced during reperfusion had also been proposed to play a critical role in the pathophysiology of NEC [10, 16, 19-22]. In the presented study, we also showed that the highest levels of TNF-α, IL-6, and OSI were detected in H/R-induced groups when compared to control group.

Park and co-workers reported that there was not an association between NEC development and early caffeine use in VLBW infants [3]. Also, in another retrospective cohort study conducted in preterm neonates (< 31 weeks' gestation) who received caffeine therapy and divided into two groups (as early=first 2 days of life and late=after 3 days of life), authors reported that there was no difference between the groups for NEC [23]. On the contrary, Cox et al. [5] reported that there was a potential association between the administration of caffeine and the development of medical and surgical NEC in premature infants. As histopathologic results of the presented study, all the newborn rats in the control group had normal histology, caffeine group had grade 2 HIS, and H/R-induced groups had grade 3 HIS. The mean HISs of the H/R group was significantly higher than the control group. Although it was not found statistically significant, we observed that the mean HISs of caffeine group were higher than the control group, but lower than the H/R group. However, when we evaluated the levels of TNF-α, IL-6,

and OSI among the groups, we observed that while these cytokines and OSI were statistically higher in the caffeine group compared to control group, the same parameters were statistically lower in the caffeine group compared to H/R-induced groups. All of these results suggest that caffeine may be contributed to the development of intestinal injury.

In a recent experimental study which investigated the effects of caffeine (administered 10 mg/kg intra peritoneal) on gastrointestinal function, investigators documented that caffeine significantly reduced lower esophageal sphincter, gastric, and bowel smooth muscle tone, and induced delayed gastric emptying in newborn rats [7]. Also, same investigators reported that the mechanism responsible for the caffeine-induced gastrointestinal muscle tone was mediated via smooth muscle cell ryanodine receptors [7]. There are a few studies evaluated the effects of caffeine on intestinal blood flow in preterm neonates in the literature [6, 24-26]. Hoecker et al. [24] reported that there was a significant reduction in superior mesenteric artery (SMA) blood flow velocity (BFV) of 30% at one and two hours following an oral loading dose of 25 mg/kg caffeine. In another study reported by the same investigator, when a loading dose of 25 mg/kg caffeine administered in two equal doses of 12.5 mg/kg four hours apart through a nasogastric tube to preterm neonates (< 34 weeks' gestation), it was reported that BFV in the coeliac artery and SMA had not changed significantly one hour after the second dose of caffeine [25]. Soraisham et al. [26] showed that a single 10 mg/kg intravenous loading dose of caffeine in preterm neonates (≤ 32 weeks' gestation) was not significantly reduced BFV in SMA. The last published study reported by Abdel Wahed et al. [6] investigated the effects of intravenous infusion of caffeine citrate at a loading dose of 20 mg/kg followed by a maintenance dose of 5-10 mg/kg/day on the SMA BFV in preterm infants (28-33^{+6} weeks' gestation). The authors showed that blood flow in SMA was significantly reduced after caffeine infusion at a loading dose of 20 mg/kg, and that this effect was continued for at least two hours and improved after six hours [6]. Soraisham et al. [26] and Abdel Wahed et al. [6] suggested that the effect of caffeine on intestinal blood flow might be dose-dependent. In the lights of these information, the effect of caffeine on intestinal system may be changed with dose-dependent and the way of giving. We used the standard dose for caffeine citrate; 20 mg/kg loading dose followed by 5 mg/kg per day subcutaneously as maintenance dose in this experimental study, and pro-inflammatory cytokines such as TNF-α, IL-6, and OSI were found to be significantly higher in caffeine group compared to control group. To the best of our knowledge, this experimental study is the first report evaluating the effect of caffeine on H/R-induced intestinal injury.

The limitations of this study are that caffeine serum levels are not measured in newborn rats and it could not compare different doses of caffeine between groups.

In conclusion, our study revealed that caffeine administration may be associated with the development of intestinal injury by increasing the pro-inflammatory cytokines and OSI. Therefore, further experimental and clinical studies are needed to determine the association between caffeine therapy and the development of intestinal injury.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

References

1. Patrinos ME. Neonatal apnea and the foundation of respiratory control. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2015;1137-1146.
2. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med 2006;18;354:2112-2121. https://doi.org/10.1056/NEJMoa054065
3. Park HW, Lim G, Chung SH, Chung S, Kim KS, Kim SN. Early caffeine use in very low birth weight infants and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Korean Med Sci 2015;30:1828-1835. https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.12.1828
4. Sweet DG1, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2016 update. Neonatology 2017;111:107-125. https://doi.org/10.1159/000448985
5. Cox C, Hashem NG, Tebbs J, Bookstaver PB, Iskersky V. Evaluation of caffeine and the development of necrotizing enterecolitis. J Neonatal Perinatal Med 2015;8:339-347. https://doi.org/10.3233/NPM-15814059

6. Abdel Wahed MA, Issa HM, Khafagy SM, Abdel Raouf SM. Effect of caffeine on superior mesenteric artery blood flow velocities in preterm neonates. J Matern Fetal Neonatal Med 2019;32:357-361. https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1378337
7. Welsh C, Pan J, Belik J. Caffeine impairs gastrointestinal function in newborn rats. Pediatr Res 2015;78:24-28. https://doi.org/10.1038/pr.2015.65
8. Caplan M. Neonatal necrotizing enterocolitis. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2015;1423-1432.
9. Okur HM. Kücükaydın M, Köse K, Kontas O, Dogam P, Kazez A. Hypoxia-induced necrotizing enterocolitis in the immature rat: the role of lipid peroxidation and management by vitamin E. J Pediatr Surg 1995;30:1416-1419. https://doi.org/10.1016/0022-3468(95)90395-x
10. Kabaroglu C, Akisu M, Habif S, et al. Effects of L-arginine and L-carnitine in hypoxia/reoxygenation-induced intestinal injury. Pediatr Int 2005;47:10-14. https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.2005.01999.x
11. Özkan KU, Özokutan BH, İnanç F, Boran C, Kilinc M. Does maternal nicotine exposure during gestation increase the injury severity of small intestine in the newborn rats subjected to experimental necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg 2005;40:484-488. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2004.11.040
12. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. Clin Biochem 2004;37:277-285. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2003.11.015
13. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem 2005;38:1103-1111. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008
14. Hagberg H, Bona E, Gilland E, Puka Sundvall M. Hypoxia-ischemia model in the 7-day old rat: possibilities and shortcomings. Acta Paediatr Suppl 1997;422:85-88. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb18353.x
15. Yossuck P, Kraszpulski M, Salm AK. Perinatal corticosteroid effect on amygdala and hippocampus volume during brain development in the rat model. Early Hum Dev 2006;82;267-272. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2005.09.017
16. Özdemir ÖMA, Ergin H, Yenisey Ç, Şen Türk N. Protective effects of Ginkgo biloba extract in rats with hypoxia/reoxygenation-induced intestinal injury. J Pediatr Surg 2011;46:685-690. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.09.053
17. Kumral A, Yesilirmak DC, Tugyan K, et al. Activated protein C reduces intestinal injury in an experimental model of necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg 2010;45:483-489. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2009.07.077
18. Caplan MS, Sun XM, Hseuh W, Hageman JR. Role of platelet-activating factor and tumor necrosis factor-alpha in neonatal necrotizing enterocolitis. J Pediatr 1990;116:960-964. https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)80661-4
19. Cakir U, Tayman C, Serkant UE, et al. Ginger (Zingiber officinale Roscoe) for the treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. J Ethnopharmacol 2018;225:297-308. https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.07.009
20. Papparella A, DeLuca FG, Oyer CE, Pinar H, Stonestreet BS. Ischemia-reperfusion injury in the intestines of newborn pigs. Pediatr Res 1997;42:180-188. https://doi.org/10.1203/00006450-199708000-00009
21. Miller MJ, McNeill H, Mullane KM, Caravella SJ, Clark DA. SOD prevents damage and attenuates eicosanoid release in a rabbit model of necrotizing enterocolitis. Am J Physiol 1988;255:556-565. https://doi.org/10.1152/ajpgi.1988.255.5.G556
22. Granger DN, Höllwarth ME, Parks DA. Ischemia-reperfusion injury: role of oxygen-derived free radicals. Acta Physiol Scand Suppl 1986;548:47-63. PMID: 3529822
23. Lodha A, Seshia M, McMillan DD, et al. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. JAMA Pediatr 2015;169:33-38. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.2223
24. Hoecker C, Nelle M, Poeschl J, Beedgen B, Linderkamp O. Caffeine impairs cerebral and intestinal blood flow velocity in preterm infants. Pediatrics 2002;109:784-787. https://doi.org/10.1542/peds.109.5.784
25. Hoecker C, Nelle M, Beedgen B, Rengelshausen J, Linderkamp O. Effects of a divided high loading dose of caffeine on circulatory variables in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006;91:61-64. https://doi.org/10.1136/adc.2005.073866
26. Soraisham AS, Elliott D, Amin H. Effect of single loading dose of intravenous caffeine infusion on superior mesenteric artery blood flow velocities in preterm infants. J Paediatr Child Health 2008;44:119-121. https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01211.x

Ethics committee approval: This study was approved by the Pamukkale University Animal Research Committee (no=2017/07).

Acknowledgements: The authors thank Barbaros Şahin and Pamukkale University Animal Research Laboratory for their help with experimental techniques.

This article was reported as an oral presentation at the XXVI. National Neonatology Congress, Limak Cyprus Deluxe Hotel, Turkish Republic of Northern Cyprus, April, 14-18, 2018.

Financial Disclosure: The authors declared that this study was supported by Pamukkale University Research Fund (Project no.=2017TPF011).

Author Contributions

Concept – Ö.M.A.Ö., S.S.

Design – Ö.M.A.Ö., S.S., Y.E., N.Ş.T., H.E.

Supervision – Ö.M.A.Ö., S.S.

Data Collection and/or Processing – Ö.M.A.Ö., S.S., Y.E., N.Ş.T., H.E.

Analysis and/or Interpretation – Ö.M.A.Ö., S.S., Y.E., N.Ş.T., H.E.

Literature Review – Ö.M.A.Ö., S.S.

Writing – Ö.M.A.Ö., Y.E., N.Ş.T.

Critical Review – Ö.M.A.Ö., S.S., Y.E., N.Ş.T., H.E.

Araştırma Makalesi *Research Article*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.786305

Faset sendromu olan osteoporotik hastalarda pulse radyofrekans yönteminin etkinliğinin değerlendirilmesi

Evaluation of the effectiveness of pulsed radiofrequency method in osteoporotic patients with facet syndrome

Kemal Paksoy

Gönderilme tarihi:27.08.2020 Kabul tarihi:02.01.2021

Öz

Amaç: Kronik omurga ağrıları olan osteoporozlu hastaların kliniğine lomber faset sendromunun eşlik etmesi sonucu yaşam kalitesi belirgin bozulmaktadır. Biz bu çalışmada lomber faset pulse radyofrekans yöntemi uygulaması ile faset kaynaklı ağrıları tedavi etmeyi ve hastaların ağrıları nedeniyle kullandıkları medikal tedaviyi azaltmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza osteoporoz nedeniyle takip edilen, nörolojik defisiti ve osteoporoza sekonder fraktürü olmayan hastalar dahil edildi. Hastaların en az 5 yıllık endokrinoloji, fiziksel tedavi veya ortopedi takipleri vardı. Bu hastalar osteoporoz temel tedavisinin yanında ön planda bel ağrısı olan ve uzun süreli ağrıya yönelik medikal tedavi alan hastalardı. Yaş ortalaması 74,5 olan 7'si erkek 11'i kadın toplam 18 hastaya pulse radyofrekans uygulaması yapıldı. Hastaların klinik bulgularının ve işlemin etkinliğinin değerlendirilmesi işlem öncesi, işlem sonrası 1. gün, 3. ay ve 6. ay Vizüel Analog Skalası (VAS) ve Modifiye Oswestry İndeksi (MOİ) kullanılarak yapıldı.

Bulgular: İşlem sonrası 14 hastanın 1. ayda ağrılarında belirgin düzeyde azalma oldu. İşlem öncesi VAS skoru 8 ile 10 arası olan hastaların işlem sonrası 1. ay VAS skorunun 1-4 arası olduğu tespit edildi. İşlem öncesi MOİ indeksine göre 38-48 puan arasında olan hastaların işlem sonrası 1. ayda MOİ indeksi 8-18 arasındaydı. 3 hastada VAS skoru 7 ile 10 ve MOİ indeks puanı 38-47 arası olup işlem sonrası kısmi ağrının devam ettiği görüldü. Yalnızca bir hastanın ağrılarında işlem öncesi ve sonrası karşılaştırmada değişiklik olmadığı görüldü.

Sonuç: Lomber faset pulse radyofrekans uygulamasının osteoporoza bağlı lomber faset ağrılarında medikal tedavileri azaltarak hasta yaşam koşullarını düzeltebilecek etkin ve alternatif bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Faset sendromu, pulse radyofrekans, osteoporoz.

Paksoy K. Faset sendromu olan osteoporotik hastalarda pulse radyofrekans yönteminin etkinliğinin değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2021;14:346-352.

Abstract

Purpose: In the patients with osteoporosis, their life qualities get worse due to stubborn spinal pains. We performed a lumbar facet pulsed radiofrequency method application to treat these pains and decrease the medical treatment the patients used for pain.

Material and methods: The patients, who had the diagnosis of osteoporosis with no neurologic deficit and no fracture related to osteoporosis, were chosen. In order to evaluate the clinical findings of the patients and the activity of the procedure, they were evaluated with Visual Analogous Scale (VAS) and Modified Oswestry Index (MOI) on the 1st day, in the 3rd and 6th month before and after the procedure.

Result: The pains of the 14 patients prominently decreased in the 1st month after the procedure. It was detected that VAS score before the procedure was between 8-10, and VAS score was between 1-4 in the 1st months after the procedure. In these patients, who were between 38-48 points according to MOI index, in the 1st month after the procedure MOI index was between 8-18. VAS score was between 7-10 and MOI index point was between 38-47 in 3 patients, it was observed that a partial relaxation continued after the procedure.

Conclusion: Lumbar facet pulsed radiofrequency application can be a method that provides an alternative way for the pain, which can get ahead of the intensive medical treatment and improve the patient's life conditions without causing a financial burden like a medical treatment for lumbar pains related to osteoporosis.

Key words: Facet syndrome, pulsed radiofrequency, osteoporosis.

Paksoy K. Evaluation of the effectiveness of pulsed radiofrequency method in osteoporotic patients with facet syndrome. Pam Med J 2021;14:346-352.

Kemal Paksoy, Uzm. Dr. İstanbul Bahçelievler Memorial Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye, e-posta: drkemalpaksoy@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-7677-7356) (Sorumlu Yazar)

Giriş

Osteoporoz, en sık rastlanan iskelet sistemi hastalığı olup kemik kütlesinde azalma ve kemik dokusunun mikro yapısının bozulmasıyla karakterize bir hastalıktır. Buna bağlı kemik kırılganlığında artma söz konusudur [1]. Yaşlanan toplumlarda önemli bir halk sağlığı sorunudur. Osteoporozda kas iskelet sistemine bağlı ağrılar ön plandayken özellikle hastalarda inatçı bel ağrılarına bağlı yaşam kalite değerleri bozulmaktadır [2]. Genel olarak uzun süren bu tip ağrılar aynı zamanda kişisel ve toplumsal ekonomi açısından önemli derecede mali yük oluşturmaktadır [3]. Bu tip hastalarda bel ağrılarının nedenlerinden bir tanesi de lomber faset ağrılarıdır. Bu kliniğe lomber faset sendromu (LFS) neden olur. Lomber faset sendromu; lomber bölgedeki faset eklemlerinin yaşlanmasına bağlı veya travma sebebiyle oluşan instabilite sendromudur [4]. Klinik olarak LFS'de radiküler yayılımı olmayan bel ağrısı mevcuttur. Ağrı ayakta durmakla, lomber ekstansiyonla, patolojik fasetin olduğu tarafa lateral fleksiyon ve rotasyon ile artar. Oturmakla ve lomber fleksiyonla azalır [5]. Tanısal olarak spesifik bir görüntüleme yöntemi yoktur. En iyi tanı yöntemi LFS düşünülen eklemin bloklanması ile ağrının azalmasıdır [6]. Lomber faset sendromunda instabilitenin ön planda olduğu durumlarda tedavi cerrahidir. LFS hastalıklarında instabilite ön planda olmadığı durumlarda temel yaklaşım şekli medikal tedavi ve fizik tedavi şeklindeki konservatif yaklaşımlardır. Ağrı sorununun çözülemediği durumlarda ise tedavi yöntemi perkutan invaziv girişimsel işlemlerdir [7]. Radyofrekans (RF) yöntemi kronik ağrı tedavisinde son yıllarda uygulanan nöroablasyon yaratarak ağrı iletimini durdurmak amacıyla kullanılmaktadır. Bu yöntemle oldukça başarılı sonuçlar alınmaktadır [8].

Çalışmamızdaki amacımız ağrı üzerinde etkinliği kanıtlanmış pulse radyofrekans yönteminin osteoporozlu hastalarda var olan faset sendromunun oluşturduğu bel ağrılarına ve klinik iyilik haline etkinliğini VAS ve MOI testleri ile değerlendirmekti.

Gereç ve yöntem

Bu çalışma Ocak-Eylül 2019 tarihleri arasında Rize Kaçkar Devlet Hastanesi'nde yürütüldü. Çalışmamız Rize Sağlık İl Müdürlüğü'nden etik onayı alınarak; etik, hukuki ve bilimsel kurallara uygun olarak yapıldı. Hastalardan ayrıntılı yazılı onamlar alındı.

Kabul Kriterleri:

1. Hastaların osteoporoz tanısı almış ve tedavilerinin devam ediyor olması

2. LFS ön tanılı hastalara lomber faset eklem blokajı uygulanıp ağrıda en az %50 azalma olması

3. Hastaların nörolojik defisitlerinin olmaması

4. Bel ağrısına neden olabilecek infeksiyöz, inflamatuar, tümöral ve metabolik hastalıklarının olmaması

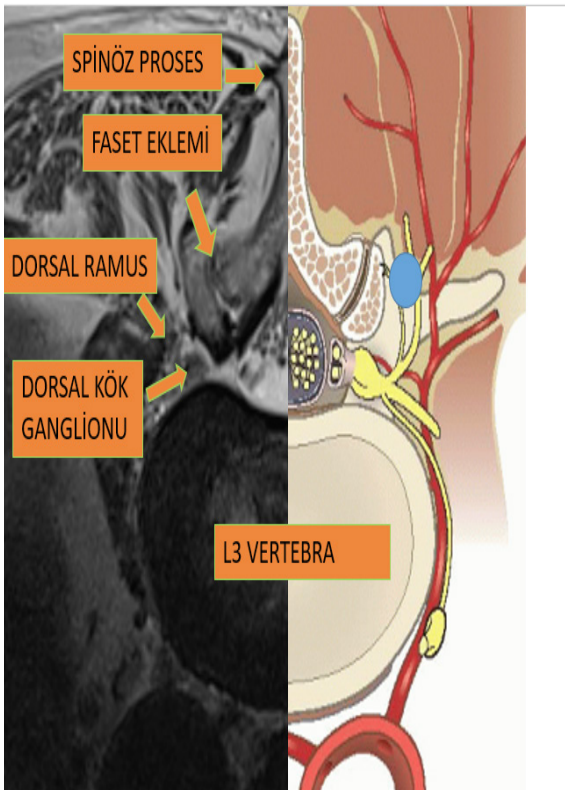
Dışlama kriterleri:

1. Lomber faset eklem blokajında %50'nin altında ağrıda azalma

2. Osteoporoza sekonder vertebra fraktürüne bağlı bel ağrısı olan hastalar

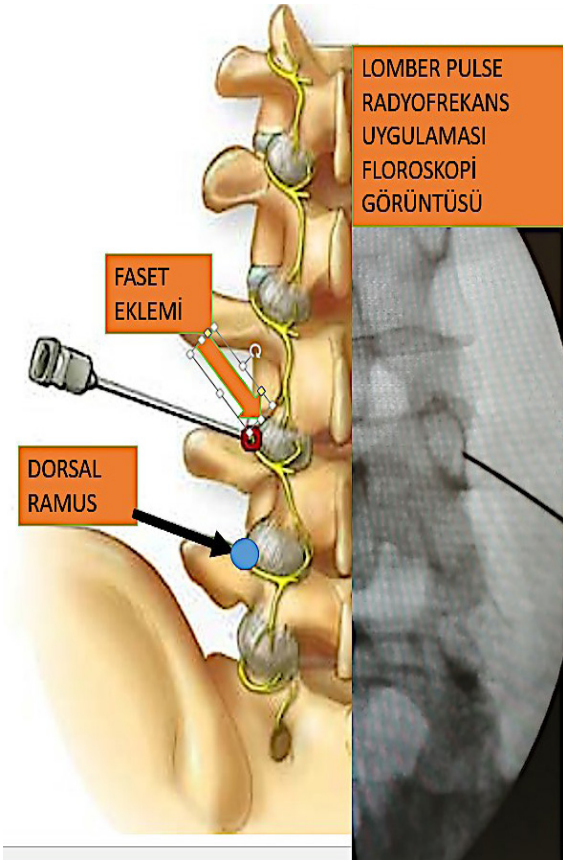
Çalışmaya dahil edilen hastalarımıza lomber faset sendromu nedeniyle PRF ile denervasyon uygulaması planlandı. Rutin olarak bütün hastaların kanama pıhtılaşma testlerine bakıldı. Ameliyathanede yapılacak radyofrekans uygulaması için hastalardan en az sekiz saatlik açlık istendi. Monitorizasyondan sonra hastalar; prone pozisyonda, yumuşak elastik yastıklar bası oluşturmaktan kaçınmak için abdomenin lateral kısımlarına koyuldu. C kollu skopi kullanılarak anterior–posterior (AP) ve lateral floroskopik görüntüler alındı. Uygulanacak lomber faset seviyeleri tespit edilerek işaretlemesi yapıldı. İşaretlenen seviyelere %1'lik lidokain cilt-cilt altına lokal anestezi uygulandı. Daha sonra skopi eşliğinde radyofrekans için kullanılacak özel bir elektrot (22 G, 5 mm'lik aktif uçlu elektrot) ile işleme başlandı. Transvers prosese yaklaşınca foramenin süperior ve dorsaline doğru yönlendirildi. Elektrodun ucu, AP görüntülemede faset eklemin ortasına, lateral görüntülemede ise foramenin üst ve dorsal alanına yerleştirildi. Şekil 1'de PRF uygulamasının şematik-manyetik rezonans görüntüleme görüntüsü, Şekil 2'de ise şematik-floroskopik görüntüsü mevcuttur. Duyusal ve motor uyarı tamamlandıktan sonar işlem uygulanacak alana lokal anestezi uygulandı. 3-5 dakika beklendikten sonra 42ºC ve 6 dakika pulse radyofrekans uygulandı. Bütün hastalara işlem sonunda 2 ml volüm

içinde Metilprednisolon ve Levobupivakain yapıldı. İşlem sonrası hastalar 6 saat süre ile serviste takip edilip birkaç gün istirahat önerileri ile taburcu edildi. Taburcu edilen hastaların radyofrekans tedavisi sonrası 1, 3 ve 6. aylarda kontrolleri yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, daha önce aldığı tedavi (ilaç tedavisi, fizik tedavi), tedavi öncesi Vizüel Analog Skalası (VAS) ve Modifiye Oswestry İndeksi (MOİ) skorları, tedavi sonrası VAS ve MOİ skorları kaydedildi.



Şekil 1. Lomber faset sendromunda pulse rafyofrekansın uygulama yerinin şekilsel görüntüsü

Dorsal ramus üzerindeki hedef alanı göstermektedir



Şekil 2. Lomber pulse radyofrekans uygulamasının şematik ve floroskopik görüntüsünü

Dorsal ramus üzerindeki hedef alanı göstermektedir

Bulgular

İşlem sonrası 14 hastada 1. ayda ağrıları belirgin düzeyde azaldı. İşlem öncesi VAS skoru 8 ile 10 arası olan hastaların işlem sonrası VAS skoru 1. ayda 1-4 arası olduğu tespit edildi. Bu hastaların 3. ve 6. ayda VAS skorlarında anlamlı bir değişiklik olmadığı ve klinik iyilik halinin devam ettiği gözlemlendi. Bu hastalarda MOİ indeksine göre 38-48 puan arasında olan hastaların işlem sonrası 1 ayda MOİ indeksi 8-18 arası olduğu, 3. ve 6. aylarda MOİ indeksi 5-11 arası olduğu tespit edildi. 3 hastada VAS skoru 7 ile 10 arası olup işlem sonrası 1. ayda VAS 5 ile 6 arasında olup 3. ve 6. aylarda kısmi rahatlamanın devam ettiği görüldü. Bu hastaların MOİ indeks puanı 38-47 arası olup işlem sonrası 1. ayda MOİ 10-21 arasında, 3. ve 6. aylarda MOİ indeks puanı 8-15 arası tespit edildi. Yalnızca 1 hastada ağrılarında hiç

değişiklik olmadı. İşlem öncesi ve işlem sonrası ardışık zamanlarda VAS skoru 9 olarak görüldü. Bu hastanın MOİ indeks puanı işlem öncesi 42 olup işlem sonrası 1. ay 38, 3. ay 41 ve 6. ay 41puan olarak tespit edildi. Sadece 3. ay belirgin rahatlayan hastalardan bir tanesinin 6. ayda ağrısında işlem öncesine göre aynı olduğu görüldü. Bu veriler ışığı altında Friedman Testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmesi yapıldı. VAS ve MOİ değerlerinde $p<0,05$ olup istatistiksel anlamlı olarak değişmiş olduğu görüldü (Tablo 1, 2). Aylar arasındaki VAS ve MOİ değerleri Wilcoxon Signed Ranks Testi ile karşılaştırılarak değerlendirme yapıldı. VAS ve MOİ değeri için anlamlılık $p<0,05$ olup işlem öncesi ile 1. ay, 3. ay ve 6. ay arasındaki farklılık anlamlıdır (Tablo 3, 4).

Tablo 1. VAS istatistiksel değerleri

	N	Minimum	Maksimum	Mean	Std. Deviation	Test Statistics[a]
İşlem Öncesi VAS	18	7	10	42,11	3,179	18
VAS 1.ay	18	1	9	21,06	8,003	41,948
VAS 3.ay	18	1	9	16,67	8,758	3
VAS 6.ay	18	1	9	16,61	10,600	18
Valid N (listwise)	18					

a. Friedman testi

Tablo 2. MOİ istatistiksel değerleri

	N	Minimum	Maksimum	Mean	Std. Deviation	Test Statistics[a]
İşlem Öncesi MOİ	18	38	48	42,11	3,179	18
MOİ 1.ay	18	8	38	21,06	8,003	41,948
MOİ 3.ay	18	5	40	16,67	8,758	3
MOİ 6.ay	18	4	41	16,61	10,600	18
Valid N (listwise)	18					

a. Friedman testi

Tablo 3. VAS karşılaştırmalı istatistiksel değerleri

	1.ay VAS-İşlem Öncesi VAS	3.ay VAS-İşlem Öncesi VAS	6.ay VAS-İşlem Öncesi VAS	3.ay VAS-1.ay VAS	6.ay VAS-1.ay VAS	6.ay VAS - 3.ay VAS
Z	-3,637b	-3,635b	-3,630b	-2,863b	-2,174b	-,359c
Asymp.Sig. (2tailed)	,000	,000	,000	,004	,030	,719

a. Wilcoxon signed ranks test

b. Based on positive ranks

c. Based on negative ranks

Tablo 4. MOİ karşılaştırmalı istatistiksel değerleri

	1.ay MOİ-İşlem Öncesi MOİ	3.ay MOİ-İşlem Öncesi MOİ	6.ay MOİ-İşlem Öncesi MOİ	3.ay MOİ - 1.ay MOİ	6.ay MOİ - 1.ay MOİ	6.ay MOİ - 3.ay MOİ
Z	-3,724b	-3,726b	-3,725b	-3,290b	-3,271b	-,539b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,001	,001	,590

a. Wilcoxon signed ranks test

b. Based on positive ranks

Tartışma

Bel ağrısı, insanların yaklaşık %70'inin yaşamları boyunca yaşadıkları en yaygın hastalıklardan biridir. Bununla birlikte oluşan iş gücü kaybı ve maddi yük nedeni ile son zamanlarda daha çok ilgi çekmeye başlamıştır. Bu nedenle son yıllarda risk faktörlerinin belirlenmesi, kronik hastalıkların özelliklerinin tanınması, tanı ve tedavideki tıbbi gelişmeler önem kazanmıştır [9]. Osteoporoz, düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile oluşan sistematik bir hastalık olup kırık riski ile karakterizedir. Kronik bir hastalıktır. Osteoporoz tedavisinde amaç kemik gücünü arttırarak kırıkları önlemek böylece yeni kırık insidansını azaltarak oluşabilecek mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır [10]. Günümüzde gelişen teknoloji ve sağlık hizmetleriyle bireylerin yaşam süreleri giderek uzamaktadır. Toplumun yaş ortalamasının artmasına bağlı olarak osteoporoz tanısı ile daha fazla sayıda bireyler osteoporoz tedavisi almaktadır. Bu durumda osteoporozun primer tedavisinin maliyetini yükseltmektedir [11]. Bu dejeneratif süreç içerisinde vertebralarda osteoporozdan etkilenmektedir. Klinik olarak kırıksız bel ağrıları ve faset sendromları görülme riski artmaktadır [12]. Bel ağrılarının %85'inin hastalarda etiyolojisi belli değildir. Bel ağrısı tedavisinde multidisipliner yaklaşım önemlidir. Tedavide genellikle sırası ile yapılacak yaklaşımlar medikal tedavi, fizik tedavi, perkütan invaziv girişimler ve cerrahi olarak sınıflandırılabilir [13]. Kronik bel ağrılarının %15'i faset eklem kaynaklıdır. Faset eklem kaynaklı ağrıların tedavi yönetiminde ise öncelikli olarak yatak istirahati ve analjezikler kullanılmalı devam eden inatçı ağrılarda fizik tedavi programları uygulanmalıdır. Semptomatik iyileşme görülmeyen hastalarda ise invaziv teknikler (radyofrekans denervasyon, kriyo-denervasyon, lokal uygulamalar vb.) uygulanır [14]. Lomber faset eklem sendromunda temel yöntem medial dalın blokajıdır [15]. Klinik olarak LFS düşünülen hastaların tanısını desteklemek için hastaya bloklama yapılır. Bloktan sonra hastanın ağrısındaki yarıdan fazla azalma tanıyı doğrulamaktadır. Bu aşamadan sonra radyofrekans termokoagulasyon yöntemi uygulanır. 1971 yılında Rees [16] ilk kez cerrahi yöntemle faset eklemindeki artiküler sinirleri keserek faset rizotomiyi gerçekleştirmiştir. 1973 yılında Shealy [17] faset eklem denervasyonunu perkütan radyofrekans termokoagülasyon yöntemi ile uygulamıştır. Radyofrekans termokoagulasyon kronik ağrılarda selektif sinir harabiyeti oluşturarak ağrı çözümünde etkili olur. İki farklı tipi vardır. Konvansiyonel RF uygulamasında ısı ile doku hasarı oluşturulurken, PRF ise klinik olarak nondestrüktif bir uygulamadır. Sluijter ve Cosman tarafından PRF geliştirilmiştir. PRF uygulaması düşük ısı ile ağrı kontrolü sağlanmaktadır [18]. PRF'ın refraktör ağrılı sendromlarda veya konservatif tedavinin tolere edilemediği durumlarda alternatif bir tedavi olarak güvenle kullanılabilir [19]. Chao ve ark. [20] yapmış olduğu çalışmada lumbar ve servikal ağrılarda pulse RF uygulamasının orta süreli ağrılarda, Abejon ve ark. [21] lumbar disk hernili ve spinal stenozlu vakalarda faydalı olduğunu göstermişlerdir. Hussain ve ark. [22] ise başarısız bel cerrahisi geçiren hastalarda ağrı tedavisi için tercih edilebilir bir yöntem olarak pulse RF'ı göstermişlerdir. Gofeld ve ark. [23] yapmış olduğu faset eklemlerin RF denervasyonunun hastalarda ağrıda rahatlama sağladığı sonucuna varmışlardır. Mikeladze ve ark. [24] yaptığı çalışmada kronik faset eklem ağrısı olan hastaların ağrısının rahatlamasını sağladığı görülmüştür. Bizimde yaptığımız çalışmada literatüre benzerlik göstermiştir. Osteoporoz hastasında bel ağrısına neden

olabilecek durum vertebra kırığıdır. Ancak osteoporoza bağlı kırıkların çoğu başlangıçta minör kırıklardır. Minör kırıklar vertebralarda şekil bozukluğu yapar. Osteoporoza eşlik eden dejeneratif süreç faset yapılarını bozarak ağrı oluşturur [25]. Çalışmamızda hastaların görüntülemelerinde akut ağrı oluşturabilecek vertebra kırığı tespit edilmedi. Faset sendromundan dolayı bel ağrısı olan osteoporoz hastalara pulse RF işlemi uygulandı. Literatürü destekler şekilde PRF uygulamasının etkinliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hasta seçiminin uygulamanın başarısında etkili olduğu ve bu nedenle altta yatacak başka bir neden olup olmadığı araştırılmalıdır. Beklentinin hastaya doğru şekilde aktarılması da önemli diğer bir faktördür.

Sonuç olarak, osteoporoz toplumda sık görülen ve inatçı ağrılar ile seyri olan bir hastalıktır. Bu süreçte ağrılara yönelik birçok tedavi yapılmaktadır. En büyük payı medikal tedavi tutmaktadır. Medikal tedavin yoğun ilaç kullanmasının yanında hastalara maddi yük oluşturmaktadır. Bu bağlamda lomber faset radyofrekans uygulaması osteoporoza bağlı lomber ağrılarda medikal tedavi gibi mali bir yük getirmeden yoğun medikal tedavisinin önüne geçebilecek ve hasta yaşam koşullarını düzeltebilecek ağrıya yönelik alternatif bir yöntem olabilir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Anonymous. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993;94:646-650. https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90218-e
2. Fonseca H, Moreira Gonçalves D, Coriolano HJA, Duarte JA. Bone quality: the determinants of bone strength and fragility. Sports Med 2014;44:37-53. https://doi.org/10.1007/s40279-013-0100-7
3. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain 2006;10:287-333. https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009
4. Schwarzer AC, Aprill CN, Derby R, Fortin J, Kine G, Bogduk N. The relative contributions of the disc and zygapophyseal joint in chronic low back pain. Spine 1994;19:801-806. https://doi.org/10.1097/00007632-199404000-00013
5. Jackson RP, Jacobs RR, Montesano PX. 1988 Volvo award in clinical sciences. Facet joint injection in low-back pain: a prospective statistical study. Spine 1988;13:966-971. https://doi.org/10.1097/00007632-198809000-00002
6. Falco FJE, Manchikanti L, Datta S, et al. An update of the systematic assessment of the diagnostic accuracy of lumbar facet joint nerve blocks. Pain Physician 2012;15:869-907.
7. Roelofs PDDM, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJPM, van Tulder MW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: an updated Cochrane review. Spine 2008;33:1766-1774. https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31817e69d3
8. Sluijter ME. Radiofrequency, part 1: the lumbosacral region. FlivoPress. Switzerland 2001:50-51.
9. Barrero LH, Hsu YH, Terwedow H, et al. Prevalence and physical determinants of low back pain in a rural Chinese population. Spine 2006;31:2728-2734.
10. Coughlan T, Dockery F. Osteoporosis and fracture risk in older people. Clin Med 2014;14:187-191. https://doi.org/10.7861/clinmedicine.14-2-187
11. Das S, Crockett JC. Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment. Drug Des Devel Ther 2013;7:435-448. https://doi.org/10.2147/DDDT.S31504
12. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int 2014;25:2359-2381. https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2
13. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM. Cochrane Back Review Group. Muscle relaxants for nonspecific low back pain: a systematic review within the framework of the cochrane collaboration. Spine 2003;28:1978-1992. https://doi.org/10.1097/01.BRS.0000090503.38830.AD
14. Bogduk N. A narrative review of intra-articular corticosteroid injections for low back pain. Pain Med 2005;6:287-296. https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2005.00048.x
15. Cohen SP, Raja SN. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet) joint pain. Anesthesiology 2007;106:591-614. https://doi.org/10.1097/00000542-200703000-00024
16. Rees S. Unilateral lumbar facet joint hypertrophy causing nerve root irritation. Ann R Coll Surg Engl 1989;71:144-145.
17. Shealy CN. Percutaneous radiofrequency denervation of spinal facets. Treatment for chronic back pain and sciatica. J Neurosurg 1975;43:448-451. https://doi.org/10.3171/jns.1975.43.4.0448

18. Slappendel R, Crul BJ, Braak GJ, et al. The efficacy of radiofrequency lesioning of the cervical spinal dorsal root ganglionin a double blinded randomized study: no difference between 40 degrees C and 67 degrees C treatments. Pain 1997;73:159-163. https://doi.org/10.1016/s0304-3959(97)00094-8
19. Cohen SP, Stojanovic MP, Crooks M, et al. Lumbar zygapophysial (facet) joint radiofrequency denervation success as a function of pain relief during diagnostic medial branch blocks: a multicenter analysis. Spine J 2008;8:498-504. https://doi.org/10.1016/j.spinee.2007.04.022
20. Chao SC, Lee HT, Kao TH, et al. Percutaneous pulsed radiofrequency in the treatment of cervical and lumbar radicular pain. Surg Neurol 2008;70:59-65. https://doi.org/10.1016/j.surneu.2007.05.046
21. Abejón D, Garcia del Valle S, Fuentes ML, Gómez Arnau JI, Reig E, van Zundert J. Pulsed radiofrequency in lumbar radicular pain: clinical effects in various etiological groups. Pain Pract 2007;7:21-26. https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2007.00105.x
22. Hussain AM, Afshan G. Use of pulsed radiofrequency in failed back surgery syndrome. J Coll Physicians Surg Pak 2007;17:353-355.
23. Gofeld M, Jitendra J, Faclier G. Radiofrequency denervation of the lumbar zygapophysial joints: 10-year prospective clinical audit. Pain Physician 2007;10:291-300.
24. Mikeladze G, Espinal R, Finnegan R, Routon J, Martin D. Pulsed radiofrequency application in treatment of chronic zygapophyseal joint pain. Spine J 2003;3:360-362. https://doi.org/10.1016/s1529-9430(03)00065-2
25. Mantyh PW. The neurobiology of skeletal pain. Eur J Neurosci 2014;39:508-519. https://doi.org/10.1111/ejn.12462

Etik kurul onayı: Rize Sağlık İl Müdürlüğü'nden 30/06/2020 tarih ve 64247179-799 sayı numarası ile onay alınmıştır.

Araştırma Makalesi *Research Article*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.789163

Does vancomycin powder topically apply to the peripheral nerve cause perineural fibrosis?

Periferik sinir üzerinde topikal uygulanan vancomisin toz perinöral fibrozise neden olur mu?

Semih Kivanc Olguner, Mustafa Celiktas, Kivilcim Eren Erdogan, Kenan Daglioglu, Ismail Istemen, Ali Arslan, Vedat Acik, Ali Ihsan Okten, Yurdal Gezercan

Gönderilme tarihi:01.09.2020 Kabul tarihi:02.01.2021

Abstract

Purpose: The aim of this experimental rat study is to investigate whether vancomycin powder directly and topically applied on the sciatic nerve causes perineural fibrosis and chronic inflammation development.

Materials and Methods: Thirty young adult male Wistar-Albino rats were included in the study and divided into 3 groups of 10 rats based on the dose to be applied after intraperitoneal anesthesia. After the sciatic nerve exploration, 10 rats (group 1) were administered a single dose of vancomycin powder, 10 rats (group 2) were administered a double dose of vancomycin, and control group was created with 10 animals which were administered no medication (group 3). After 3 weeks, rats were sacrificed, tissue samples were taken around sciatic nerve and sent for histopathological examination.

Results: Grade 1 perineural fibrosis was detected in 1 animal (10%) in group 1. Grade 2 perineural fibrosis was detected in 1 animal (10%) and grade 1 perineural fibrosis was detected in 1 of 10 animals (10%) in group 2. In Group 3, grade 1 perineural fibrosis was detected in 1 experimental animal (10%). Chronic inflammation was not detected in any experimental animal. No significant difference was found between the 3 groups in terms of perineural fibrosis (p=0.753).

Conclusion: In this experimental animal study, we found that fibrosis development did not differ significantly among the groups. We believe that more objective results can be obtained as a result of experimental studies with larger participation and more detailed histopathological examinations.

Key words: Perineural fibrosis, sciatic nerve, vancomycin powder.

Olguner SK, Celiktas M, Eren Erdogan K, Daglioglu K, Istemen I, Arslan A, Acik V, Okten AI, Gezercan Y. Does vancomycin powder topically apply to the peripheral nerve cause perineural fibrosis? Pam Med J 2021;14:354-360.

Öz

Amaç: Bu deneysel sıçan çalışmasının amacı direk olarak siyatik sinir üzerine topikal uygulanan vancomisin tozun perinöral fibrozis ve kronik inflamasyon gelişimine neden olup olmadığını araştırmaktır.

Material and methods: Otuz adet erkek Wistar-Albino cins sıçan çalışmaya dahil edilerek intraperitoneal anestezi sonrası uygulanacak doz miktarına göre 10'arlı 3 gruba ayrıldı. Siyatik sinir ekplorasyonu ardından tek doz vankomisin toz verilen 10 sıçan (grup 1), çift doz vankomisin uygulanan 10 sıçan (grup 2) , 10 hayvana ise ilaç verilmeyerek kontrol grubu (grup 3) oluşturuldu. 3 hafta sonra ise sıçanlar sakrifiye edilerek siyatik sinir etrafındaki doku örnekleri alındı ve histopatolojik incelemeye gönderildi.

Bulgular: Grup 1'de 1 (%10) hayvanda evre 1 perinöral fibrosis tespit edildi. Diğer 9 (%90) deney hayvanında epidural fibrozis görülmedi. Grup 2'deki 10 deney hayvanından 1 tanesinde (%10) evre 2, 1 tanesinde ise

Semih Kivanc Olguner, MD. Department of Neurosurgery, Adana City Training Research Hospital, Adana, Turkey, e-mail: kivanc3olguner@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-5314-4636) (Corresponding Author)

Mustafa Celiktas, Prof. Department of Spine surgery, Ortopedia Hospital, Adana, Turkey, e-mail: mstfceliktas@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-2084-9725)

Kivilcim Eren Erdogan, MD. Department of Pathology, Cukurova University School of Medicine, Adana, Turkey, e-mail: kivilcimerenates@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-4951-8703)

Kenan Daglioglu, Assoc. Prof. Department of Microbiology, Ahi Evran University School of Medicine, Kırşehir, Turkey, e-mail: kdagli01@gmail.com (orcid.org/0000-0003-3140-2937)

Ismail Istemen, MD. Department of Neurosurgery, Adana City Training Research Hospital, Adana, Turkey, e-mail: drismailistemen@gmail.com (orcid.org/0000-0002-2341-4818)

Ali Arslan, MD. Department of Neurosurgery, Adana City Training Research Hospital, Adana, Turkey, e-mail: aliarslan26062006@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-7457-5283)

Vedat Acik, MD. Department of Neurosurgery, Adana City Training Research Hospital, Adana, Turkey, e-mail: vedatacik74@gmail.com (orcid.org/0000-0002-0371-5883)

Ali Ihsan Okten, Assoc. Prof. Department of Neurosurgery, Adana City Training Research Hospital, Adana, Turkey, e-mail: aihsano1@gmail.com (orcid.org/0000-0003-0292-201X)

Yurdal Gezercan, Assoc. Prof. Department of Neurosurgery, Adana City Training Research Hospital, Adana, Turkey, e-mail: gezercan@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-4124-2036)

(%10) evre 1 perinöral fibrozis saptandı. Sekiz hayvanda (%80) ise perinöral fibrozis bulgusu saptanmadı. Grup 3 de ise 1 (%10) deney hayvanında evre 1 perinöral fibrozis saptandı. Kronik inflamasyon ise hiçbir deney hayvanında tespit edilmedi. İstatistiksel incelemeler sonucunda 3 grup arasında perinöral fibrozis açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,753).

Sonuç: Bu deneysel hayvan çalışmasında vankomisin toz uygulanan hastalarda fibrozis gelişiminin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediğini saptadık. Daha büyük katılımlı ve histopatolojik incelemelerin daha detaylı yapılacağı deneysel çalışmalar sonucunda daha objektif sonuçlara varılacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Perinöral fibrozis, siyatik sinir, vankomisin toz.

Olguner SK, Çeliktaş M, Eren Erdoğan K, Dağlıoğlu K, İştemen İ, Arslan A, Açık V, Ökten AI, Gezercan Y. Periferik sinir üzerinde topikal uygulanan vancomisin toz perinöral fibrozise neden olur mu? Pam Tıp Derg 2021;14:354-360.

Introduction

One of the most feared complications of spine surgery is surgical site infection (SSI). It has been reported in the literature that the incidence in different series is between 0.7% and 12.0% [1-3]. SSI has been reported to increase healthcare cost, readmissions rate, and length of hospital stay [4-6]. To avoid these unfavorable situations, preventive strategies are being developed. The most common cause of wound infections in spine surgery is Staphylococcus epidermidis and Staphylococcus aureus. As the incidence of these two infections increases, the incidence of methicillin-resistant staphylococci increases, and cephalosporin and broad-spectrum antibiotics used in the treatment becomes ineffective against these resistant strains [7]. Vancomycin has been used for many years to treat infections caused by gram (+) cocci. Vancomycin, which is a tricyclic glycopeptide, shows serious toxic side effects in intravenous use, and that concerns many clinicians. Hypotension, nephrotoxicity, ototoxicity, hypersensitivity reactions, and red man syndrome are the most common side effects [4]. However, the administration of locally applied vancomycin passes to the systemic circulation at minimal doses prevents the occurrence of side effects and has been reported to be effective in the prevention of SSI [8-10]. Although systemic complications of vancomycin are well known, there are few studies on the side effects of its local use. Moreover, it has been introduced as a safe agent especially in spine surgery, it has been investigated in many studies whether it has pseudarthrosis, ototoxic and nephrotoxic effects [11, 12]. There is only one study in the literature investigating the effect of vancomycin powder on epidural fibrosis. This study was performed on rats undergoing laminectomy [5]. To the best of our knowledge, the first study conducted on peripheric nerves in the literature is our study. Based on this idea, we planned an animal experimental study considering whether vancomycin powder has an irritative effect on the peripheral nerve in histopathological terms, and investigated the presence of chronic inflammation and perineural fibrosis on rat sciatic nerve.

Materials and methods

Experimental animals

This study was approved by the local Animal Research Ethics Committee of Cukurova University and 30 young adult male Wistar-Albino rats were (bodyweight 200±20 g) obtained from the breeding colony of the animal house of University.

The rats were divided into three groups randomly corresponding to the dose and application of Vancomycin powder. Single-dose vancomycin powder was applied to 10 rats (Group 1) and double dose vancomycin powder was applied to 10 rats (Group 2). Ten rats did not take any medication and were accepted as the control group (Group 3). All animals were followed in a temperature-controlled room (23±1°C), with a day/night cycle, and had free access to laboratory food and tap water.

Sciatic nerve dissection

Rats were anesthetized by intraperitoneal administration of a mixture of 10 mg/kg ketamine and 10 mg/kg xylazine. Following anesthesia left hindlimb was shaved, prepped with 10% povidone-iodine solution. Two cm incision was made on the skin and by soft dissection, under an operation microscope, the left sciatic nerve was exposed through the gluteal muscle (Figure 1 and 2).

Figure 1. Following anesthesia, an incision was made on the left hindlimb and sciatic nerve exposed through gluteal muscle dissection

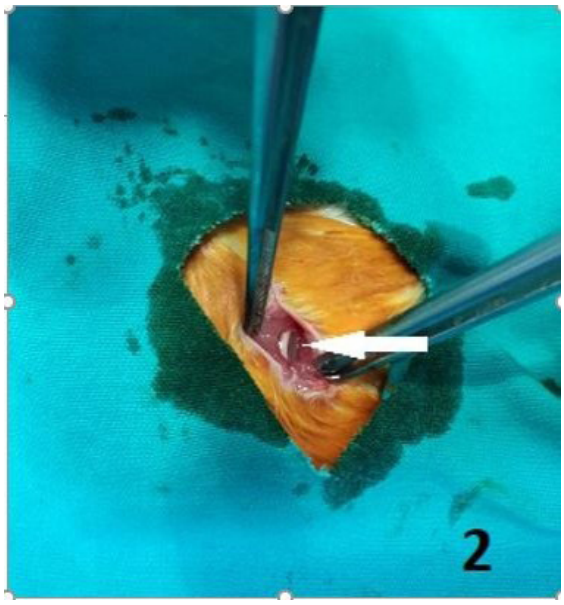


Figure 2. White arrow indicates exposed sciatic nerve through the gluteal muscle

Vancomycin powder application

Calculated as 14.3 mg/kg for a single dose of vancomycin and 28.6 mg/kg for a double dose of vancomycin, the animals were locally administrated. In calculating the dose of the drug to be administered, mg/kg required to be equivalent to 1 gr drug dose administered to adult humans were calculated. For the preparation of vancomycin powder preparations, support was received from an experienced pharmacologist. Vancomycin powder was poured onto the sciatic nerve at predetermined doses in rats in group 1 and group 2, and right after that, a marker suture prolene (4/0) (ETHICON, San Lorenzo, USA) was placed adjacent to the nerve to create a landmark for pathological sampling. In group 3, only marker sutures were placed adjacent to the nerve. In all three groups, the layers were closed with vicryl (4/0) (ETHICON, USA) suture.

Histopathological examination

Three weeks later, the animals were sacrificed, and the areas where the marker sutures were placed were reopened, and tissue samples were obtained from approximately 1 cm^2 area centering the nerve. Biopsy samples were fixated in 10% formaldehyde solution and then sampled for pathological examination. After routine fixation and follow-up procedures, 4-micron sections were stained with hematoxylin-eosin. Besides, trichrome staining was performed by the histochemical method. The cases were evaluated by pathologists with the single-blind method. In samples evaluated by two different pathologists, perineural fibrosis around the sciatic nerve was performed according to the staging and histological parameters of Nahm et al. [8]. These two parameters were the character of fibrosis (loose vs dense) and the extent of fibrosis (focal vs diffuse). Perineural fibrosis was evaluated on a 5-grade scale (grade 0 = absence of fibrosis, grade 1 = loose or focal fibrosis, grade 2 = loose or diffuse fibrosis (>50%), grade 3 = dense or focal fibrosis, and grade 4 = dense or diffuse fibrosis (>50%). Perineural inflammation was evaluated at the end of 21 days as indicated in Nahm et al.'s [8] study. Inflammation was evaluated based on the number of mononuclear cells and aggregation as defined by Salafia et al. [13]. The degree of chronic inflammation was graded as follows: grade 0 = absent, grade 1 = one focus of at least five mononuclear inflammatory cells, grade 2 = more than one focus of grade 1 or at least one focus of 5–20 mononuclear inflammatory cells, grade 3 = multiple confluent foci of grade 2, and grade 4 = diffuse and dense inflammation.

In the microscopical examination, fibrosis and inflammation were tried to observe around peripheral nerve sections.

Statistical methods

SPSS 24.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) software was used to analyze the variables. Comparison of the groups with each other based on perineural fibrosis and chronic inflammation was conducted with Kruskal-Wallis H Test, Monte Carlo Simulation, and Exact p values. Quantitative variables were shown as grouped median (Minimum-Maximum) in the tables. The statistical significance level was accepted as $p<0.05$.

Results

No infection was observed in the study group before the intervention or during the follow-up periods of the animals.

Grade 1 perineural fibrosis was detected in 1 animal (10%) in Group 1 (Figure3). Perineural fibrosis was not observed in the other 9 experimental animals (90%).

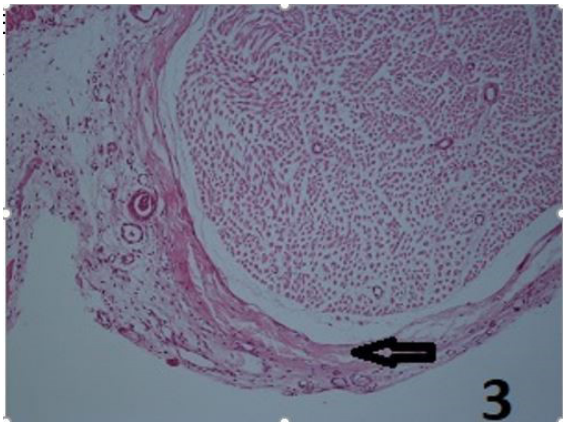


Figure 3. The histopathological evaluation revealed scattered fibroblastic activity with minimal inflammation. This finding was scored as minimal fibrosis around the nerve as graded. Following hematoxylin-eosin staining, the arrow indicates thin fibrotic band formation and small vessel proliferation detected in a rat in group 1 atx100 magnification under microscope view are consistent with grade 1 fibrosis

Grade 2 perineural fibrosis was detected in 1 animal (10%) and grade 1 perineural fibrosis was detected in 1 of 10 animals (10%) in group 2 (Figure 4). Eight animals (80%) had no signs of perineural fibrosis (Table 1).

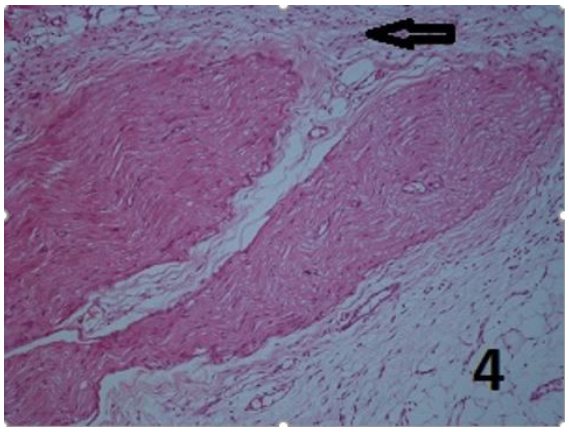


Figure 4. The histopathological examination revealed different fibrosis stages according to the grading scheme. The fibroblastic activity of more than 50% around the nerve sheath was detected in 1 rat in group 2 which was graded as 2 for perineural fibrosis. Hematoxylin-eosin sections under x40 magnification, the arrow indicates fibrosis areas that migrate into fat tissue consisting of fibroblasts and capillary vessels around nerve plexuses were consistent with grade 2 fibrosis

In Group 3, grade 1 perineural fibrosis was detected in 1 experimental animal (10%).

Chronic inflammation was not observed in any experimental animal.

No significant difference was found between the 3 groups in terms of perineural fibrosis statistically ($p=0.753$) (Table 2).

Discussion

In parallel with advances in modern medicine in recent years, access of patients to health services have become easier and surgical treatments have become more common. Spine and peripheral nerve surgery are also affected by this condition, and surgical treatments have begun to be applied especially in cases where there is no response to medical treatment. This has led to the incidence of more surgical site infections in clinical practice [1]. Vancomycin powder used to prevent postoperative surgical site infection in spine surgery has been the subject of many studies [7, 14-16]. Hypersensitivity reactions that may be caused by vancomycin used intravenously in clinical practice make many physicians reluctant to use

Table 1. The outcomes of the histopathologic evaluation of the study group

	Group 1 (n=10) n / (%)	**Group 2** (n=10) n / (%)	**Group 3** (n=10) n / (%)	**Total** (n=30) n / (%)	***p* value**
Perineural Fibrosis					
Grade 0	9 (90.0)	8 (80.0)	9 (90.0)	26 (86.7)	1
Grade 1	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (10.0)	
Grade 2	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	
Chronic Inflammation					
Grade 0	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	30 (100.0)	-
Grade 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

Fisher Freeman Halton Test (Monte Carlo)

*Group 1: Single dose vancomycin applied, Group 2: double dose vancomycin applied, Group 3: control group

Table 2. The statistical analysis results of the study group

Groups		**Perineural fibrosis Median (Min / Max)**	**Chronic Inflammation Median (Min / Max)**
Group 1	(n=10)	0.10 (0 / 1)	0 (0 / 0)
Group 2	(n=10)	0.22 (0 / 2)	0 (0 / 0)
Group 3	(n=10)	0.10 (0 / 1)	0 (0 / 0)
Total	(n=30)	0.14 (0 / 2)	0 (0 / 0)
P value		0.753 [a]	1 [b]

Kruskall Wallis H Test (Monte Carlo a / Exact b) / Min.: Minimum - Max.: Maximum.
Group 1: single dose vancomycin applied, Group 2: double dose vancomycin applied, Group 3: control group

this drug. Besides, the widespread intravenous use of vancomycin can lead to the formation of vancomycin-resistant strains and thus threaten public health. However, vancomycin applied locally remains in a closed area for a long time and thus causes limited participation in the systemic circulation [9, 17]. It is thought that the drug reduces the side effect profile [11]. Therefore, local and prophylactical use of vancomycin has become widespread rapidly. The studies investigating the side effects of vancomycin powder have questioned new bone formation, hypersensitivity reactions and epidural fibrosis [5, 11]. Although peripheral nerve surgery and spine surgery are generally examined under the same heading, most of the local vancomycin powder studies in the literature have been conducted in the spine surgery area, and there are no studies on peripheral nerves [6, 10, 14, 15, 18]. Therefore, we investigated the effect of local vancomycin powder directly on the sciatic nerve in our study.

In this study, as a result of vancomycin powder administration and histopathological examination in 2 different groups in different doses, grade 2 fibrosis development was observed in 1 rat in group 2 and grade 1 fibrosis development was observed in 1 rat. The nerve dissection was conducted under an operating microscope to prevent the development of epidural fibrosis from surgical trauma. No grade 2 fibrosis was detected in groups 1 and 3. Although there is no statistically significant difference in the degree of fibrosis observed between the 3 groups, we think that this result may be important. Detection of grade 1 fibrosis was detected in all 3 groups suggests that this may be due to surgical dissection. However, the presence of grade 2 epidural fibrosis in group 2, even in only one experimental animal, suggests that a dose-dependent effect may be observed. Clippinger et al. [5] applied vancomycin powder locally to rats following laminectomy and investigated the development of epidural fibrosis in their experimental study. Although no statistically significant difference was found between the control group and animals with vancomycin powder administered, it was emphasized that the result might be different in a study group with more rats.

In our study, the presence of inflammation, as well as fibrosis, was investigated, and no findings of chronic inflammation were detected in histological examination in all 3 groups. In this context, we did not find any irritant effect of vancomycin powder in our study.

The strong aspect of our study is the first study on peripheral nerves. Secondly, vancomycin powder applied to the sciatic nerve spread over a very small anatomical area. Therefore, unlike the practice in spine surgery, speculations such as the wide distribution of the drug to the surgical field and loss of its effectiveness have been prevented. Besides, since there would be no exposure to the laminectomy process, the microtrauma to be created by the surgical procedure on the dura was limited.

The weak aspect of our study is that the number of animals included in the experiment population is few. Lastly, electron microscopy examination in the histopathological examination could have contributed in terms of examining tissue qualities in a more detailed way and evaluating especially the inflammation more accurately.

In this experimental animal study, we found that fibrosis development did not differ significantly between the groups in rats administered with vancomycin powder. In this context, we think that it can be used especially in patients who undergo peripheral nerve repair to prevent adhesions and scar development in open and dirty injuries. We believe that more objective results can be obtained in further experimental studies with larger participation and more detailed histopathological examinations.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Fei Q, Li J, Lin J, et al. Risk factors for surgical site infection after spinal surgery: a meta-analysis. World Neurosurg 2016;95:507-515. http://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.05.059
2. Meredith DS, Kepler CK, Huang RC, Brause BD, Boachie Adjei O. Postoperative infections of the lumbar spine: presentation and management. Int Orthop 2012;36:439-444. http://doi.org/10.1007/s00264-011-1427-z
3. Pull Ter Gunne AF, Cohen DB. Incidence, prevalence, and analysis of risk factors for surgical site infection following adult spinal surgery. Spine 2009;34:1422-1428. http://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181a03013
4. Bruniera FR, Ferreira FM, Saviolli LRM, et al. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015;19:694-700.
5. Clippinger B, Ayzenberg M, Narvaez M, et al. Effect of intrasite vancomycin powder on the development of epidural fibrosis. Orthop Rev 2018;10:7777. http://doi.org/10.4081/or.2018.7777
6. Ghobrial GM, Cadotte DW, Jr Williams K, Fehlings MG, Harrop JS. Complications from the use of intrawound vancomycin in lumbar spinal surgery: a systematic review. Neurosurg Focus 2015;39:11. http://doi.org/10.3171/2015.7.FOCUS15258
7. Texakalidis P, Lu VM, Yolcu Y, et al. Impact of powdered vancomycin on preventing surgical site infections in neurosurgery: a systematic review and meta-analysis. Neurosurgery 2019;84:569-580. http://doi.org/10.1093/neuros/nyy288
8. Nahm FS, Lee PB, Choe GY, Lim YJ, Kim YC. Therapeutic effect of epidural hyaluronic acid in a rat model of foraminal stenosis. J Pain Res 2017;10:241-248. http://doi.org/10.2147/JPR.S122861

9. Chilukuri DM, Shah JC. Local delivery of vancomycin for the prophylaxis of prosthetic device-related infections. Pharm Res 2005;22:563-572. http://doi.org/10.1007/s11095-005-2497-7
10. Godil SS, Parker SL, O'Neill KR, Devin CJ, McGirt MJ. Comparative effectiveness and cost-benefit analysis of local application of vancomycin powder in posterior spinal fusion for spine trauma: clinical article. J Neurosurg Spine 2013;19:331-335. http://doi.org/10.3171/2013.6.SPINE121105
11. Sweet FA, Roh M, Sliva C. Intrawound application of vancomycin for prophylaxis in instrumented thoracolumbar fusions: efficacy, drug levels, and patient outcomes. Spine 2011;36:2084-2088. http://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181ff2cb1
12. Strom RG, Pacione D, Kalhorn SP, Frempong Boadu AK. Lumbar laminectomy and fusion with routine local application of vancomycin powder: decreased infection rate in instrumented and non-instrumented cases. Clin Neurol Neurosurg 2013;115:1766-1769. http://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.04.005
13. Salafia CM, Weigl C, Silberman L. The prevalence and distribution of acute placental inflammation in uncomplicated term pregnancies. Obstet Gynecol 1989;73:383-389.
14. Schroeder JE, Girardi FP, Sandhu H, Weinstein J, Cammisa FP, Sama A. The use of local vancomycin powder in degenerative spine surgery. Eur Spine J 2016;25:1029-1033. http://doi.org/10.1007/s00586-015-4119-3
15. Heller A, Mclff TE, Lai SM, Burton DC. Intrawound vancomycin powder decreases staphylococcal surgical site infections after posterior instrumented spinal arthrodesis. J Spinal Disord Tech 2015;28:584-589. http://doi.org/10.1097/BSD.0000000000000045
16. Theologis AA, Demirkiran G, Callahan M, Pekmezci M, Ames C, Deviren V. Local intrawound vancomycin powder decreases the risk of surgical site infections in complex adult deformity reconstruction: a cost analysis. Spine 2014;39:1875-1880. http://doi.org/10.1097/BRS.0000000000000533
17. Edin ML, Miclau T, Lester GE, Lindsey RW, Dahners LE. Effect of cefazolin and vancomycin on osteoblasts in vitro. Clin Orthop Relat Res 1996:245-251.
18. Emohare O, Ledonio CG, Hill BW, Davis RA, Polly DW, Kang MM. Cost savings analysis of intrawound vancomycin powder in posterior spinal surgery. Spine J 2014;14:2710-2715. http://doi.org/10.1016/j.spinee.2014.03.011

Acknowledgments

We certify that the manuscript has not been previously published in whole or in part or submitted elsewhere for review. We declare that the article content was composed in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Ethical approval: The local Animal Research Ethics Committee (IRB: 4, Date: April 24, 2017) of Cukurova University approved this study.

Author contribution

S.K.O., M.C., K.R.E. constructed the main idea and hypothesis of the study. K.D., S.K.O., I.I., A.A. developed the theory and organized the material method section. A.I.O., Y.G. and S.K.O. analyzed the data in the results section. The discussion section of the article was written by V.A., M.C., K.E.E., S.K.O. and A.I.O., Y.G. reviewed, made the necessary corrections, and approved. Also, all authors discussed the whole study and approved its final version.

Araştırma Makalesi *Research Article*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.815376

The impact of elevated cumulative anthracycline dose on cardiac repolarization changes in children with cancer: a prospective study

Artan kümülatif antrasiklin dozunun kanserli çocuklardaki kardiyak repolarizasyon değişiklikleri üzerine etkileri: prospektif bir çalışma

Sultan Aydın Köker, Yeşim Oymak, Timur Meşe, Murat Muhtar Yılmazer, Bengü Demirağ, Rahmi Özdemir, Tuba Hilkay Karapınar, Dilek İnce, Raziye Vergin

Gönderilme tarihi:23.10.2020 Kabul tarihi:18.01.2021

Abstract

Purpose: We aimed to prospectively interpret the cardiac repolarization changes with 12-lead electrocardiography (ECG) in children with cancer who were treated with anthracycline drugs.

Materials and methods: A total of 53 patients with cancer treated with anthracycline were enrolled in the study. During 6-month follow-up, standard 12-lead ECG was performed at basal, 1st, 4th, and 24th hours after the first dose of anthracycline treatment, at the time of 120 mg/m2 cumulative anthracycline dose and 240 mg/m^2 of cumulative anthracycline dose in the same patients, respectively. P dispersion (PWd), QT dispersion (QTd), corrected QT dispersion (QTcd), Tp-e interval, Tp-e/QT, and Tp-e/QTc ratio were obtained from 12-lead ECG. The patients were classified into three groups according to increasing cumulative anthracycline doses: Group 1: first dose (n=53), Group 2: 120 mg/m^2 (n=53), Group 3: 240 mg/m^2 (n=53).

Results: The median age was 48 months (range 9-192 months). While PWd, QTd, QTcd, and Tp-e interval were significantly increased during first 24 hours of the first dose (p<0.001, p=0.005, p=0.041, p=0.016, respectively), Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios were significantly altered during first 24 hours of 120 mg/m^2 cumulative dose of anthracycline treatment (p<0.001). Any changes in 12-lead ECG were not significantly at 240 mg/m2 cumulative dose. However, it was detected that all variables were affected according to each increased anthracycline cumulative dose despite it was not statistically significant.

Conclusions: ECG parameters such as PWd, QTd, QTcd, Tp-e interval, Tp-e/QT, and Tp-e/QTc ratios are useful for detecting subclinical cardiac abnormality and acute anthracycline toxicity during both uses of single-dose anthracycline and increased anthracycline doses. These parameters may also predict arrhythmias in patients with cancer.

Key words: Childhood cancer, anthracyclines, cardiac toxicity, ECG, dispersion.

Aydin Koker S, Oymak Y, Mese T, Yilmazer MM, Demirag B, Ozdemir R, Karapinar TH, Ince D, Vergïn R. The impact of elevated cumulative anthracycline dose on cardiac repolarization changes in children with cancer: a prospective study. Pam Med J 2021;14:362-370.

Öz

Amaç: Antrasiklin kemoterapisi ile tedavi edilen kanserli çocuklarda kardiyak repolarizasyon değişikliklerini 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) ile değerlendirmeyi amaçladık.

Sultan Aydın Köker, MD. Antalya Education and Research Hospital, Children's Health and Diseases, Children's Hematology-Oncology Department, Antalya, Turkey, e-mail: drsultanaydin@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-8801-7776) (Corresponding Author)

Yeşim Oymak, Assoc. Prof. Health Sciences University, İzmir Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Children's Health and Diseases, Children's Hematology-Oncology Department, Izmir, Turkey, e-mail: yesimoymak@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-6908-8309)

Timur Meşe, Prof. Health Sciences University, İzmir Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Children's Health and Medicine, Pediatric Cardiology Department, Izmir, Turkey, e-mail: rumit1962@icloud.com (https://orcid.org/0000-0002-4433-3929)

Murat Muhtar Yılmazer, Assoc. Prof. Health Sciences University, İzmir Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Department of Pediatric Cardiology, Istanbul, Turkey, e-mail: drmuratmuhtar@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0003-0819-5829)

Bengü Demirağ, Specialist, Health Sciences University, İzmir Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Children's Health and Diseases, Children's Hematology-Oncology Department, Izmir, Turkey, e-mail: allppii@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-4399-0844)

Rahmi Özdemir, Assoc. Prof. Kütahya University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Pediatrics and Medicine, Pediatric Cardiology Department, Kutahya, Turkey, e-mail: rahmiozdemir35@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-2775-166X)

Tuba Hilkay Karapınar, Assoc. Prof. Health Sciences University, İzmir Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Children's Health and Diseases, Children's Hematology-Oncology Department, Izmir, Turkey, e-mail: thkarapinar@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-4714-332X)

Dilek İnce, Prof. Dokuz Eylül University, Dokuz Eylul Hospital, Oncology Institute of Clinical Oncology, Department of Pediatric Oncology Department, Izmir, Turkey, e-mail: dr.dilek.ince@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-7914-7886)

Raziye Vergïn, Assoc. Prof. Health Sciences University, İzmir Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Children's Health and Diseases, Children's Hematology-Oncology Department, Izmir, Turkey, e-mail: cvergin@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-8594-9762)

Gereç ve yöntem: Antrasiklin ile tedavi edilen kanserli toplam 53 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalara 12 derivasyonlu EKG ile antrasiklin tedavisinin ilk dozu, 120 mg/m^2 ve 240 mg/m^2 kümülatif dozu sırasında her doz uygulamasının ilaç verilmeden hemen öncesinde ve ilaç verildikten sonraki 1., 4. ve 24. saatinde EKG'leri çekildi. Bu EKG'lerden P dispersiyonu (PWd), QT dispersiyonu (QTd), düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd), Tp-e aralığı, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranı hesaplandı. Hastalar artan kümülatif antrasiklin dozlarına göre üç gruba ayrıldı: Grup 1: ilk doz (n=53), Grup 2: 120 mg/m^2 (n=53), Grup 3: 240 mg/m^2 (n=53).
Bulgular: Ortanca yaş 48 ay (aralık 9-192 ay) idi. İlk dozun ilk 24 saatinde PWd, QTd, QTcd ve Tp-e değişkenleri anlamlı olarak artış gösterdiği saptandı. (sırasıyla p<0,001, p=0,005, p=0,041, p=0,016). 120 mg/m^2 kümülatif antrasiklin tedavisinin ilk 24 saatinde ise Tp-e/QT and Tp-e/QTc oranları istatistiksel anlamlı olarak değişiklik gösterdi (p<0,001). 240 mg/m^2 kümülatif antrasiklin dozunda ise herhangi bir anlamlı değişiklik saptanmadı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, artan her antrasiklin kümülatif doza bağlı olarak disperisyon değişkenlerinde uzama, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranlarında ise azalma olduğu belirlendi.
Sonuç: PWd, QTd, QTcd, Tp-e aralığı, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları gibi EKG değişkenleri, hem tek doz antrasiklin hem de artan antrasiklin kullanımı sırasında subklinik kardiyak toksisite ve akut antrasiklin toksisitesinin bulgularını saptamada yararlı olduğunu gösterdi. Bu parametreler değerlendirildiğinde kanserli hastalarda aritmileri de belirlemede önemli olacaktır.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı kanseri, antrasiklinler, kardiyak toksisite, EKG, dispersiyon.

Aydın Köker S, Oymak Y, Meşe T, Yılmazer MM, Demirağ B, Özdemir R, Karapınar TH, İnce D, Vergïn R. Artan kümülatif antrasiklin dozunun kanserli çocuklardaki kardiyak repolarizasyon değişiklikleri üzerine etkileri: Prospektif bir çalışma. Pam Tıp Derg 2021;14:362-370.

Introduction

According to the latest study published by the German Children's cancer registry, the 5-year survival of children under the age of 15 is reported as 85% [1]. Along with increased survival after settled chemotherapy protocols, toxicity findings related to chemotherapy have come to the fore. A potential complication of anticancer treatment is short-term and long-term cardiovascular toxicity [2]. Toxicity related to anthracycline may be encountered in acute or chronic forms. It may occur as asymptomatic (subclinical) or symptomatic cardiac events [3]. The acute form of anthracycline toxicity involves electrocardiography (ECG) changes, rhythm disorders, and immediate ventricular dysfunction. P wave dispersion (PWd), corrected QT interval (QTc), QTc dispersion, and QT dispersion (QTd) were shown to have predictive roles for atrial and ventricular arrhythmia and all mortality linked to these causes. Increasing P-wave dispersion reflects the tendency of the atrial myocardium toward rhythm disorders like atrial flutter and fibrillation. QT, QTd, and QTc are indices of spatial dispersion of ventricular recovery. Previous studies have shown that patients with increased QT and QTd are more prone to ventricular arrhythmia and even sudden cardiac death [4, 5]. In recent years, Tp-e interval and Tp-e/QT ratio have been revealed to be new non-invasive electrocardiographic (ECG) markers of ventricular repolarization dispersion. Researchers have stated that lengthened Tp-e interval and increasing Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios are associated with a tendency toward ventricular arrhythmia and sudden cardiac death [6, 7]. There are higher rates of subclinical heart disease (62%); however, it is frequently reversible. In asymptomatic cardiotoxicity, arrhythmia like ventricular tachycardia and lengthened Q-T interval may be observed. Rarely, arrhythmic and ischemic attacks are observed [8]. Chronic cardiotoxicity linked to anthracyclines is related to cumulative medication dose. Patients receiving increasing cumulative doses of 400, 550, and 700 mg/m^2 doxorubicin were shown to develop clinical heart failure of up to 3%, 7%, and 18%, respectively. Most cardiomyopathy related to cumulative dose is irreversible [9].

In spite of lengthened life expectancy with intense chemotherapy protocols for childhood cancers, cardiac side effects related to treatment are still a problem. One of the most commonly used medications is an anthracycline. The most well-known findings of chronic cardiotoxicity associated with anthracycline are cardiomyopathy, myocardial infarcts, and stroke. Additionally, subclinical but significant acute cardiotoxicity is still not fully explained. In this study, we aimed to assess the subclinical cardiac anomalies and acute anthracycline toxicity with a P wave, QT, QTc dispersion, Tp-e interval, Tp-e/QT, and Tp-e/

QTc ratio using 12-lead ECG in pediatric cancer patients with anthracycline group medication in their treatment protocol during both single-dose anthracycline treatment and with increasing cumulative doses.

Materials and methods

Study population

From 2014 to 2015, children with cancers who were treated with any anthracycline drugs were enrolled in this prospective observational study at the department of oncology. During 6-month follow-up, standard 12-lead ECG was performed at the basal point, 1st, 4th, and 24th hours after the first dose of anthracycline treatment, at the time of 120 mg/m^2 cumulative anthracycline dose and 240 mg/m^2 of cumulative anthracycline dose in the same patients, respectively. P wave dispersion (PWd), QT dispersion (QTd), corrected QT dispersion (QTcd), Tp-e interval, Tp-e/QT, and Tp-e/QTc ratio were evaluated from 12-lead electrocardiography. The patients were classified into three groups according to increasing cumulative anthracycline doses: Group 1: first dose (n=53), Group 2: 120 mg/m^2 (n=53), Group 3: 240 mg/m^2 (n=53). Patients' demographic features were obtained from the patient data system.

Patients were excluded if they were using any medication which lengthens the QT duration or if they had any electrolyte imbalance causing lengthened QT (hypopotassemia, hypocalcemia, hypomagnesemia). Additionally, patients with hypothermia, congenital heart disease, or a history of dysrhythmia were excluded.

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Izmir Dokuz Eylül University Ethics Committee approval under protocol number 225-SBKAEK (date: 30.10.2014), was granted and consent informed was obtained from the patients and their parents.

Electrocardiography

The standard 12-lead ECG (Cardiofax GEM, Model 9022 K; Nihon Kohden Tokyo, Japan) was recorded at a speed of 25 mm/s and an amplitude of 1 mV/cm while the patients were lying in a supine position right after the diagnoses were made. P wave dispersion (PWd), QT dispersion (QTd), corrected QT dispersion (QTcd), Tp-e interval, Tp-e/QT, and Tp-e/QTc ratio were calculated from 12-lead electrocardiography. To increase the accuracy of the measurements, ECG recordings were scanned and transferred to a personal computer. After usingx400 zoom in Adobe Photoshop software, assessments were made directly from the ECG tracing by one pediatric cardiologist who was blind to the data. No significant discrepancy was present between investigators. The interobserver variance for each measurement ranged between 5% and 12%.

P-wave dispersion: We defined the onset of the P-wave as the junction between the isoelectric line and the beginning of the P-wave deflection, and the offset of the P-wave as the junction between the end of the P-wave deflection and the isoelectric line. We calculated the dispersion of the P-wave as the difference between the maximum and minimum P-wave duration (P-wave dispersion: maximum P-wave duration–minimum P-wave duration) [10]. P waves from all 12 leads were measured and used for calculations.

QT dispersion: We measured the QT interval from the beginning of the QRS complex to the end of the T-wave, but did not measure the QT interval if the T-wave was absent. If T-waves had two peaks and the second was <50% of the first one, then the point where the first peak reached the isoelectric line was assumed to be the end of the T-wave. For every patient, we calculated the corrected QT (QTc) interval regarding the previous cardiac cycle length according to the Bazzet formula [11]. In the presence of a U wave, the end-point of the T wave was accepted as the lowest point between the T and U waves. Both the QT (QTd) and QTc (QTcd) dispersions were calculated as the difference between the maximum and minimum QT and QTc intervals [12].

Tp-e interval: Tp-e was measured from Tp (highest point of the T-wave, T-wave with maximum amplitude) to Te. We defined Te as the intersection point of the tangent to the downslope of the T-wave and isoelectric line. If a lead contained inverted T-waves, the measurement was taken from the lowest point of the inverted T-wave to Te. The U-wave was not taken into consideration [13]. The Tp-e/QT ratio was calculated from these measurements [14].

Echocardiography

All the echocardiographic images were acquired using an EPIQ 7 ultrasound system (IE5x Matrix System, Phillips Medical Systems, Andover, MA). All measurements were taken according to the methods recommended by the American Society of Echocardiography [15]. Images were recorded at end-expiratory phase using a 5 MHz centre frequency phased-array probe with second-harmonic imaging. Two-dimensional (2D) greyscale images at a frame rate of 60 and 90 frames/s were obtained from the apical four-chamber view.

Statistical analysis

SPSS 18.0 was used (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) for statistical analysis. The distribution pattern of the data was evaluated via the Kolmogorov–Smirnov test. Values are expressed as mean ± SD or median (interquartile range) where appropriate. According to the distribution type of the variable, comparison of independent means was performed with the Mann Whitney U test or Student's t test, whereas comparison of dependent means was performed with the paired Student's t test or Wilcoxon test. Chi-square analysis was used for the comparison of categorical variables. The associations between parameters were assessed using Spearman's correlation test for normally distributed data and Pearson's test for abnormally distributed data. A *p*-value <0.05 was considered statistically significant.

Results

The data were collected from 53 patients with cancer. There were 32 males (60.4%) and 21 females (39.6%) patients in the baseline study group. The median age in our study was 48 months with a range from 9 to 192 months. Table 1 shows the type of cancer in our study. All types of cancer were distributed as 38 patients (71.7%) with acute leukemia, 2 patients (3.8%) with T lymphoblastic lymphoma, and 13 patients (24.5%) with other childhood cancers who treated with anthracycline during chemotherapy protocols (Table 1).

At the time of diagnosis 53 patients did not have malnutrition. None of our patients had received radiotherapy. Aortic coarctation, tricuspid insufficiency, patent foramen ovale (PFO), atrial septal defect (ASD), mitral insufficiency, and decreased apical function, and left shift of intraventricular septum in mid septal region were detected with echocardiography in 7 of 53 patients.

The comparison of the electrocardiographic features of the basal, 1st, 4th, and 24th hours after the first dose of anthracycline treatment is given in Table 2. Table 2 shows that QT and QTc dispersions were found to be significantly higher at the first hour, and the PW and Tp-e dispersions at the first, fourth and twenty-fourth hours. There were no differences in Tp–e/QT ratios, and Tp–e/QTc ratios 24 hours after the first dose of anthracycline chemotherapy.

The comparison of the electrocardiographic features of the basal, 1st, 4th, and 24th hours after the 120 mg/m^2 cumulative dose of anthracycline chemotherapy is given in Table 3. There were no differences in PW, QT, and QTc dispersions during 24 hours after the first dose of anthracycline chemotherapy. The Tp–e/QT and Tp–e/QTc ratios at the first, fourth, and twenty-fourth hours and Tp–e dispersions at the first hour were found to be significantly higher at 120 mg/m^2 cumulative dose of anthracycline treatment. According to the comparison of the electrocardiographic features of the basal, 1st, 4th, and 24th hours after the 240 mg/m^2 cumulative dose of anthracycline chemotherapy, no significant difference was found in all of the parameters.

When the increasing cumulative anthracycline dose is compared with the first dose, PW dispersion was identified to have a statistically significant increase with 120 mg/m^2 and 240 mg/m^2 cumulative dose compared to the first dose (p=0.025, p=0.025, respectively). Though not statistically significant, with increasing cumulative anthracycline dose, QT, QTc, and Tp-e dispersions were identified to lengthen. There was a statistically significant reduction identified for Tp-e/QT ratio and Tp-e/QTc ratio between the first dose and 120 mg/m^2 cumulative dose (p=0.001, p<0.001, respectively) (Table 4).

Table 1. Baseline characteristics of cancer types

Type of cancer	Frequency	Percent
Acute leukemia (ALL+ AML)	38	71.7
Lymphoma (HL+ T cell lymphoblastic lymphoma+ Burkitt lymphoma)	7	13.2
Solid tumor	8	15.1
Total	53	100.0

ALL=acute lymphoblastic leukemia
AML=acute myeloid leukemia
HL= Hodgkin Lymphoma
Solid tumor included Neuroblastoma+Hepatoblastoma+Ewing sarcoma+Wilms tumor+Osteosarcoma

Table 2. Comparison of electrocardiographic characteristics between the groups at the first dose of anthracycline (n=53)

	Basal (A) (mean±SD)	**1st hour (B) (mean±SD)**	**4th hour (C) (mean±SD)**	**24th hour (D) (mean±SD)**	***p* (A-B)**	***p* (A-C)**	***p* (A-D)**
PW dispersion (ms)	12.6±6.78	18.3±7.59	15.56±6.55	18.86±11.91	**0.001**	**0.032**	**0.002**
QT dispersion (ms)	27.07±13.4	34.71±17.1	29.90±13.21	30.94±13.19	**0.005**	0.288	0.193
QTc dispersion (ms)	33.50±16.6	41.37±22.2	37.5±19.39	40.32±19.73	**0.041**	0.223	0.091
Tp-e dispersion (ms)	17.54±9.98	22.7±11.79	24.33±11.18	22.26±10.07	**0.016**	**0.001**	**0.025**
Tp-e/QT ratio	0.23±0.06	0.24±0.05	0.24±0.054	0.24±0.089	0.507	0.375	0.420
Tp-e/QTc ratio	0.18±0.04	0.19±0.04	0.18±0.038	0.18±0.08	0.137	0.431	0.598

Table 3. The evaluation of electrocardiographic data at 120 mg/m^2 cumulative dose of anthracycline (n=53)

	Basal (A) (mean±SD)	1st hour (B) (mean±SD)	4th hour (C) (mean±SD)	24th hour (D) (mean±SD)	*p* (A-B)	*p* (A-C)	*p* (A-D)
PW dispersion (ms)	17.3±8.49	18.21±8.32	17.09±7.77	19.04±7.98	0.588	0.871	0.362
QT dispersion (ms)	31.42±12.79	33.33±12.23	32.73±19.19	28.09±11.94	0.421	0.755	0.218
QTc dispersion (ms)	41.80±19.23	40.97±17.95	40.85±23.2	37.0±16.2	0.842	0.833	0.273
Tp-e dispersion (ms)	20.47±9.29	24.4±11.69	22.97±12.25	20.59±7.82	**0.038**	0.184	0.927
Tp-e/QT Ratio	0.20±0.054	0.25±0.047	0.25±0.12	0.23±0.048	**<0.001**	**0.003**	**0.029**
Tp-e/QTc Ratio	0.15±0.035	0.19±0.050	0.20±0.11	0.17±0.038	**<0.001**	**<0.001**	**0.008**

Table 4. ECG characteristics of elevated cumulative anthracycline dose

	First dose 0 hour ECG (A) (n=53) (mean±SD)	120 mg/m^2 0 hour ECG (B) (n=53) (mean±SD)	240 mg/m^2 0 hour ECG (C) (n=53) (mean±SD)	*p* (A-B)	*p* (A-C)	*p* (B-C)
PW dispersion (ms)	12.6±6.78	17.3±8.49	17.38±8.49	**0.025**	**0.025**	1.000
QT dispersion (ms)	27.0±13.4	31.4±12.79	32.89±15.75	0.136	0.208	0.427
QTc dispersion (ms)	33.6±17.51	41.8±19.23	42.6±22.3	0.071	0.117	0.162
Tp-e dispersion (ms)	17.54±9.98	20.4±9.29	18.6±9.25	0.152	0.613	0.906
Tp-e/QT ratio	0.24±0.062	0.20±0.054	0.21±0.024	**0.002**	0.149	0.539
Tp-e/QTc ratio	0.18±0.047	0.15±0.035	0.16±0.030	**<0.001**	0.137	0.219

Discussion

Anthracycline group medications comprise the basic foundation of chemotherapy protocols. Multiple medication protocols clearly lengthen the survival after cancer in the childhood age group. This means that side effects related to treatment become an important topic. Cardiotoxicity related to anthracycline, forming the basis of chemotherapy protocols, is an important problem. Cardiotoxicity may occur in the acute (hours immediately after treatment), subacute (days or weeks after treatment, up to 30 weeks), and late periods (years after treatment is completed, 1-20 years). At the same time, the cardiotoxic effect may be clinical or subclinical. When it occurs clinically, the patient displays findings of heart failure. Subclinical cardiotoxicity is the identification of disruption in left ventricular functions on echocardiographic assessment without observing findings of heart failure or cardiomyopathy clinically or in the laboratory of the patient. Many echocardiographic parameters are used for the early diagnosis of subclinical cardiotoxicity [16, 17].

Clinical studies in recent years have shown the P wave dispersion, QT interval, QTc, QTd, and QTcd on 12-lead ECG are sensitive for arrhythmia of the myocardium and show the risk of sudden cardiac death. P wave dispersion is characterized by heterogeneity in conduction of interatrial sinus impulses and carries a risk of lengthened atrial arrhythmia. Lengthened QTd and QTcd values have the risk of ventricular arrhythmia due to heterogeneity of myocardial repolarization and myocardial instability, which may lead to sudden cardiac death [18, 19]. Gülen H et al. [20] report that there was no significant difference in QTc values between patients taking active treatment and those who completed the therapy and between the patients given a cumulative dose of anthracycline lower and higher than 250 mg/m^2. But Qtcd values were found to be higher in patients than controls.

Tp-e interval is a new marker of relative transmural repolarization dispersion. It is also associated with risk of sudden cardiac death (SCD) [21]. The duration between the peak point of the T wave with the end point (Tp-e) can be used as a marker of total repolarization dispersion and was shown to also be an important marker for prediction of increased mortality linked to cardiovascular causes and ventricular arrhythmia. The new index of Tp-e/QT ratio is not affected by heart rate variation and is reported to be more reliable for assessment of ventricular repolarization compared to QT duration, QT dispersion and Tp-e duration [22]. Panikkath et al. [23] suggested that a prolonged Tp-e interval and high Tp-e/QT ratio were associated with SCD. Previously studies have reported a prolonged Tp-e interval and increased Tp-e/QT ratio in patients with myocardial infarction [24].-

The most difficult to predict and manage clinically is the development of cardiomyopathy and ultimately congestive heart failure. The incidence of DOX cardiomyopathy depends on the cumulative lifetime dose, increasing to 36% when the dose exceeds 600 mg/m^2 [25]. Heart failure incidence affects 26% of the patients receiving DOX when the cumulative dose exceeds 550 mg/m^2 [26]. Early-onset and progressive anthracycline cardiotoxicity can occur within a year or may not become apparent until years after cessation of treatment and can manifest as chronic dilated cardiomyopathy in adult patients or as restrictive cardiomyopathy in younger patients, associated with decreased left ventricular ejection fraction, occasionally leading to fatal events [27, 28]. Early detection of subclinical cardiovascular alterations within the first year post-treatment can lead to a total or partial recovery of cardiac function, as demonstrated by Cardinale et al. [29]. Our study may be a guide for both how evaluating early cardiotoxicity and how detecting early cardiac repolarization change by increasing cumulative dose. As a result, cardiomyopathy or heart failure can be prevented by taking early measures in patients with early detected cardiac repolarization change.

Although we observed some subclinical cardiac effects between the first dose and 120 mg/m^2 doses, we thought that the reason we did not find a difference at the 240 mg/m^2 dose was related to the interval time. The time between the first dose and 120 mg/m^2 is approximately 1 month, while the period between 120 mg/m^2 and 240 mg/m^2 is approximately 3 months. Therefore, we thought that some subclinical cardiotoxicity findings might have improved during this long interval.

Conclusion, ECG parameters like P wave, QT, QTc dispersion, Tp-e interval, Tp-e/QT

and Tp-e/QTc ratio may be beneficial for identification of subclinical cardiac anomalies and anthracycline acute toxicity during single-dose anthracycline treatment and with increasing cumulative doses. We identified the variation in these ECG parameters within the first 24 hours of anthracycline treatment developed with arrhythmia risk. Again, with increasing cumulative dose, there was increased risk of development of atrial and ventricular arrhythmia, though this was not statistically significant. At the same time, these parameters can identify arrhythmia in pediatric patients with cancer. As a result, during treatment and with increasing cumulative doses of anthracycline group chemotherapy, it will be important to assess cancer patients with ECG. But it's a difficult application to obtain ECG parameters according to cumulative dose and at the basal, 1st, 4th, and 24th hour.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Scholz Kreisel P, Kaatsch P, Spix C, et al. Second malignancies following childhood cancer treatment in Germany from 1980 to 2014 – a registry-based analysis. Dtsch Arztebl Int 2018;115:385-392. https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0385
2. Armenian SH, Armstrong GT, Aune G, et al. Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: insights into epidemiology, pathophysiology, and prevention. J Clin Oncol 2018;36:2135-2144. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.3920
3. Van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. J Clin Oncol 2012;30:1429-1437. https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.4730
4. Christensen PK, Gall MA, Major Pedersen A, et al. QTc interval length and QT dispersion as predictors of mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes. Scand J Clin Lab Invest 2000;60:323-332. https://doi.org/10.1080/003655100750046486
5. Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. J Electrocardiol 2008;41:575-580. https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2008.07.030
6. Gupta P, Patel C, Patel H, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. J Electrocardiol 2008;41:567-574. https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2008.07.016
7. Bieganowska K, Sawicka Parobczyk M, Bieganowski M, Piskorski J. Tpeak-tend interval in 12-lead electrocardiogram of healthy children and adolescents in childhood. Ann Noninvasive Electrocardiol 2013;18:344-351. https://doi: 10.1111/anec.12035
8. Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voûte PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. Ann Oncol 2002;13:819-829. https://doi.org/10.1093/annonc/mdf167
9. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Lancet Oncol 2015;16:123-136. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70409-7
10. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. Am Heart J 1998;135:733-738. https://doi.org/10.1016/s0002-8703(98)70030-4
11. Bazett HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. Heart 1920;7:353-370. https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.1997.tb00325.x
12. Sap F, Karatas Z, Altin H, et al. Dispersion durations of P-wave and QT interval in children with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension. Pediatr Cardiol 2013;34:591-596. https://doi.org/10.1007/s00246-012-0503-5
13. Bieganowska K, Sawicka Parobczyk M, Bieganowski M, et al. Tpeak -tend interval in 12-lead electrocardiogram of healthy children and adolescents tpeak -tend interval in childhood. Ann Noninvasive Electrocardiol 2013;18:344-351. https://doi.org/10.1111/anec.12035
14. Kılıcaslan F, Tokatli A, Ozdag F, et al. Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio are prolonged in patients with moderate and severe obstructive sleep apnea. Pacing Clin Electrophysiol 2012;35:966-972. https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2012.03439.x
15. Lang RM, Badano LP, Mor Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2015;28:14-39. https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003
16. Kremer LC, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children. N Engl J Med 2004;351:120-121. https://doi.org/10.1056/NEJMp048113
17. Outomuro D, Grana DR, Azzato F, Milei J. Adriamycine–induced myocardial toxicity: new solutions for an old problem? Int J Cardiol 2007;117:6-15. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.05.005

18. Higham PD, Campell RW. QT dispersion. Br Heart J 1994;71:508-510. https://doi.org/10.1136/hrt.71.6.508
19. Tutar HE, Ocal B, İmamoglu A, Atalay S. Dispersion of QT and QTc interval in healthy children, and effects of sinus arrhythmia on QT dispersion. Heart 1998;80:77-79. https://doi.org/10.1136/hrt.80.1.77
20. Gulen H, Kazanci E, Mese T, et al. Cardiac functions by myocardial performance index and QT dispersion in survivors of childhood lymphoblastic leukaemia. Minerva Pediatr 2007;59:107-113.
21. Tasolar H, Ballı M, Cetin M, Otlu YO, Altun B, Bayramoglu A. Effects of the coronary collateral circulation on the Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with stable coronary artery disease. Ann Noninvasive Electrocardiol 2015;20:53-61. https://doi.org/10.1111/anec.12173
22. Zhao X, Xie Z, Chu Y, et al. Association between Tp-e/QT ratio and prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. Clin Cardiol 2012;35:559-564. https://doi.org/10.1002/clc.22022
23. Panikkath R, Reinier K, Uy Evanado A, et al. Prolonged Tpeak-toTend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. Circ Arrhythm Electrophysiol 2011;4:441-447. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.960658
24. Haarmark C, Hansen PR, Vedel Larsen E, et al. The prognostic value of the Tpeak–Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. J Electrocardiol 2009;42:555-560. https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2009.06.009
25. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. Cancer 1973;32:302-314. https://doi.org/10.1002/1097-0142(197308)32:2<302::aid-cncr2820320205>3.0.co;2-2
26. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. Cancer 2003;97:2869-2879. https://doi.org/10.1002/cncr.11407
27. Buzdar AU, Marcus C, Smith TL, Blumenschein GR. Early and delayed clinical cardiotoxicity of doxorubicin. Cancer 1985;55:2761-2765. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850615)55:12<2761::aid-cncr2820551206>3.0.co;2-p
28. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. JAMA 1991;266:1672-1677.
29. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. Circulation 2015;131:1981-1988. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777

Ethics committee approval: Izmir Dokuz Eylül University Ethics Committee Ethics Committee approval under protocol number 225-SBKAEK (date: 30.10.2014)

Authors' contributions to the article

D.İ., R.C.V. and T.M.:They set up the main idea and hypothesis of the study.

S.A.K., Y.O. and R.Ö.: They developed the theory and edited the material method section. The evaluation of the data in the results section

M.M.Y., B.D., R.Ö.: The evaluation of the data in the results section

The discussion section of the article was written by S.A.K.

Y.O., D.İ. and T.H.K.: They reviewed manuscript, made the necessary corrections and approved. In addition, all authors discussed the entire study and approved its final version.

Araştırma Makalesi *Research Article*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.846761

Horizontal devamlı matris sütür tekniğinin travmatik yüz kesileri ve lokal flep cerrahisindeki etkinliği

The effectiveness of running horizontal mattress suture technique in traumatic facial lacerations and local flap surgery

Enver Arpacı

Gönderilme tarihi:25.12.2020 Kabul tarihi:18.01.2021

Özet

Amaç: Horizontal devamlı matris (HDM) dikiş tekniği eversiyon etkisi, uygun yara kapanması, iyi hemostaz sağlama ve pratik uygulamada kolaylık gibi avantajlarından dolayı cilt sütürasyonunda sıklıkla tercih edilen yöntemlerden biridir. Ancak cilt seviyesinde kan damarlarını sıkıştırıcı etkisinden dolayı ciltte ezilme yaralanması ve doku kanlanmasının hassaslaştığı cerrahi uygulamalarda uygun bir seçenek olarak tercih edilmemektedir. Teorik olarak, HDM sütürün yüzeysel vasküler pleksus üzerindeki sıkıştırıcı etkisinden dolayı cilt ezilme yaralanması ve sınırlı kan akışına sahip deri flepleri için uygun olmadığı kabul edilmektedir. Bu çalışmanın amacı, HDM tekniğinin kullanıldığı ezilme şeklindeki cilt yaralanmaları ve lokal flep cerrahisindeki sonuçların sunulmasıdır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya yüz bölgesindeki kesi ve vücudun çeşitli bölgelerindeki flep ile rekonstrüksiyon uygulamalarının HDM dikiş tekniği ile yapıldığı 43 hasta dahil edildi. Hastaların yaraları boyut ve şekilleri, işlem sonrası dikiş hatlarında cilt nekrozu, yara ayrılması, enfeksiyon, sekonder cerrahi gereksinimi, hipertrofik skar gelişimi ve estetik görünüm açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Yüz bölgelerindeki skar oluşumu başka bir cerrah tarafından dört puanlık bir ölçekte derecelendirildi.

Bulgular: Postoperatif süreçte iki hastada yara yeri enfeksiyonu, bir hastada hiperpigmentasyon, iki flep cerrahisi uygulamasında hipertrofik skar tespit edildi. Hiçbir hastada yara açılması, cilt nekrozu, sütür reaksiyonu, hipertrofik skar yeya sekonder cerrahi ihtiyacı olmadı.

Sonuç: HDM, ince dikiş malzemeleri kullanılarak atravmatik bir yaklaşımla uygulandığında güvenli, kullanışlı ve tatmin edici sonuçlar sağlayan alternatif bir dikiş tekniğidir.

Anahtar kelimeler: Horizontal matris, cilt, laserasyon, flep.

Arpacı E. Horizontal devamlı matris sütür tekniğinin travmatik yüz kesileri ve lokal flep cerrahisindeki etkinliği. Pam Tıp Derg 2021;14:372-378.

Abstract

Purpose: Running horizontal mattress (RHM) suture is one of the frequently preferred methods in skin closure due to its advantages such as wound edge eversion, proper wound closure, good hemostasis and easy performing. Theoretically, the RHM suture is considered unsuitable for skin crush injury and skin flaps with limited blood flow due to the compressive effect on the superficial vascular plexus. Aim of this study, the results of using the RHM technique in crush skin injury and local flap surgery are presented.

Materials and methods: Forty-three patients with facial crush laceration and local flap surgery defects were included in the study. Wounds of the patients were evaluated retrospectively in terms of size and shape, skin necrosis in suture lines, wound dehiscence, infection, need for secondary surgery, hypertrophic scar formation and aesthetic appearance. The scar formation in the facial regions were graded on a four-point scale by another surgeon.

Results: In the postoperative period, wound infection in two patients, hyperpigmentation in one patient, and hypertrophic scar in two patients were detected during flap surgery. None of the patients had wound dehiscence, skin necrosis, suture reaction, hypertrophic scarring, or the need for secondary surgery.

Conclusion: RHM is an alternative suture technique that provides safe, convenient and satisfactory results when applied with an atraumatic approach using fine suture materials.

Key words: Horizontal mattress, skin, laseration, flap.

Arpaci E. The effectiveness of running horizontal mattress suture technique in traumatic facial lacerations and local flap surgery. Pam Med J 2021;14:372-378.

Enver Arpacı, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: arpacie@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-8155-9484 (Sorumlu Yazar)

Giriş

Cilt kesisi sütürasyonu için birçok dikiş tekniği tanımlanmış olup yara kenarlarının eversiyonunu sağladığı için 'matris dikiş teknikleri 'sıklıkla tercih edilen yöntemlerdir [1]. İyileşme sürecinin ilerleyen aşamalarında kontraksiyon gücünün etkisi ile yara hattının inversiyon eğiliminde olması, çökük ve çekinti oluşturan bir yara izi ile sonuçlanmaktadır. Teorik olarak cilt dolaşımını bozmadan, yara kenarlarının dışa dönük tutma (eversiyon) etkisi oluşturacak bir dikiş tekniği cerrahi pratik ve estetik açıdan daha kabul edilir sonuçlar sağladığı kabul edilmektedir.

Horizontal devamlı matris (HDM) dikiş tekniği olarak bilinen; yatay devamlı dikiş tekniği iyi hemostaz, yara hattında boşluk bırakmadan birleşme ve eversiyon etkisi sağladığı için tercih edilen yöntemlerden biridir [2]. Bu dikiş tekniği ayrıca abdominal fasiya ve vasküler cerrahi damar onarımlarında da dayanıklılık ve bütünleyici etkileri için kullanılan bir yöntemdir [3, 4]. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, HDM dikiş tekniğinin cilt seviyesinde tümör cerrahisi sonrası oluşan kontrollü kesiler için uygulandığı görülmektedir. Bu çalışmada HDM sütür tekniği; yüz bölgesinde travma sonrası ezilme şeklinde cilt yaralanmaları ile gövde ve ekstremite bölgelerinde lokal deri fleplerinin cilt sütürasyonunda kullanılarak klinik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Nisan 2016 ile Temmuz 2019 tarihleri arasında yüz bölgesinde travma sonrası sütürasyon gereken cilt kesileri ile cilt dokusu defekti nedeni ile ilerletme şeklinde lokal deri flebi ile onarım yapılan ve cilt sütürasyonu için HDM sütür tekniği uygulanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 26 erkek (%60,4) ve 17 (%39,6) kadın hastadan oluşan toplam 43 hasta dahil edildi. Diyabet, böbrek yetersizliği, kronik cilt hastalığı ve aktif steroid veya kemoterapötik ilaç kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar 1-62 yaş aralığında (ortalama 28,3) olduğu tespit edildi. Yüz bölgesinde HDM dikiş tekniği ile onarım uygulanan 28 vakanın anatomik bölge dağılımı 12 yanak (%42,8), 7 alın-kaş (%25,1), 5 burun (%17,9) ve 4 dudak-ağız çevresi (%14,2) bölgelerindeydi. Kesilerin sebepleri arasında %50 (14 vaka) düşme, çarpma ve darp nedeni ile künt yüzeyle temas, %50 (14 vaka) kesici alet yaralanmaları (cam, bıçak ve mutfak robotu ile temas) yer almaktaydı. Yüz bölgesindeki cilt kesileri şekil olarak düzensiz lineer, T, Y, S ve C şekillerindeydi. Cilt kesilerinin boyutları 3,5-12 cm (ortalama 6,4 cm) aralığında ölçüldü. HDM dikiş tekniğinin ilerletme şeklinde sliding tip lokal deri flepleri üzerindeki etkisi çeşitli sebepler ile gövde ve ekstremite bölgelerinde sliding tip lokal deri flebi uygulanmış 15 hastanın verilerinin retrospektif olarak incelenmesi ile değerlendirildi. Flep uygulaması yapılan hastaların uygulandığı vücut bölgesine göre dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen vakaların dağılımı ve toplam sayıları Tablo 2'de sunulmuştur.

25 hastaya 1/100,000 epinefrin içeren %1 lidokain solusyonu ile lokal infiltrasyon anestezisi, 15 hasta için genel anestezi ve 3 hasta için sedasyon destekli lokal anestezi uygulandı. Cilt altı sütürasyonu için yüz kesisi vakalarında 5-0 poliglaktin, flep cerrahisi vakalarında 4-0 poliglaktin kullanıldı. Yüzdeki cilt sütürasyonları için 6-0 poliprolen ve flep cerrahileri için 5-0 poliglikapron sütür materyalleri kullanıldı. Cerrahi müdahale sonrası gün aşırı pansumanlar ile takip sonrası ortalama 8. günde cilt dikişleri alındı. Hastaların iz bölgeleri müdahale öncesi, müdahale sonrası 1. gün, 1. hafta, 1. ay ve 6. ay kontrolleri sırasındaki muayene kayıtları ve fotoğrafları değerlendirildi. Değerlendirme kriterleri; kesi ve yaraların boyut ve şekilleri, dikiş hatlarında cilt nekrozu, yara ayrılması, enfeksiyon, sekonder cerrahi gereksinimi, hipertrofik skar gelişimi ve estetik görünümdü. Tüm vakalardaki cerrahi müdahaleler aynı cerrah tarafından gerçekleştirildi. Yüz bölgesindeki izler için farklı bir Plastik Cerrah tarafından 6. ay fotoğrafları üzerinden 1: kötü, 2: vasat, 3: iyi, 4: çok iyi şeklinde bir puanlama anketi ile değerlendirme yapıldı.

HDM sütürasyon tekniği

Tüm yaralar için uygun anestezi yöntemi eşliğinde, çürümüş ve dolaşımı bozulmuş dokuların debridmanı ve yabancı cisimlerin temizlenmesinin ardından; yüz bölgesinde cilt altı bölgeye eriyebilen ve dikey eksende ayrı dikişler ile yaklaştırma yapıldıktan sonra T, Y, S ve C şeklindeki kesiler için yara kenarına 2 mm kalınlık ve mesafede, cilt üzerinden 1 mm geçiş mesafeli horizontal matris dikişi ile başlandı. Dikiş ipinin uzun kısmı kesilmeden, başlangıç

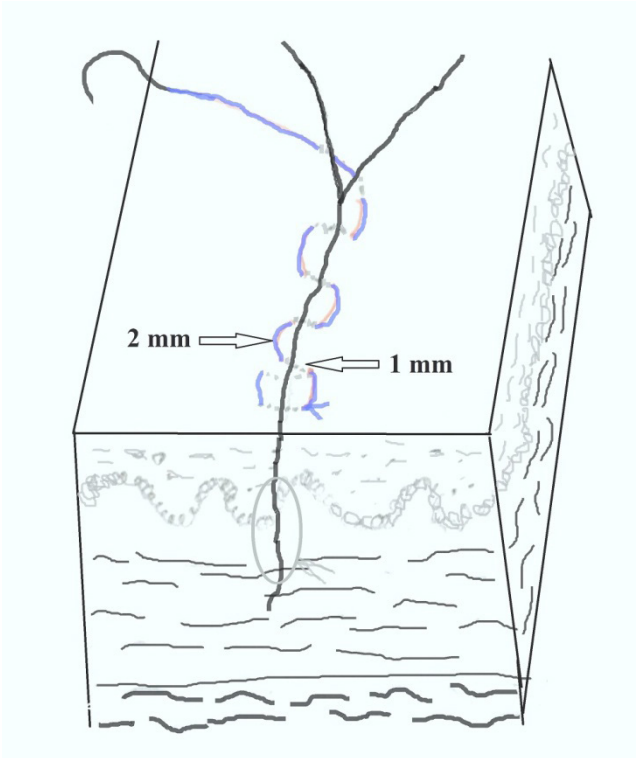
Tablo 1. HDM sütür tekniğinin uygulandığı flep ile rekonstrüksiyon vakalarının özellikleri

Hasta	Cins	Yaş	Lokalizasyon	Defekt (cm)	Sütürasyon Hattı (cm)	Defekt Sebebi	Komplikasyon
1	K		Abdomen	7,5x2,5	24	İntraabdominal cerrahi	
2	E	27	Uyluk	8x6	25	Ateşli silah yaralanması	-
3	E	21	Dirsek	6x6	19	Trafik kazası	
4	K		Uyluk	5x5	16	Post-injeksiyon	-
5	E	38	Pektoral	4x4	14	Bowen's dissease	
6	E	40	Sırt	2x2	7	Enfekte epidermal kist	-
7	E	24	Bacak	4x3	12	Trafik kazası	
8	K	1	Lomber	5x5	18	Myelomeningosel	
9	E	62	Boyun	3x3	10	Keratoakantom	
10	E	26	Gluteus	8x8	25	Ateşli silah yaralanması	
11	E	32	Aksiller	5x4	16	Hidradenit	-
12	E	28	Sakral	8x4	22	Pilonidal Sinus	-
13	K	1	Lomber	6x5	18	Myelomeningosel	-
14	E	52	Skrotum	12x8	32	Nekrotizan fasiit	-
15	E	33	El dorsumu	7x6	22	İş kazası	-
Ortalama		**28,7**		**6,0x4,7**	**17,1**±10,**2**		

Tablo 2. HDM tekniği uygulanan vakaların dağılımı

Vaka Dağılımı	Vaka Sayısı
Yüzde travmatik cilt kesileri	28
- Lineer	18
- C şeklinde	4 3
- Y şeklinde	3
- T şeklinde	
Lokal deri flepleri	15
Toplam	43

esnasında belirlenen geçiş mesafelerine uyularak aynı taraf cilt seviyesinden karşı tarafa geçiş sağlandı. Karşı tarafa iğne geçişleri cilt altı subkutan dokuyu içermeyecek şekilde ve yüzeysel dermal seviyeden uygulandı. Sütürasyon işlemine bitim noktasına kadar kesintisiz olarak devam edilerek primer sütürasyon ile sonlandırıldı (Şekil 1). Tüm kapama hattının düz kalmasına ve sütür geçiş noktalarında 'büzüşme' etkisinin olmamasına dikkat edildi. T ve Y şeklindeki kesilerde ise kesilerin uzun segmenti aynı teknik ile sütüre edildikten sonra kesinin ikinci kolu ayrı olarak aynı teknikle onarıldı (Şekil 2). Flep cerrahisi uygulanan vakalarda katlı cilt altı onarımı sonrası cilt sütürasyonu için aynı teknikle ancak hem cilt üzerinde (2 mm), hem de karşı tarafa geçiş için (3 mm) 1 mm daha uzun mesafe belirlenerek uygulandı (Şekil 3). Tüm vakalarda kapama pansumanı yapılırken sütür hatlarının stabilizasyonunu arttırmak için dikiş hattı boyunca strip uygulaması ile destekleme yapıldı.



Şekil 1. Horizontal devamlı matris dikiş tekniğinin şematik diyagramı. Sütür materyalinin cilt üzerinden aynı tarafa geçişlerde 2 mm, karşı tarafa geçişlerde yara kenarına 1 mm mesafeden uygulandığı görünmektedir.

Şekil 2. (a) Travma sonrası sağ malar bölgesinde Y şeklinde cilt laserasyonu oluşmuş 46 yaşında erkek hastanın görünümü, (b) Horizontal devamlı matris tekniği ile sütürasyon sonrası 7. gün, (c) postoperatif 6. ay görünümü

Şekil 3. (a) Trafik kazası sonrası sol dirsek bölgesinde tam kat cilt defektinin görünümü, (b) ilerletme flebi ile onarım sonrası horizontal devamlı matris tekniği ile cilt sütürasyonunun görünümü, (c) postoperatif 6. ay görünümü

Bulgular

Yüz bölgesinde primer sütürasyon uygulanan iki hastada işlem sonrası erken dönemde yara enfeksiyonu tespit edildi. Her iki vakada enfeksiyon etkeni 'Stafilokok Epidermidis' olarak tespit edildi. Pansuman ve antibiyoterapi ile sekonder iyileşme sağlandı. Bir hastada yara izi hattında hiperpigmentasyon tespit edildi. Hiçbir hastada yara açılması, cilt nekrozu, sütür reaksiyonu, hipertrofik skar yeya sekonder cerrahi gereksinimi gibi komplikasyonlar tespit edilmedi.

Flep cerrahisi uygulanan hiçbir vakada enfeksiyon, yara ayrılması, flep nekrozu meydana gelmedi. 2 vakada hipertrofik skar formasyonu tespit edildi (Şekil 4). Hiçbir vakada ek bir cerrahi prosedür uygulanmadı. Sütürasyon sonrası gün aşırı pansumanlar ile takip sonrası ortalama 8. günde (7-10 gün) cilt dikişleri alındı. Yüz bölgesinin değerlendirildiği anket puanlaması 3,50±0,18 şeklinde sonuçlandı ve estetik sonuçlar tatmin edici düzeydeydi (Şekil 2, 3).

Şekil 4. (a) İntraabdominal cerrahi sonrası insizyon hattında açılma ve defekt oluşan 3 aylık kız bebeğin operasyon öncesi görünümü, **(b)** ilerletme flebi ile onarım sonrası horizontal devamlı matris tekniği ile cilt sütürasyonunun görünümü, **(c)** postoperatif 3. ay görünümü (hipertrofik skar görünümü)

Tartışma

Yüz bölgesindeki cilt yaralanmaları acil servise en sık başvurma sebeplerinden biridir [5]. Bu tür yaralanmalarda cilt bütünlüğünün bozulmasının yanı sıra travma zonu bölgesinde cilt ve yumuşak doku düzeyinde ezilme şeklinde yaralanma oluşmaktadır. Bu durum iyileşme süreci sonunda oluşacak yara izini olumsuz yönde etkileyen bir faktördür. Vücudun diğer bölgelerine göre estetik açıdan daha önemli ve riskli olan bu bölgenin tedavisinde ideal sonucun elde edilmesi için sütürasyon tekniğinin tercihi önemlidir [6].

Vücudun çeşitli bölgelerinde, primer olarak kapatılamayan cilt defektlerinde lokal deri flepleri ile onarım sıklıkla tercih edilen yöntemlerden biri olup, sınırlı bir alandan kan desteği sağlanan flep dokusunun distal kısımlarında cilt dolaşımı daha hassas bir duruma gelmektedir. Bu çalışma yüzde travma sonrası oluşan cilt yaralanmalarında ve vücudun çeşitli bölgelerinde flep cerrahisi uygulanan cilt defektlerinde 'horizontal devamlı matris' (HDM) dikiş tekniği ile sorunsuz ve tatmin edici sonuçlar elde edilebildiğini göstermektedir.

Bir sütürasyon tekniğinde bulunması gereken ideal özellikler; düşük yara gerginliği, kapama sonrası uyumlu ve eversiyon sağlanan yara kenarları ve dikiş materyalinin ciltten geçiş noktalarında minimal iz bırakıcı olmasıdır [7]. HDM dikiş tekniği bu amaçla tercih edilen yöntemlerden biridir. Ancak bu teknik ile ilgili bildirilen olumsuzluklar:

1. Yatay eksenli dikişlerin yüzeysel cilt damarlarını sıkıştırıcı etkisi nedeni ile ilgili bölgenin kan desteğinin bozulması [2].

2. Dikişlerin cilt yüzeyinden geçişli olması nedeni ile yara izi dışında dikişlere ait izlerin oluşma ihtimali (tren yolu görünümü) [2].

3. Dikişlerin alınmasının aralıklı tekniklere göre daha zor olması [8].

Moody ve ark. [2], Mohs cerrahisi sonrası primer sütürasyon hattının yarısına HDM, diğer yarısına klasik devamlı dikiş tekniği uygulayarak, oluşan iz açısından sonuçları karşılaştırmışlardır. HDM tekniğinin klasik devamlı dikiş tekniğine kıyasla, kolay ve daha hızlı uygulanabildiğini, yara kapama gerginliğinin tüm dikiş hatlarına eşit dağılım sağladığını ve daha tatmin edici bir

iz elde edildiğini vurgulamışlardır. Yazarlar bu çalışmada, HDM dikişlerini yara kenarına paralel, cilt üzerinden geçişlerde 1-2 mm, karşı tarafa geçişlerde 2-4 mm mesafe ile uygulamışlardır. Bizim çalışmamızda; HDM tekniğinin etkinliğini inceleyen diğer çalışmalardan farklı olarak, tekniğin yüz bölgesinde travma nedeni ile meydana gelmiş, yara kenarlarındaki cilt ve cilt altı dokunun da ezilme şeklinde zarar gördüğü, daha uzun ve çeşitli lineer şekillere sahip tam kat kesiler için uygulanmış olmasıdır. Çalışmaya dahil edilen hiçbir vakanın kapama hattında yara açılması ve cilt nekrozu gibi sütürasyon tekniği ile ilişkilendirilen komplikasyonlar meydana gelmemiştir. Bu sonuçların elde edilmesinde sütürasyonun devamlı tarzda olması, kapama gerginliğinin tüm sütürasyon hattı boyunca iki taraflı eşit dağılım sağlanması, sütür aralıklarının kısa tutulması, cilt seviyesinde yara kenarlarının sıkışmayacak şekilde yaklaştırılmasının ve ciltten sütür geçişlerinin cilt altı dokuyu içermeyecek yüzeysellikte uygulanması etkili olmaktadır.

Moody ve ark. [2], HDM tekniğini primer olarak kapatılabilen vakalarda uygulamış olup flep cerrahisinde uygulamamışlardır. Yazarlar HDM tekniğinin kapiller damar düzeyinde sıkıştırıcı etkisi nedeni ile sınırlı vasküler desteğe sahip lokal deri flebi uygulamalarında uygun bir tercih olmayacağını belirtmişlerdir. Aslında HDM tekniği flep cerrahisinde de tercih edilen sütür yöntemlerinden biridir. Bu noktadan yola çıkarak, HDM sütür tekniğinin uygulanmış olduğu flep cerrahisi vakalarını da bu çalışmaya dahil ederek olası komplikasyonlar açısından retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya özellikle gövde ve ekstremite gibi vücut bölgelerinde, ilerletme flebi özelliği taşıyan, yara kapama gerginliğinin büyük oranda flep distal ucunda yoğunlaştığı lokal deri flepleri dahil edildi. Bu tercihin sebebi, sliding tip fleplerde yara kapaması sonrası en çok gerginliğin oluştuğu bölgenin flebin distal segmentinde ortaya çıkmasıdır [9]. İncelenen vakaların hiçbirinde cilt dolaşımı bozukluğu ile ilgili komplikasyon tespit edilmedi. Bu sonuçlar HDM sütür tekniğinin düşük gerginlik ve uygun şekilde uygulandığından cilt dolaşımını olumsuz yönde etkilemediğini göstermektedir. Ancak iki vakada geç dönemde hipertrofik skar gelişimi mevcuttu.

Eleftheriou ve ark. [10], 'the victory stitch' olarak tarif ettikleri teknik ile erimeyen dikiş materyalinin yara bölgesinde uzun süre kalması gereken durumlarda, cilt seviyesinde daha az görünürlük sağlayacak dikiş devamlı dikiş tekniğini tariflemişlerdir. Göğüs ve ekstremite bölgelerinde uygulanan teknik için 3-0 veya 4-0 polyglaktin sütür materyalleri kullanılarak cilt dokusu üzerinden 1 mm uzunluğunda geçişler sağlanmıştır. Teknikte klasik matris tekniğinden farklı olarak cilt seviyesinden karşı tarafa 45°-60° eğimli açılar ile geçiş sağlamışlardır. Sütürün alınmasını kolaylaştırmak için her 1,5-2 cm mesafede cilt üzerinde düğümleme yapmayı önermişlerdir. Ancak karşı tarafa geçişlerde belirlenen yara kenarına olan mesafe ve cilt altı seviyesine destekleyici sütürlerin uygulanması ile ilgili teknik bir bilgi verilmemiştir. HDM tekniğinin bu şekilde uygulanması ile cilt üzerinde demiryolu şeklinde iz oluşumu riskini azalttıklarını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda yara kapama yükünü taşıması için cilt altı sütürler kullanılıp, cilt üzerinden geçişler the victory stitch tekniğindeki gibi 1 mm mesafe ile uygulanmıştır. Ancak cilt seviyesinden karşıya geçişlerde klasik horizontal teknikte olduğu gibi 90° açı ile sağlanmakla olup, yara kenarına 2 mm ve kalınlığı 1 mm cilt dokusunu kısmi olarak içeren daha kısa mesafelerde uygulanmıştır. Cilt altı taşıyıcı sütürlerin kullanılması ve cilt seviyesinde minimal gerginlik oluşturacak şekilde yaklaştırılması ile olası cilt dolaşımının olumsuz yönde etkilenmesi azaltılmıştır. Gövde ve ekstremite bölgelerinde flep cerrahisinin uygulandığı vakalarda 5-0 kalınlıkta sütür materyali kullanılıp, daha kalın ve uzun süre kalması gereken sütür materyallerine ihtiyaç olmamıştır. Sütür alınma aşamasında belirli mesafelerde cilt üzerindeki geçiş noktalarından sütür materyalinin kesilebilmesi ile kesinin başlangıç ve bitiş noktaları arasında cilt üzerinde fazladan kurtarma düğümlerinin uygulanmasına gerek kalmamaktadır.

Bu çalışmanın geriye dönük yapıda olması ve diğer teknikler ile kıyaslanmamış olması zayıf noktalarıdır. Diğer tekniklerle kıyaslamalı ve prospektif tarzda yapılacak çalışmalar ile tekniğin etkinliğinin daha iyi bir şekilde değerlendirileceği kanaatindeyiz. Uygulama sırasında her cilt dikiş geçişi sonrası cerrahi alet ile tutulan iğnenin yönünün değiştirilme gereksinimi cilt üzerinden uygulanan klasik devamlı dikiş tekniğini göre teknik bir dezavantaj olarak sayılabilir.

HDM sütür tekniği; cilt bütünlüğünün bozulduğu kesi ile birlikte doku zedelenmesinin de mevcut olduğu yaralanmalarda ve doku beslenmesinin sınırlı bir pediküle bağlı olduğu ve kapama gerginliğinin büyük oranda flep distal segmentinde oluştuğu deri flebi uygulamalarında, mümkün olan en ince dikiş materyalleri kullanılarak atravmatik şekilde uygulandığında güvenli, sorunsuz ve tatmin edici sonuçlar elde edilmesini sağlayan alternatif tercihler arasında yer alabilecek bir tekniktir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Zuber TJ. The mattress sutures: vertical, horizontal, and corner stitch. Am Fam Physician 2002;15;66:2231-2236.
2. Moody BR, McCarthy JE, Linder J, Hruza GJ. Enhanced cosmetic outcome with running horizontal mattress sutures. Dermatol Surg 2005;31:1313-1316. https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31209
3. Weissman O, Zmora N, Rozenblatt SM, et al. Simple continuous suture versus continuous horizontal mat tress suture for plication of abdominal fascia: which is better? Aesthetic Plast Surg 2012;36:1015-1018. https://doi:org/10.1007/s00266-012-9930-1
4. Tetik C, Unal MB, Kocaoglu B, Erol B. Use of continuous horizontal mattress suture techniques in microsurgery: an experimental study in rats. J Hand Surg Am 2005;30:587-595. https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2004.11.003
5. Coates WC. Lacerations to the face and scalp. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, et al, editors. Tintinalli's emergency medicine. 6th edition. New York: McGraw-Hill 2004:298-304. Available at: https://accessemergencymedicine.mhmedical.com/content.aspx?. Accessed September 9, 2020
6. Sabatino F, Moskovitz JB. Facial wound management. Emerg Med Clin North Am 2013;31:529-538. https://doi.org/10.1016/j.emc.2013.01.005
7. Zhang X, Diao JS, Guo SZ, et al. Wedge-shaped excision and modified vertical mattress suture fully buried in a multilayered and tensioned wound closure. Aesthetic Plast Surg 2009;33:457-460. https://doi.org/10.1007/s00266-009-9311-6
8. Wang SQ, Goldberg LH. Surgical pearl: running horizontal mattress suture with intermittent simple loops. J Am Acad Dermatol 2006;55:870-871. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.03.034
9. Johnson TM, Swanson N, Baker SR. Concepts of sliding and lifting tissue movement in flap reconstruction. Dermatol Surg 2000;26:274-278. https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2000.09178.x
10. Eleftheriou LI, Weinberger CH, Endrizzi BT, et al. The victory stitch: a novel running v-shaped horizontal mattress suturing technique. Dermatol Surg 2011;37:1663-1665. https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2011.02119.x

Etik kurul onayı: Bu çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13.10.2020 tarih ve 19 sayılı kurul toplantısında 60116787-020/64545 sayı numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Araştırma Makalesi *Research Article*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.826929

Kronik hepatit b tedavisinde HBsAg ve M30 antijen titre takibinin klinik yararı

Clinical utility of HBsAg and M30 antigen titer follow-up in chronic hepatitis B treatment

Zeynep Dündar Ök, Mustafa Çelik, İsmail Hakkı Akbudak, Yüksel Güleryüzlü, Halil Yılmaz, Mustafa Yılmaz

Gönderilme tarihi:18.11.2020 Kabul tarihi:18.01.2021

Öz

Amaç: Antiviral tedavi öncesi ve sonrası serum HBsAg ve cccDNA düzeyleri ve bu değerlerdeki düşüş oranları arasında pozitif ilişki olduğu bilinmektedir. Serolojik HbsAg seviyesi de cccDNA ile ilişkilendirilmiştir ve serolojik HbsAg, enfekte olmuş hücreleri teşhis etmek için cccDNA'nın yerini alan bir biyobelirteç olarak kabul edilmiştir. M30 antijeni, apoptoz sırasında kaspaz proteinleri tarafından parçalanan CK 18 seviyelerini tespit etmek için kullanılır. Ayrıca KHB hastalığında, apopitoz belirteci olan M30 antijen düzeyleri ile karaciğer hasarı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada KHB enfeksiyonu'nun şiddeti ve nucleoz (t)ide analoğu (NA) tedavisine klinik yanıtının değerlendirilmesinde HbsAg ve M30 antijen titre takibinin yararını saptamayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya KHB enfeksiyonuna yönelik oral antiviral tedavi verilen 60 hasta dahil edildi. Tüm hastalarda tedavi başlangıcında saptanan AST, ALT, HBVDNA, HAİ, fibrozis ile HbsAg ve M30 antijen düzeyleri arasındaki korelasyon değerlendirildi. Tedavi başlangıcı ve tedavinin 6. ayında saptanan AST, ALT, HBVDNA, HbsAg ve M30 antijen düzeyleri karşılaştırıldı. Tedavi ile bu değerlerde saptanan düşüş oranları değerlendirildi. Ayrıca hastalar aldıkları tedaviye göre Lamivudin ve Tenofovir alanlar olarak iki gruba ayrıldı. İki grup tedavi ile AST, ALT, HBVDNA, HbsAg ve M30 antijen düzeylerindeki düşüş oranları açısından karşılaştırıldı. HbsAg ve M30 antijen seviyelerinin tedavi sonrası azalma oranı açısından iki grup da karşılaştırıldı.

Bulgular: Tedavi başlangıcında saptanan AST, ALT, HBVDNA düzeyleri ile HbsAg ve M30 antijen arasında pozitif korelasyon saptandı (p<0,001). HAİ, Fibrozis dereceleri ile HbsAg arasında anlamlı ilişki saptanmazken (p>0,05), HAİ, Fibrozis dereceleri ile M30 antijen düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (p<0,01). Tedavi verilen tüm hastalarda tedavinin 6. ayında saptanan AST, ALT, HBVDNA, HbsAg ve M30 antijen düzeylerinde, tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görüldü (p<0,001). Lamivudin ve Tenofovir grupları arasında HBVDNA düzeylerindeki düşüş oranları açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Bununla birlikte tedavi ile HbsAg ve M30 antigen düzeylerindeki düşüş oranları tenofovir grubunda lamivudin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (p<0,001).

Sonuç: HbsAg ve M30 antijen düzeyi ölçümü KHB enfeksiyonu'nun şiddetinin ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Tenofovir ile HbsAg ve M30 antijen düzeylerinde düşüşün lamivudin grubuna göre daha belirgin olması, bize KHB enfeksiyonunun en etkin ilaç seçeneği ile tedavisinin hücre ölümü-apoptozisin önüne geçilmesinde etkili olacağını gösterdi. Bu sebeple sadece ALT ve HBVDNA sonuçlarının takibine göre düşük direç bariyeri olan oral antivirallerin kullanımında ısrar edilmesinin yanlış olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Hepatit B enfeksiyonu, M30 antijen, HBsAg, nükleoz(t)id analogları, oral antiviral tedavi.

Dündar Ök Z, Çelik Ç, Akbudak İH, Güleryüzlü Y, Yılmaz H, Yılmaz M. Kronik hepatit b tedavisinde HBsAg ve M30 antijen titre takibinin klinik yararı. Pam Tıp Derg 2021;14:380-387.

Abstract

Purpose: Positive correlation has been detected between pretreatment and posttreatment serologic levels and amount of decrease of HbsAg and cccDNA. Serologic HbsAg level has also been correlated with cccDNA, and serologic HbsAg has been accepted to be a biomarker replacing cccDNA to diagnose infected cells. M30 antigen is used to detect CK 18 levels that are disintegrated by caspase proteins during apoptosis. As an indicator of apoptosis, M30 levels show liver injury in chronic Hepatitis B infection. In this study, we aimed to evaluate clinical efficacy of measurement of HbsAg and M30 titrated antigen levels for response to treatment of chronic Hepatitis B infection during follow-up.

Zeynep Dündar Ök, Uzm. Dr. Devizli Serverdazi Devlet Hastanesi, Dahiliye Polikliniği, Denizli, Türkiye, e-posta: zynpdundar@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-0925-2098) (Sorumlu Yazar)

Mustafa Çelik, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroentroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: mustafa.dr29@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-8175-2324)

İsmail Hakkı Akbudak, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ishakbudak@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-3716-9243)

Yüksel Güleryüzlü, Uzm. Dr. Kartal Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları/Gastroentroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye, e-posta: yukselguleryuzlu@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-2522-1550)

Halil Yılmaz, Arş. Gör. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroentroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: drhalil48@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-3191-2171)

Mustafa Yılmaz, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroentroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: kmustyil@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0003-4541-172X)

Materials and methods: Sixty patients receiving oral antiviral therapy for chronic Hepatitis B infection were included in the study. Correlation in between before treatment antigen levels of AST, ALT, HBVDNA, HAI, fibrosiswith HbsAg and M30 were evaluated in all patients. Before treatment and at sixth of month of treatment antigen level results of AST, ALT, HBVDNA, HbsAg and M30 were compared. Detected decrement levels following treatment were evaluated. In addition, patients were grouped in two according to medicine received by the patients as Lavumidin and Tenofovir. Two groups were compared concerning age, sex, pretreatment antigen levels of AST, ALT, HBVDNA, HAI, Fibrosis, HbsAg and M30. Two groups were also compared concerning posttreatment decrement ratio of antigen levels of HbsAg and M30.
Results: Positive correlation was detected between levels of AST, ALT, HBVDNA and HbsAg and M30 antigens at pretreatment period measurements (p<0.001). While no significant correlation was detected between HAI, degree of Fibrosis and HbsAg (p>0.05), positive correlation was detected between HAI, degree of Fibrosis and m30 antigen levels (p<0.01). Statistically significant decrements of antigen levels of AST, ALT, HBVDNA, HbsAg and m30 were detected at posttreatment sixth month compared to pretreatment levels in all treated patients (p<0.001). There was no statistically significant difference between Lamivudin ve Tenofovir groups concerning decrement ratio of HBVDNA levels (p>0.05). However, the amount of decrease in antigen levels of HbsAg and m30 was statistically significantly more in Tenofovir group than Lamivudin group (p<0.001).
Conclusion: Antigen level measurements of HbsAg and M30 can be used to detect severity of chronic hepatitis B infection and to evaluate effectiveness of the treatment. Significant decrease of HbsAg and M30 antigen levels in Tenofovir group in contrast to Lamivudin group showed us that treatment of chronic Hepatitis B infection with the most potent medicine can be effective to avoid cell death-apoptosis. For this reason, we propose that insisting on usage of oral antivirals with low resistance barrier just by observing ALT and HBVDNA results is inadvisable.

Key words: Hepatitis B infection, M30 antigen, HbsAg, oral antiviral treatment.

Dundar Ok Z, Celik C, Akbudak IH, Guleryuzlu Y, Yilmaz H, Yilmaz M. Clinical utility of HBsAg and M30 antigen titer follow-up in chronic hepatitis B treatment. Pam Med J 2021;14:380-387.

Giriş

Her yıl yaklaşık 1 milyon kişi HBV ile ilgili komplikasyonlardan (dekompanse siroz veya hepatosellüler kanser) kaybedilmektedir [1, 2]. Kronik Hepatit B (KHB) enfeksiyonu tedavisinden beklenen en optimal sonuç, tedavinin güvenle kesilebileceği tek durum olan HbsAg kaybıdır, ancak bu hedefe çok nadir ulaşılabilmektedir [3, 4].

Kovalent kapalı sirküler DNA (cccDNA) viral persistansın önemli bir göstergesidir ve antiviral tedavi sonrası cccDNA düzeylerinde azalmanın kalıcı virolojik yanıt ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [5, 6]. Serum HbsAg düzeyi cccDNA ile ilişkilidir ve enfekte hücrelerin tespitinde cccDNA'nın yerine kullanılabilecek bir markır olarak kabul edilmektedir [7, 8]. HBeAg negatif KHB ve Delta ajanlı KHB enfeksiyonu'nun interferon ve oral antiviral tedaviye yanıtının monitörizasyonununda HbsAg titre ölçümünün faydalı olabileceği bildirilmiştir [9, 10].

Tüm hepatit türlerinde inflamatuvar olay nekroz ve apopitozu içeren farklı mekanizmalar ile hepatosit ölümüne sebep olur [11-13]. KHB enfeksiyonu hepatik nekroinflamasyon yolu ile progresif karaciğer hastalığına sebep olabilen önemli bir faktördür [14-16]. Apopitoz belirteci olan M30 antijen düzeylerinin kronik hepatit C hastalığında fibrotik karaciğer hasarı ile ilişkisi gösterilmiştir [17]. Ayrıca serum M30 antijen seviyesinin KHB enfeksiyonunda apoptotik aktiviteyi gösterdiği rapor edilmiştir [18].

Günümüzde KHB tedavisinde direnç bariyeri yüksek ve düşük NA kullanılmaktadır ve tedavi takibi alanin aminotransferaz (ALT) ve HBVDNA düzeyleri ölçülerek yapılmaktadır. Ancak bunların takipteki yeterliliği tartışmalıdır. Örneğin serum ALT düzeyleri genellikle klinik rutinde karaciğer inflamasyonunda belirteç olarak kullanılır, ancak apoptoz ile gerceklesen hücre ölümünde ALT düzeylerinin yeterli bilgi vermediği gösterilmiştir [15].

Bu çalışmada, KHB enfeksiyonunun şiddetinin ve NA ile tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde, HbsAg ve M30 antijen titre ölçümünün klinik yararını göstermeyi amaçladık. HbsAg ve M30 antijen düzeylerindeki değişimin, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve hastalığa en uygun tedavinin seçimi konusunda faydalı bilgiler sağlayabileceğini düşünüyoruz.

Gereç ve yöntem

Çalışmaya Hepatoloji polikliniğine başvuran ve AntiHbe (+) KHB enfeksiyonu ön tanısı ile karaciğer biyopsisi yapılan, sonrasında oral antiviral tedavi (Tenofovir veya Lamivudin)

başlanması planlanan hastalar dahil edildi. Çalışmaya alınmadan önce tedavi kararı verilmiş olan, 32 lamivudin ve 31 tenofovir tedavisi planlanan toplam 63 hasta değerlendirmeye alındı. AntiHbe (+) KHB hastaları American Association for the Study of Liver Diseases tarafından yayınlanan guideline kullanılarak tanımlandı [19]. Hepatit C, delta hepatiti veya HIV koenfeksiyonu olan hastalar, alkol kullanımı (>40 gr/gün) olan hastalar, bilinen malignite öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların tedavi öncesi yapılan tetkiklerinde saptanan aspartat aminotransferaz (AST), (ALT), HBV DNA düzeyleri, ayrıca tedavi öncesi karaciğer biyopsisinde saptanan hepatik aktivite indeksi (HAİ) ve fibrozis düzeyleri kaydedildi.

Hastalar takibe alındı ve tedavinin altıncı ayında saptanan AST, ALT, HBVDNA düzeyleri kaydedildi. Tüm hastalardan tedavi başlangıcı ve tedavinin altıncı ayında kan alındı ve hastalardan alınan serum örnekleri santrifüj edildikten sonra -70 derecede saklandı. Çalışma sonunda alınan serum örneklerinden HbsAg ve M30 antijen düzeyleri çalışıldı.

Tüm hastalarda tedavi başlangıcında saptanan AST, ALT, HBVDNA, HAİ, fibrozis ile HbsAg ve M30 antijen düzeyleri arasındaki korelasyon ilişkisi değerlendirildi. Daha sonra hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 6. ayında saptanan AST, ALT, HBVDNA, HbsAg ve M30 antijen düzeyleri karşılaştırıldı. Tedavi ile bu değerlerde saptanan düşüş oranları değerlendirildi.

Ayrıca hastalar aldıkları tedaviye göre Lamivudin ve Tenofovir alanlar olarak iki gruba ayrıldı. İki grup tedavi tedavi öncesi ve sonrası saptanan AST, ALT, HBVDNA HbsAg ve M30 antijen düzeylerindeki düşüş oranları açısından karşılaştırıldı.

Çalışma prospektif olarak yapıldı ve her hastadan bilgilendirilmiş onam formları alındı. Çalışma protokolü, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Komitesi tarafından onaylandı

Kantitatif serum HbsAg düzeyi ölçümü

Serum HbsAg ölçümü için tüm örneklerden 10 ml venöz kan alındı. Biyokimya tüplerine alınan kanlar hızla laboratuvara gönderildi. Ardından 5000 devir hızında 3 dakika santrifüj edildi ve serumları 2-3 kısım halinde eppendorf tüplerine ayrıldı. Örnekler analiz gününe kadar -70 derecede derin dondurucuda saklandı. Tüm örnekler tek seferde çalışıldı.

HbsAg (Dia.Pro, İtalya) ile yapılan çalışmada öncelikle toplanan bütün örnekler ve kit oda sıcaklığına getirildi. Kullanılan ELISA yöntemi, “fourth generation enzyme “immunoassay” prensibine dayanmaktadır. Çalışmada kitin standart ve kimyasalları hazırlandıktan sonra plakta bulunan kuyucuklara standart ve örnekler konuldu ve 100 µl. enzim konjugat eklendi. Ardından 2 saat 37^0C’de inkübasyon sağlandı. Konjugatın eklenmesinden sonra bütün plaklar wash buffer ile 4-5 kez yıkandı. Bütün plaklara, 200 µl. kromojen substrat eklendi. 30 dakika 18-24^0C’de inkübasyon sağlandı. 100 µl. sülfirik asit her bir kuyucuğa eklenerek örneklerin renklenmesi sağlandı. Renk oluşumu gözlendikten sonra 450 nanometrede (nm.) Kayto RT–2100c Microplate reader ELISA cihazı ile kuyucukların absorbans değerleri okundu ve sonuçların çıktısıalındı. Bulunan serum absorbans değerleri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplandı. Bulunan değerler HbsAg için IU/L şeklindedir.

Serum M30 antijen düzeyi ölçümü

Serum M30 antigen düzeyleri Human Cytokeratin 18-M30 (AP-M30 Bioassay Technology Laboratuary) kiti kullanılarak enzim bağlı immunosorbent deneyi (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. M30 antijen titreleri 5 IU/L-900 IU/L ölçüm aralığında verildi.

AP-M30 için spesifik antikorlar plakalara yerleştirildi. Kitin standart ve kimyasalları hazırlandıktan sonra plakta bulunan kuyucuklara standart ve örnekler konuldu. Mevcut AP-M30 ile antikorlar bağlandı. Kalan bağlanmamış örnekler çıkarıldıktan sonra AP-M30 için spesifik biyotin ile konjuge edilmiş antikor eklendi. Yıkamadan sonra horseradish heroxidase ile konjuge edilmiş streptovisin (HRP) eklendi. Antikor bağlı AP-M30 miktarı ile orantılı olarak renk değişimi gözlendi. Renk değişimi gözlendikten sonra renk yoğunluğu ölçüldü.

İstatistiksel analiz

Veriler SPSS paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak

verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarınkarş ılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında İki eş arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. <0,05'den küçük *p* değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuç olarak çalışmaya dahil edilen 63 hastadan lamivudin grubundan 2, tenofovir grubundan 1 olmak üzere toplam 3 hasta takibe gelmedikleri için çalışmadan çıkarıldı ve çalışma 60 hasta ile tamamlandı. Hastaların 34'ü kadın (%56,7) ve 26'sı erkek (%43,3) olup yaş ortalaması 46±10,7 (yıl) idi.

Öncelikle çalışmaya alınan tüm hastalarda, tedavi başlangıcında saptanan AST, ALT, HBVDNA, HAİ, fibrozis düzeyleri ile HbsAg ve M30 antijen düzeyleri arasındaki korelasyon ilişkisi değerlendirildi. Tedavi başlangıcında saptanan AST, ALT, HBVDNA düzeyleri ile HbsAg ve M30 antijen arasında pozitif korelasyon saptandı. HAİ, Fibrozis dereceleri ile HbsAg arasında anlamlı ilişki saptanmazken, HAİ, Fibrozis dereceleri ile M30 antijen düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Tüm hastalarda tedavi öncesi saptanan HbsAg ve M30 antijen düzeyleri ile AST, ALT, HBVDNA, HAİ, fibrozis düzeyleri arasındaki korelasyon analizi

	HbsAg (IU/L)	M30 (IU/L)
AST (IU/ml)	*p*<0,0001, r:0,533	*p*<0,0001, r:0,590
ALT (IU/ml)	*p*<0,0001, r:0,503	*p*<0,0001, r:0,491
HBVDNA (kopya/ml)	*p*<0,0001, r:0,831	*p*<0,0001, r:0,522
HAİ	*p*>0,05, r:0,174	*p*<0,0001, r:0,534
Fibrozis	*p*>0,05, r:0,135	*p*<0,01, r:0,374
HbsAg (IU/L)		*p*<0,01, r:0,411

Sonrasında tedavi verilen tüm hastalarda tedavinin başlangıcında ve tedavinin 6. ayında saptanan AST, ALT, HBVDNA, HbsAg ve M30 antijen düzeylerindeki düşüş karşılaştırıldı. Tedavi verilen tüm hastalarda değerlendirilen tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görüldü (Tablo 2).

Tablo 2. Tüm hastalarda tedavi başlangıcı ve tedavinin 6. ayında saptanan AST, ALT, HBVDNA, HbsAg ve M30 düzeylerinin karşılaştırılması

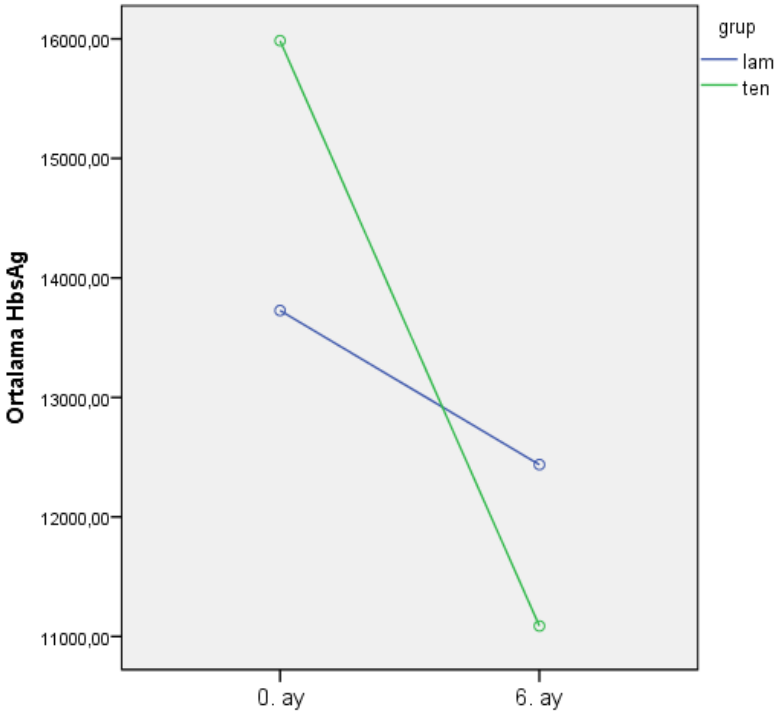
	0.ay Ortalama ± std sapma	6.ay Ortalama ± std sapma	*p* value
AST (IU/ml)	46,47±42,05	24,43±7,86	*p*<0,0001
ALT (IU/ml)	57,47±73,28	27,65±17,99	*p*<0,0001
HBVDNA (Kopya/ml)	12607824,03±27434892,28	767,07±1607,81	*p*<0,0001
HbsAg (IU/L)	14855,9±3226,47	11762,55±2709,78	*p*<0,0001
M30 antijen (IU/L)	325,495±69,704	261,507±40,243	*p*<0,0001

Hastalar lamivudin ve tenofovir tedavisi alanlar olarak iki gruba ayrıldı. Lamivudin ve Tenofovir grupları, tedavi sonunda AST, ALT, HBVDNA, HbsAg ve M30 antijen düzeylerindeki düşüş oranları açısından karşılaştırıldı ve iki grup arasında HBVDNA düzeylerindeki düşüş oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte tedavi ile AST, ALT, HbsAg ve M30 antigen düzeylerindeki düşüş oranları tenofovir grubunda lamivudin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (Tablo 3).

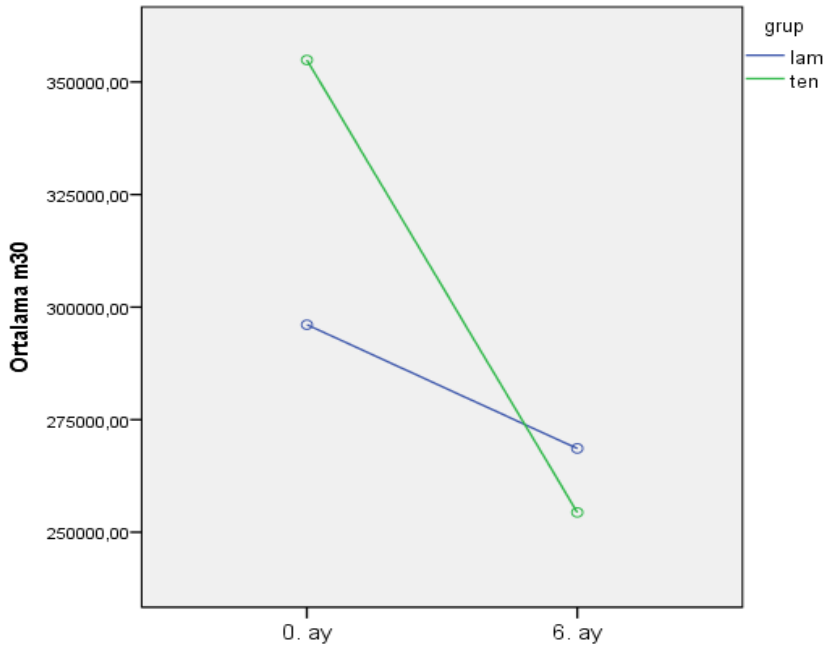
Lamivudin ve tenofovir gruplarında tedavi başlangıcı ve tedavinin 6. ayında HbsAg ve M30 antigen düzeylerinin düşüş eğrileri incelendiğinde tenofovir grubunda lamivudin grubuna göre her iki parametredeki düşüşünde istatistiksel olarak daha belirgin olduğu görüldü (Şekil 1, 2).

Tablo 3. Lamivudin ve tenofovir gruplarının, tedavi ile AST, ALT, HBVDNA, HbsAg ve M30 antijen düzeylerindeki düşüş oranları açısından karşılaştırılması

	Lamivudin grubu (ortalama ± std sapma)	Tenofovir grubu (ortalama ± std sapma)	*p* değeri
AST (IU/ml)	0,18±46,78	-41,14±37,74	*p*<0,001
ALT (IU/ml)	3,35±67,41	-33,55±48,49	*p*<0,05
HBVDNA (Kopya/ml)	-98,23±6,96	-99,37±3,25	*p*>0,05
HbsAg (IU/L)	-9,49±5,8	-30,62±5,58	*p*<0,001
M30 antijen (IU/L)	-9,16±4,71	-27,04±8,26	*p*<0,001



Şekil 1. Lamivudin ve tenofovir gruplarında tedavi ile HbsAg düzeylerinin düşüş eğrilerinin karşılaştırılması



Şekil 2. Lamivudin ve tenofovir gruplarında tedavi ile M30 antijen düzeylerinin düşüş eğrilerinin karşılaştırılması

Tartışma

Biz bu çalışmada kronik aktif hepatit B enfeksiyonunun şiddetinin tayini, ayrıca bu grupta oral antiviral ilaçların etkinliği ve tedavi takibinde HbsAg ve M30 antijen düzeylerininin faydalı birer marker olarak kullanılabileceğini göstermeyi amaçladık.

Kronik hepatit C, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, KHB ve ilaca bağlı karaciğer hasarı ile ilgili çalışmalar, daha önce M30 antijen gibi hepatosit biyobelirteçlerinin hastalık şiddetini yansıtma, etiyolojileri ayırt etme ve prognoz bilgisi sağlama kabiliyetini bildirmiştir [17, 18, 20, 21]. Kronik hepatit C'li hastalarda, M30 antijen düzeyleri ve fibrozis arasındaki ilişki defalarca bildirilmiştir [15, 22]. Cao ve ark.'nın [23] yapmış olduğu çalışmada ise kronik hepatit C enfeksiyonunda M30-CK18 serum konsantrasyonun transaminaz aktivitesinin yanı sıra inflamatuar aktivite ve karaciğer fibrozisi ile anlamlı ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Parfieniuk Kowerda ve ark.'nın [24] yaptığı çalışmada HBV-DNA ve M30 antijen düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda aktif KHB enfeksiyonunda karaciğer biyopsisinde HAİ ve fibrozis ile M30 antijen düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu gösterdik. Bu hasta grubunda M30 antijen düzeyi ile AST ve ALT arasında da anlamlı düzeyde pozitif korelasyon olduğunu saptadık. Bu bize özellikle antihbe pozitif aktif KHB enfeksiyonu gibi seçilmiş bir hasta grubunda M30 antijen düzeyi ölçümünün karaciğer hasarını öngörmede oldukça faydalı olabileceğini düşündürdü. Bu sebeple M30 antijen düzeyinin KHB enfeksiyonunun aktivitesinin tayininde oldukça faydalı bir marker olabileceğini düşünüyoruz.

Günümüzde KHB tedavisinde lamivudin, telbivudin, adefovir gibi düşük direnç bariyeri olan oral antivirallerin yanında, tenofovir ve entekavir gibi yüksek direnç bariyerine sahip oral antiviraller kullanılmaktadır. NA tedavisinin amacı tedavi boyunca viral supresyonun sağlanmasıdır [25]. NA tedavisi ile HBV replikasyonunun uzun süreli supresyonunun karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma gelişme riskini azalttığı bilinmektedir [26, 27]. Bu sebeple bu hastaların tedavisinde mümkün olan en etkin seçeneğin kullanılması gerekmektedir. NA ile antiviral tedavi sırasında HBV kalıcılığının önemli bir mekanizması, enfekte hücrelerde cccDNA'nın kalıcılığıdır [8, 28]. Son çalışmalar antiviral tedavi öncesi ve sonrası HbsAg düzeyi ve cccDNA arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermiştir [29, 30]. Bizim çalışmamızda da tedavi öncesi HbsAg ve HBVDNA düzeyleri arasında pozitif

korelasyon saptadık. Ayrıca tedavi ile HbsAg ve HBVDNA düzeylerinde birbirine paralel, istatistiksel olarak belirgin düzeyde anlamlı düşüş saptadık. Bu bize bu hasta grubunda HbsAg düzeyi ölçümünün tedavi takibinde faydalı bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürdü.

İnflamatuar olaylar apoptoz ve nekroz olmak üzere bir cok mekanizma ile hepatosit ölümüne neden olur. KHB hastalarında antiviral tedavinin en önemli hedefi nekroinflamatuvar aktivitenin azalmasıdır ve NA tedavisi kronik hepatit B'li hastalarda apoptotik aktiviteyi azaltır. Ayrıca NA tedavisi ile M30 antijen ve ALT düzeylerinin birlikte azaldığı gösterilmiştir [31]. M30 antijeni, anti-viral tedaviyi takiben değiştirilebilir. Bu, hem M30 antijeninin HBV-DNA'daki düşüşle eşzamanlı olarak azaldığını gösteren diğer çalışmalardan elde edilen bulgularla desteklenmektedir [31- 33]. Çalışmamızda NA tedavisi ile M30 antijen, AST, ALT HBVDNA düzeylerinde birbirine paralel olarak istatistiksel açıdan yüksek düzeyde anlamlı düşüş olduğunu gösterdik. Apoptozis markerı olan M30 ile nekrozun göstergesi olarak kabul edilen ALT düzeylerininin tedavi ile anlamlı düzeyde düşmesi ve HBVDNA da buna paralel düşüş olması bize M30 antijen düzeylerinin tedavi takibinde kullanılabileceğini düşündürdü. Bu sebeple M30 antijen düzeyi ölçümü hastalık şiddetini değerlendirmenin yanında tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve tedavi takibinde de kullanılabilecek bir markerdır.

Bizim çalışmamızda elde edilen ve literatüre katkı sağlayabilecek önemli sonuç ise şudur; HbsAg, AST, ALT, HbsAg ve M30 antijen düzeylerindeki düşüş, potent oral antiviral olan tenofovir alan hasta grubunda, lamivudin alan hasta grubuna göre daha belirgindi. Bu iki grup arasında HBVDNA düşüş oranında anlamlı fark saptanmamasına rağmen, tenofovir grubunda, lamivudin grubuna göre cccDNA nın indirek göstergesi olan HbsAg titresinde ve apoptozisin göstergesi olan M30 antijen titresinde belirgin düşüş olması oldukça anlamlı bir bulguydu. Maalesef günümüzde ülkemizde dahil, pek çok ülkede sosyoekonomik sebeplerden dolayı düşük direnç bariyeri olan oral antivirallerin kullanımına devam edilmektedir. Bu bilgi ışığında, günümüzde hala direnç bariyeri düşük olan oral antivirallerin ALT ve HBVDNA düzeyiyle takip edilerek kullanılmaya devam edilmesinin yanlış olduğunu düşünüyoruz.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Lavanchy D. Hepatitis B epidemiology, disease burden treatment and emerging prevention and control mesaures. J Viralhepat 2004;11:97-107. https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.2003.00487.x
2. Liang TJ. Hepatitis B: the virusand disease. Hepatology 2009;49:13-21. https://doi.org/10.1002/hep.22881
3. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009;50:227-242. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.10.001
4. Cornberg M, Honer Zu Siederdissen C. HbsAg seroclearance with NUCs: rare but important. Gut 2014;63:1208-1209. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306221
5. Brunetto MR. A new role for an old marker, HbsAg. J Hepatol 2010;52:475-477. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.12.020
6. Sung JJ, Wong ML, Bowden S, et al. Intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA can be a predictor of sustained response to therapy. Gastroentereology 2005;128:1890-1897. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.03.009
7. Chan HL, Wong VW, Tse AM, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitatin can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:1462-1468. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.09.005
8. Werle Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. Gastroenterology 2004;126:1750-1758. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.03.018
9. Manesis EK, Schina M, Le Gal F, et al. Quantitatvive analysis of hepatitis D virus RNA and hepatitis B surface antigen serum levels in chronic delta hepatitis improves treatment monitoring. Antivir Ther 2007;12:381-388.
10. Manesis EK, Hadziyannis ES, Angelopoulou OP, Hadziyannis SJ. Prediction of treatment-related HbsAg loss in HBeAg negative chronic hepatitis B: a clue from serum HbsAg levels. Antivir Ther 2007;12:73-82.
11. Fischer R, Baumert T, Blum HE. Hepatitis C virus infection and apoptosis. World J Gastroenterol 2007;13:4865-4872. https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i36.4865
12. Lapierre P, Beland K, Alvarez F. Pathogenesis of autoimmune hepatitis: from break of talerance to immune-mediated hepatocyte apoptosis. Transl Res 2007;149:107-113. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2006.11.010
13. Day CP. Apoptosis in alcoholic hepatitis: a novel therapeutic target. J Hepatol 2001;34:330-333. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(00)00110-0

14. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virüs infection. Hepatology 2009;49:45-55. https://doi.org/10.1002/hep.22898

15. Kronenberger B, Zeuzem S, Sarrazin C, et al. Dynamics of apoptotic activity during antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C. Antivir Ther 2007;12:779-787.

16. Kronenberger B, Wagner M, Hermann E, et al. Apoptotic cytokeratin 18 neoepitopes in serum of patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat 2005;12:307-314. https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2005.00594.x

17. Bantel H, Lugering A, Heidemann J, et al. Detection of apopitotic caspase activation in sera from patients with chronic HCV infection is associated with fibrotic liver injury. Hepatology 2004;40:1078-1087. https://doi.org/10.1002/hep.20411

18. Papatheodoridis GV, Hadziyannis E, Tsochatzis E, et al. Serum apoptotic caspase activity as a marker of severity in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. Gut 2008;57:500-506. https://doi.org/10.1136/gut.2007.123943

19. Lok ASF, McMohan BJ. American Assocation for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic Hepatitis B: Update 2009 Hepatology 2009;50;661-662. https://doi.org/10.1002/hep.23190

20. Feldstein AE. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. Hepatology 2009;50:1072-1078. https://doi.org/10.1002/hep.23050

21. Rutherford, A, King LY, Hynan LS, et al. Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure. Gastroenterology 2012;143:1237-1243. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.07.113

22. Jazwinski AB, Thompson AJ, Clark PJ, et al. Elevated serum CK18 levels in chronic hepatitis C patients are associated with advanced fibrosis but not steatosis. J Viral Hepat 2012;19:278-282. https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01546.x

23. Cao Z, Li F, Xiang X, et al. Circulating cell death biomarker: good candidates of prognostic indicator for patients with hepatitis B virus related acute-on chronic liver failure. Sci Rep 2015;18:5. https://doi.org/10.1038/srep14240

24. Parfieniuk Kowerda A, Lapinski TW, Rogalska Plonska M, et al. Serum cytochrome c and m30-neoepitope of cytokeratin-18 in chronic hepatitis C. Liver International 2014;34:544-550. https://doi.org/10.1111/liv.12297

25. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012;57:167-185. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010

26. Colombo M. Does chemotherapy prevent HBV-related hepatocellular carcinoma? Cons Dig Liver Dis 2010;42:298-301. https://doi.org/10.1016/S1590-8658(10)60520-8

27. Liaw YF. Impact of hepatitis B therapy on the long-term outcome of liver disease. Liver Int 2011;31:117-121. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02388.x

28. Takkenberg RB, Zaaijer HL, Molenkamp R, et al. Validation of a sensitive and specific real-time PCR for detection and quantitation of hepatitis B virus covalently closed circular DNA in plasma of chronic hepatitis B patients. J Med Virol 2009;81:988-995. https://doi.org/10.1002/jmv.21477

29. Suh SJ, Bae SI, Kim JH, Kang K, Yeon JE, Byun KS. Clinical implications of the titer of serum hepatitis B surface antigen during the natural history of hepatitis B virus infection. J Med Virol 2014;86:117-123. https://doi.org/10.1002/jmv.23767

30. Park H, Lee JM, Seo JH, et al. Predictive value of HbsAg quantification for determining the clinical course of genotype C HBeAg-negative carriers. Liver Int 2012;32:796-802. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02693.x

31. Farnika H, Langea CM, Hofmanna WP, et al. Nucleos(t)ide analogue treatment reduces apoptotic activity in patients with chronic hepatitis B. Journal of Clinical Virology 2011;52:204-209. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.08.009

32. Jochum, C, Gieseler RK, Gawlista I, et al. Hepatitis B-associated acute liver failure: immediate treatment with entecavir inhibits hepatitis B virüs replication and potentially its sequelae. Digestion 2009;80:235-240. https://doi.org/10.1159/000236009

33. Giannousis IP, Manolakopoulos SG, Hadziyannis E, Georgiou A, Papatheodoridis GV. Changes of serum levels of keratin-18 fragments in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients under oral antiviral therapy. Antiviral Therapy 2011;16:505-514. https://doi.org/ 10.3851/IMP1775

Etik kurul onayı: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Komitesi tarafından 03/09/2015 tarih ve 15 sayı ile onaylanmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

Z.D.Ö. ve M.Ç. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamış/kurgulamışlardır. Z.D.Ö. teoriyi geliştirmiş ve gereç ve yöntem bölümünü düzenlemiş/düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmınındaki verilerin değerlendirmesini İ.H.A. ve Y.G. yapmış/yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü Z.D.Ö. tarafından yazılmış, H.Y. ve M.Y. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Araştırma Makalesi *Research Article*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.827622

Is prostate biopsy safe in the elderly?

Prostat biyopsisi yaşlılarda güvenli mi?

Okan Alkış, Aykut Başer, Halil İbrahim İvelik, Bekir Aras, Mehmet Sevim, İbrahim Güven Kartal

Gönderilme tarihi:18.11.2020 Kabul tarihi:18.01.2021

Abstract

Purpose: The study was aimed to investigate the safety of the transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy in the elderly.

Material and methods: Five hundered fifteen patients, who underwent prostate biopsy between 2017-2020, were included in the study. All patients' demographic data, comorbidities, laboratory findings, prostate volumes, prostate biopsy pathology results, and post-biopsy complications were retrospectively analyzed. The patients were divided into 2 groups: group-1 consisting of patients under the age of 65 and group-2 with above the age of 65.

Results: There were 244 in group-1 and 271 patients in group-2. The mean age of group-1 was 59.50±3.98, group-2 was 71.45±4.57 years. In group-1, post-biopsy fever was observed in 5 (2%), hematuria in 44 (18%), hemospermia in 79 (32.4%), and rectal bleeding in 7 (2.9%) patients. In group-2, post-biopsy fever was observed in 15 (5.5%), hematuria in 69 (25.5%), hemospermia in 21 (7.7%), and rectal bleeding in 11 (4.1%) patients. The severe sepsis findings were observed in 2 patients (0.2%) in group-1 and 6 (2.2%) in group-2. In the logistic-regression-analysis, it was determined that the risk of complication increased significantly as the age, PSA, and higher PSA density.

Conclusion: In our study, it was revealed that the risk of complications was higher in the elderly and that the complications observed may be more seriously. Therefore, we consider that a more careful approach should be taken in elderly patients to prevent the complications related with prostate biopsy.

Key words: Aged, needle biopsy, prostate.

Alkis O, Baser A, Ivelik HI, Aras B, Sevim M, Kartal IG. Is prostate biopsy safe in the elderly? Pam Med J 2021;14:388-394.

Özet

Amaç: Bu çalışma prostat kanseri tanısında yaygın olarak kullanılan transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde prostat iğne biyopsisinin yaşlı hastalarda ne kadar güvenli olduğunu ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Gereç ve yöntem: 2017-2020 arasında prostat biyopsisi yapılan 515 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların demografik verileri, ek hastalıkları, laboratuar bulguları, prostat hacimleri, prostat biyopsisi patoloji sonuçları, biyopsi sonrası gelişen komplikasyonlar retrospektif olarak incelendi. Hastalar 65 yaş altı olanlar grup 1 ve 65 yaş üstü olanlar grup 2 olarak 2 gruba ayrıldı. Her iki grupta prostat biyopsisi sonrası görülen komplikasyonlar karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup 1'de 244, grup 2'de ise 271 hasta vardı. Grup 1 yaş ortalaması 59,50±3,98, grup 2 yaş ortalaması 71,45±4,57 idi. Grup 1'de 5 hastada biyopsi sonrası ateş (%2), 44 hastada hematüri (%18), 79 hastada hematospermi (%32,4), 7 hastada ise rektal kanama (%2,9) izlendi. Grup 2'de ise 15 hastada biyopsi sonrası ateş (%5,5), 69 hastada hematüri (%25,5), 21 hastada hematospermi (%7,7), 11 hastada rektal kanama (%4,1) görüldü. Ancak bu komplikasyonlar dışında grup 1'de 2 hastada (%0,2), grup 2'de 6 hastada (%2,2) ciddi sepsis bulguları izlendi ve hastalar hospitalize edilerek tedavi edildi. Prostat biyopsisi sonrası komplikasyon görülmesini etkileyen risk faktörlerini incelemek için yapılan logistik regresyon analizinde yaş, PSA ve PSA dansitesi yükseldikçe komplikasyon görülme riskinin anlamlı olarak arttığı tespit edildi.

Okan Alkış, Assis. Prof. Kütahya SBU Faculty of Medicine Department of Urology, Kutahya, Turkey, e-mail: okanalks@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-6116-9588) (Corresponding Author)

Aykut Başer, Assistant Prof. Hitit University Faculty of Medicine Department of Urology, Corlu, Turkey, e-mail: aykutbaser@mynet.com (https://orcid.org/0000-0003-0457-512X)

Halil İbrahim İvelik, Research Assistant, Kutahya SBU Faculty of Medicine Department of Urology, Kutahya, Turkey, e-mail: halib_live@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-5298-0045)

Bekir Aras, Assoc. Prof. Kutahya SBU Faculty of Medicine Department of Urology, Kutahya, Turkey, e-mail: bekiraras1@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-7020-8830)

Mehmet Sevim, Assis. Prof. Kutahya SBU Faculty of Medicine Department of Urology, Kutahya, Turkey, e-mail: drmehmetsevim@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-7571-7669)

İbrahim Güven Kartal, Assis. Prof. Kutahya SBU Faculty of Medicine Department of Urology, Kutahya, Turkey, e-mail: igk84@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-2313-3522)

Sonuç: Çalışmada yaşlı hastalarda komplikasyon görülme riskinin daha yüksek olduğunu ve görülen komplikasyonların daha ciddi olabileceği ortaya kondu. Bu nedenle yaşlı hastalarda prostat biyopsisi öncesi ve sonrası komplikasyon gelişimini önlemek için daha dikkatli yaklaşmak gerektiği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Yaşlı, iğne biyopsisi, prostat.

Alkış O, Başer A, İvelik Hİ, Aras B, Sevim M, Kartal İG. Prostat biyopsisi yaşlılarda güvenli mi? Pam Tıp Derg 2021;14:388-394.

Introduction

Prostate cancer is the second most common cancer among men. It constitutes approximately 15% of all cancers in men [1]. The diagnosis of prostate cancer, which is quite common, is performed by prostate biopsy. Transrectal ultrasound (TRUS) guided needle biopsy is the gold standard method recommended in the guidelines of the European Association of Urology (EAU) for prostate biopsy [2]. Many complications can be observed after a TRUS-guided prostate biopsy, which is easily administered with local anesthesia. The most common complications are hemospermia (37.4%), hematuria (14.5%), rectal bleeding (2.2%), prostatitis (1%), fever (0.8%) and urinary retention (0.2%) [2]. Most of these complications are mild and regress spontaneously. The most serious and feared complication is urosepsis. Urosepsis, which is a serious but rare complication, was observed between 0.1% and 2.8% in the literature [3-6]. Pre- and post-biopsy prophylactic oral quinolone is recommended to prevent these infectious complications [2]. But nowadays, urinary infection is observed more frequently after biopsy due to the increased antibiotic resistance [5].

According to the definition of the World Health Organization (WHO), people above the age of 65 are considered to be elderly [7]. Comorbidities generally increase in people above the age of 65, and therefore, the risk of complications increases due to frequent medications. The use of anticoagulants also increases the risk of bleeding complications after surgery and other invasive procedures. Furthermore, infection is more frequently observed after all invasive procedures due to the weakening of the immune system in the elderly [8]. A prostate biopsy can be performed in all ages because it is an easy procedure that can be performed with local anesthesia. However, we consider that the risk of postoperative complications is higher in elderly men. In the literature, although many studies are revealing the complications, there is no study comparing the risk of complications in older men with younger patients. From this point of view, we aimed to reveal safety of the biopsy in the elderly.

Materialas and methods

The data of 515 patients, who underwent TRUS-guided prostate biopsy with suspected prostate cancer after prostate-specific antigen (PSA) screening and digital rectal examination in the urology outpatient clinic between 2017-2020, were retrospectively analyzed after obtaining the ethics committee approval. All patients' demographic data, comorbidities, laboratory findings, prostate volumes, prostate biopsy pathology results, and post-biopsy complications were recorded. Age-adjusted Charlson comorbidity scores (ACCI), which were defined by Charlson ME and determine the morbidity and mortality risk of patients with chronic diseases, were calculated [9]. The patients were divided into 2 groups as group 1 (those under the age of 65) and group 2 (those above the age of ≤65). The complications observed after prostate biopsy in both groups were compared.

Prostate biopsies of all patients were performed after the urine cultures were documented to be sterile. Furthermore, as in EAU guidelines, ciprofloxacin was initiated the day before the biopsy and continued 3 days. All patients underwent TRUS-guided prostate biopsy under local anesthesia. Local anesthesia was administered by performing a periprostatic block with 60 mg 2% prilocaine to both lobes of the TRUS-guided prostate. Then, TRUS-guided 12 core needle biopsy was performed.

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22.0 program was used for statistical analysis. Normal distribution of the data was tested by the Kolmogorov-Smirnov

/ Shapiro-Wilks test. Numbers, percentages, mean, and standard deviation expressions were used for descriptive statistics. In the comparison of mean between two independent groups, the Mann Whitney-U tests were used for the data without normal distribution. Chi-square / Fisher exact test was used for the comparison of categorized data. Chi-square / Fisher exact test, Student t-test, and Mann Whitney-U tests were used to examine univariate analyses. In the multivariate analysis, the independent predictors in predicting post-biopsy complication using the factors identified in previous analyses were examined using logistic regression analysis. Hosmer-Lemeshow test was used for model fit. $P<0.05$ was considered for statistical significance.

Results

There were 244 patients in group 1 and 271 patients in group 2. While the mean age of group 1 was 59.50±3.98, the mean age of group 2 was 71.45±4.57 years. The mean PSA value was 12.49±17.09 in group 1, it was found to be 15.87±24.85 in group 2 ($p=0.104$). The prostate volume of the patients in group 2 (60.06±21.79) were found to be statistically significantly higher compared to group 1 (47.34±15.91) ($p<0.001$). Additionally, PSA density was found to be statistically significantly higher in group 2 ($p<0.008$) (Table 1). The ACCI scores that were calculated by evaluating the age and comorbidities of the patients in group 1 and group 2 were 3.14±1.25 and 5.31±1.36, respectively ($p<<0.001$). Prostate biopsy pathology was found to be BPH (Benign prostatic hyperplasia) in 169 (69.3%) of 244 patients in group 1. In Group 2, BPH was detected in 179 (66.1%) of 271 patients. Although there was a higher rate of prostate cancer in Group 2, no statistically significant difference between the groups in terms of prostate cancer rate ($p=0.437$).

In group 1, post-biopsy fever was observed in 5 patients (2%), hematuria was observed in 44 patients (18%), hemospermia was observed in 79 patients (32.4%), and rectal bleeding was observed in 7 patients (2.9%). And in group 2, post-biopsy fever was observed in 15 (5.5%), hematuria was observed in 69 (25.5%), hemospermia was observed in 21 (7.7%), and rectal bleeding was observed in 11 patients (4.1%). These complications were observed to be mild without requiring any additional treatment. No patient required hospitalization. However, apart from these complications, severe sepsis findings were observed in 2 patients (0.2%) in group 1 and 6 patients (2.2%) in group 2, and the patients were hospitalized. Mortality was not observed. When complications such as hematuria, hemospermia, rectal bleeding, post-biopsy fever, and sepsis were compared in the groups after prostate biopsy, fever and hematuria were found to be statistically significantly higher in group 2 ($p=0.041$, 0.042, respectively). Hemospermia was found to be statistically significantly higher in group 1 ($p<0.001$). When the incidences of rectal bleeding and sepsis were compared between group 1 and group 2, no statistically significant difference was observed ($p=0.463$ and 0.201, respectively) (Table 1).

After the procedure no complication was observed in 304 patients. The mean age of the patients with complications was 64.50±8.12, and the mean age of those without complications was 66.69±6.64 years ($p<0.001$). When the ACCI scores were compared, a significant increase was found in patients without complications ($p=0.025$) (Table 2). No statistically significant difference was found between pre-biopsy PSA, prostate volume, and PSA densities of the patients between the groups ($p=0.581$, 0.275, 0.928, respectively) (Table 2).

In the logistic regression analysis which was performed to examine the risk factors affecting complications after prostate biopsy, it was determined that the risk of complication increased significantly as the age, PSA, and higher PSA density (Table 3).

Table 1. Patients' demographics and comparison of post-biopsy complications of groups

		Group 1 (<65 years) n=244 Mean±SD	Group 2 (≥65 years) n=271 Mean±SD	*p*
Age (year)		59,50±3,98	71,45±4,57	**<0.001**
Biopsy PSA (ng/dL)		12.49±17.09	15.87±24.85	0.104
Prostate Volume (mm^3)		47.34±15.91	60.06±21.79	**<0.001**
PSA Density (ng/dLx mm^3)		0.28±0.37	0.30±0.48	**0.00**8
Charlson Comorbidity Score		3.14±1.25	5.31±1.36	**<0.00**1
Pathology result	BPH n (%)	169 (69.3)	179 (66.1)	0.437
	PCa n (%)	75 (30.7)	92 (33.9)	
Post-Biopsy Fever	Yes n (%)	5 (2.0)	15 (5.5)	**0.041**
	No n (%)	239 (98.0)	256 (94.5)	
Post-biopsy hematuria	Yes n (%)	44 (18.0)	69 (25.5)	**0.042**
	No n (%)	200 (82.0)	202 (74.5)	
Post-biopsy Hemospermia	Yes n (%)	79 (32.4)	21 (7.7)	**<0.001**
	No n (%)	165 (67.6)	250 (92.3)	
Post-biopsy Rectal Bleeding (<24 hours)	Yes n (%)	7 (2.9)	11 (4.1)	0.463
	No n (%)	237 (97.1)	260 (95.9)	
Post-biopsy Hospitalization (Bacteremia, Septicemia, Sepsis etc.)	Yes n (%)	2 (0.8)	6 (2.2)	0.201
	No n (%)	242 (99.2)	265 (97.8)	

Table 2. Comparison of patients with and without complications after prostate biopsy

	Post-Biopsy Complication		
	Yes n=211 Mean±SD	No n=304 Mean±SD	*p*
Age (years)	64.50±8.12	66.69±6.64	**<0.001**
Biopsy PSA (ng/dL)	13.91±22.99	14.52±20.56	0.581
Prostate Volume (mm^3)	52.75±18.72	54.92±21.20	0.275
PSA Density (ng/dLx mm^3)	0.26±0.34	0.30±0.49	0.928
Charlson Comorbidity Score	4.11±1.92	4.40±1.52	**0.025**

Table 3. The logistic regression analysis which was performed to examine the risk factors affecting complications after prostate biopsy

Risk Factor	RR (CI 95%)	*p*
Age Group (<65 years, ≥65 years)	0.516 (0.321-0.827)	**0.006**
Pathology Result (BPH, PCa)	1.084 (0.731-1.608)	0.687
Biopsy PSA (ng/dL)	1.041 (1.011-1.073)	**0.008**
Prostate Volume (mm^3)	0.989 (0.977-1.001)	0.066
PSA Density (ng/dLx mm^3)	0.100 (0.019-0.532)	**0.007**
Charlson Comorbidity Score	1.024 (0.889 -1.178)	0.744

Discussion

TRUS-guided prostate needle biopsy, which is frequently used in urology practice to diagnose prostate cancer, can be easily administered in all ages. However, complications such as hematuria, hemospermia, rectal bleeding, and high fever, most of which are not serious regress spontaneously without treatment. Hematuria and hemospermia are more common than others [2, 4, 10]. In their review, Borghesi et al. [10] indicated that the factors affecting the occurrence of hematuria were releated with method, prostate volume, and comorbidities in prostate biopsy. Besides Pinsky et al. [11] reported that the factors that increased the risk of complications after biopsy were prostate volume size and prostatitis. In our study, we determined that hematuria was significantly higher in patients above the age of 65. We considered that possible reasons can be presence of more comorbidities in patients above the age of 65 and consequently more frequent use of anticoagulants.

Dell'Atti et al. [12] investigated the risk factors affecting the occurrence of hemospermia after prostate biopsy. They could not find a relationship between age, PSA elevation, prostate volume, the presence of prostate cancer, and hemospermia. They determined that only calculus of prostate and abnormal digital rectal examination findings were the risk factors for hemospermia. Abdelkhalek et al. [13] emphasised that the incidence of hemospermia was detected incorrectly in the literature since men who could not achieve ejaculation were not excluded. In our study, it was determined hemospermia was significantly higher in patients under 65 years of age. We consider that it was due to the absence of ejaculation in men over 65 years of age. Different results can be obtained by excluding the men without ejaculation. But no records were–found about the erection and ejaculation status of the patients.

In their study, Wenzel et al. [4] found that rectal bleeding after the prostate biopsy was 2.8%. This bleeding usually continues on the first day after the biopsy and then regresses spontaneously. In the EAU guidelines, rectal bleeding was reported to be observed by 2.2% [2]. In our study, we determined that rectal bleeding after the prostate biopsy was slightly higher by 3.49% compared to the literature. Although rectal bleeding was more common in men over 65 years of age we did not find a statistically significant difference. We think complications such as rectal bleeding after biopsy may be observed more frequently due to the higher comorbidities, bleeding disorders, and anticoagulant use in elderly men.

Sepsis is a rare but fearful complication after prostate biopsy due to its high mortality rate [10, 14, 15]. In their study, Brewster et al. [14] investigated the factors that increased the risk of hospitalization and mortality after prostate biopsy. They revealed that hospitalization and mortality after the procedure were mostly due to prostate cancer. Furthermore, the risk of hospitalization and mortality increases with advanced age was found. Anderson et al. [16] determined that the risk factors for post-biopsy sepsis were the use of antibiotics in the last 6 months and international traveling. They could not find a significant relationship between age, hospitalization history, and comorbidities, and sepsis. In their review, Jones et al. [17] reported that infectious complications increased after prostate biopsy in recent studies. They indicated that the reason for this was the more frequent occurrence of resistant bacteria due to the increased use of antibiotics. Although we determined that the complications such as urinary infections and sepsis requiring hospitalization after prostate biopsy were more common in elderly men, however, we could not find a statistically significant difference between the two groups. It can be related with low rate sepsis in our cohort. We also could not examine the risk factors for sepsis after biopsy due to the low number of patients with sepsis. We think that a significant increase can be observed in the studies with larger patient groups. In our study, infectious complications with a transient fever after prostate biopsy were found to be statistically significantly higher in men over 65 years of age. We consider that the reason for more serious complications associated with infection in elderly men is due to the higher rate of comorbidities and the gradual weakening of the immune system with advanced age. In the studies in the literature, it stated that these infectious complications are observed at a much lower rate in transperineal biopsy [17, 18]. However, a transperineal biopsy is mostly performed under general anesthesia

since patients cannot tolerate it, which carries the risks associated with general anesthesia, especially in elderly patients.

Pinsky et al. [11] also examined the factors that increased the risk of complications after the biopsy. They determined that prostate size and the presence of prostatitis before biopsy increased the risk of complications. Loeb et al. [19] determined that post-biopsy hospitalization was significantly higher in repeated biopsies. They indicated that they could not find a statistically significant difference in infectious and non-infectious complications, though at a higher rate. In our study, it was determined that age, PSA elevation, and PSA density increased the risk of complications after prostate biopsy.

The fact that our study was a retrospective study with a limited group may have caused a limitation in prognostic predictive values. Prospective randomized controlled studies are needed in this area.

In conclusion, we revealed that the complications after prostate biopsy, which is commonly used for the diagnosis of prostate cancer in men, were generally more common in elderly patients. Therefore, elderly patients should be informed in detail about the complications that may develop after prostate biopsy, and we consider that early diagnosis and treatment are important in complications.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the author.

References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136:359-386. https://doi.org/10.1002/ijc.29210
2. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Eur Urol 2019;76:871. Available at: http://www.uroweb.org/guidelines. Accessed October 20, 2020
3. Wammack R, Djavan B, Mesut R, Susani M, Marberger M. Morbidity of transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy in patients receiving immunosuppression. Urology 2001;58:1004-1007. https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01406-6
4. Wenzel M, Theissen L, Preisser F, et al. Complication rates after TRUS guided transrectal systematic and MRI-targeted prostate biopsies in a high-risk region for antibiotic resistances. Front Surg 2020;7:7. https://doi.org/10.3389/fsurg.2020.00007
5. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. Eur Urol 2013;64:876-892. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.05.049
6. Bruyère F, Malavaud S, Bertrand P, et al. Prosbiotate: a multicenter, prospective analysis of infectious complications after prostatebiopsy. J Urol 2015;193:145-150. https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.07.086
7. World Health Organization. Psychogeriatrics. Report of a WHO scientific group. World Health Organ Tech Rep Ser 1972;507:1-48. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4627568/. Accessed October 20, 2020
8. Kaye KS, Anderson DJ, Sloane R, et al. The impact of surgical site infection on older operative patients. Am Geriatr Soc 2009;57:46-54. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02053.x
9. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987;40:373. https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8
10. Borghesi M, Ahmed H, Nam R, et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. Eur Urol 2017;71:353-365. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.004
11. Pinsky P, Parnes H, Andriole G. Mortality and complications following prostate biopsy in the PLCO cancer screening trial. BJU Int 2014;113:254-259. https://doi.org/10.1111/bju.12368
12. Dell'Atti L. Ultrasound detection of prostatic calculi as a parameter to predict the appearance of hemospermia after a prostate biopsy. Int Braz J Urol 2017;43:1136-1143. https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0005
13. Abdelkhalek M, Abdelshafy M, Elhelaly H, Kamal M. Hemosepermia after transrectal ultrasound-guided prostatic biopsy: a prospective study. Urol Ann 2013;5:30-33. https://doi.org/10.4103/0974-7796.106963
14. Brewster DH, Fischbacher CM, Nolan J, Nowell S, Redpath D, Nabi G. Risk of hospitalization and death following prostate biopsy in Scotland. Public Health 2017;142:102-110. https://doi.org/10.1016/j.puhe.2016.10.006
15. Toner L, Bolton D, Lawrentschuk N. Prevention of sepsis prior to prostate biopsy. ICUrology 2016;57:94-99. https://doi.org/10.4111/icu.2016.57.2.94
16. Anderson E, Leahy O, Cheng A, Grummet J. Risk factors for infection following prostate biopsy - a case control study. BMC Infect Dis 2015;15:580. https://doi.org/10.1186/s12879-015-1328-7
17. Jones T, Radtke J.P, Hadaschik B, Marks L. Optimizing safety and accuracy of prostate biopsy. Curr Opin Urol 2016;26:472-480. https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000310

18. Grummet JP, Weerakoon M, Huang S, et al. Sepsis and “superbugs”: should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy? BJU Int 2014;114:384-388. https://doi.org/10.1111/bju.12536

19. Loeb S, Carter H, Berndt S, Ricker W, Schaeffer E. Is repeat prostate biopsy associated with a greater risk of hospitalization? Data from SEER-Medicare. J Urol 2013;189:867-870. https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.10.005

Ethics committee approval: The study was approved by Kutahya Faculty of Health Sciences Non-Interventional Clinical Studies Ethics Committee on 21.10.2020 with 2020/15-15 decision number.

Contributions of the authors to the article

O.A. and A.B. set up the main idea and hypothesis of the study. O.A., A.B., B.A., H.I.I. developed the theory and edited the material method section. O.A., M.S., I.G.K. evaluated the data in the results section. The discussion part of the article was written by O.A., A.B., O.A., B.A., I.G.K. have reviewed and made the necessary corrections and approved. Besides, all authors discussed the entire study and approved its final version.

Araştırma Makalesi *Research Article*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.844371

A step by step laboratory guide for end to side anastomosis: chicken wing model

End to side anastomoz için adım adım laboratuvar kılavuzu: tavuk kanadı modeli

Emrah Egemen, Fatih Yakar

Gönderilme tarihi:21.12.2020 Kabul tarihi:18.01.2021

Abstract

Purpose: In vitro specimens are suitable models for the introduction of bypass surgery training of inexperienced neurosurgeons and residents. This paper aims to provide a guide for the applications of end to side anastomosis in the laboratory.

Materials and methods: The chicken wings were purchased from a local supermarket and used to perform end to side anastomosis. The microscissors, knotting forceps and 10/0 sutures were used, and all stages of the procedure were performed under a desktop microscope.

Results: The experience required for bypass surgery, which is a skillful field in neurosurgery practice, can be obtained in the chicken wing model, which is a cheap and easily accessible method.

Conclusion: The chicken wing model is a practical and feasible method in training the end to side anastomosis in a microsurgery laboratory.

Key words: Laboratory, anastomosis, bypass, microneurosurgery, chicken wing.

Egemen E, Yakar F. A step by step laboratory guide for end to side anastomosis: chicken wing model. Pam Med J 2021;14:396-400.

Özet

Amaç: In vitro örnekler, deneyimsiz beyin cerrahları ve asistanların baypas cerrahisi eğitimine giriş için uygun modellerdir. Bu makale, laboratuvarda end to side anastomoz uygulamaları için bir rehber sağlamayı amaçlamaktadır.

Gereç ve yöntem: Tavuk kanatları yerel bir süpermarketten satın alındı ve 'end to side' anastomoz yapmak için kullanıldı. Mikroskaslar, düğümleme pensleri ve 10/0 sütürler kullanıldı ve prosedürün tüm aşamaları bir masaüstü mikroskobu ile gerçekleştirildi.

Bulgular: Nöroşirürji pratiğinde ustalık gerektiren bir alan olan baypas cerrahisi için gerekli deneyim, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir yöntem olan tavuk kanadı modelinde elde edilebilir.

Sonuç: Tavuk kanadı modeli, bir mikrocerrahi laboratuvarında 'end to side' anastomoz eğitiminde pratik ve uygulanabilir bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Laboratuvar, anastomoz, bypass, mikronoroşirürji, tavuk kanadı.

Egemen E, Yakar F. End to side anastomoz için adım adım laboratuvar kılavuzu: tavuk kanadı modeli. Pam Tıp Derg 2021;14:396-400.

Introduction

Donaghy and Yasargil first described extra-intra cranial bypass surgery in 1967 [1]. The main indications are occlusive diseases (Moyamoya disease), complex vascular lesions (fusiform or dolichoectatic giant aneurysms), and skull base tumours [2].

Laboratory studies should be considered as the first and most important step for training inexperienced neurosurgeons and residents. For bypass surgery training, anaesthetized rats [3] (in vivo) and porcine [4], chicken [5] and turkey wings [6] (in vitro), gauze and silicon tube [7, 8] and polyvinyl alcohol hydrogel models [9] (artificial materials) have been described in the literature. The use of chicken wings was first described by Hino [5] in 2003 for bypass surgery. This method was accepted worldwide and imitated by many authors [6, 10, 11].

This study aims to provide a guide of the chicken wing model, which is a simple and easy method to apply for neurosurgeons who want to gain experience in the end to side anastomosis.

Emrah Egemen, Assist. Prof. Pamukkale University School of Medicine, Department of Neurosurgery, Denizli, Turkey, e-mail: egemenemrah@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-4930-4577)

Fatih Yakar, Assist. Prof. Pamukkale University School of Medicine, Department of Neurosurgery, Denizli, Turkey, e-mail: yakarneurosurgery@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-7414-3766) (Corresponding Author)

Materials and methods

The chicken wings can be purchased from any local supermarket. The various size of microscissors and knotting forceps, 26G intravenous (IV) cannula, monoprolen 10/0 suture (Boz Medical, Ankara, Turkey), 30° straight stainless steel knife, and needle holder were also provided (Fig 1A). All procedures were performed under a desktop microscope (Leica M80 stereo Microscope, Wetzlar, Germany) (Fig 1B).

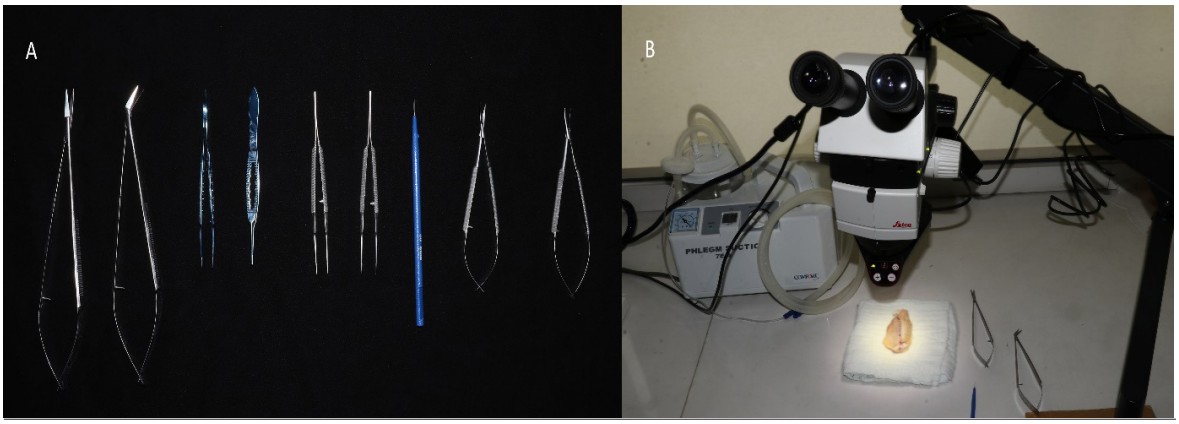


Figure 1 A. The laboratory instruments: microscissors, knotting forceps, 30° straight stainless steel knife, and needle holder. **B**. Desktop microscope was available during all stages of the procedure

The brachial artery was defined and indicated by dashed lines (Fig 2A, B). The skin was cut by micro scissors and knotting forceps. The proximal and distal end of the brachial artery was revealed (Fig 2C, 2D). All skin was dissected (Fig 2E), and a closer image was captured (Fig 2F).

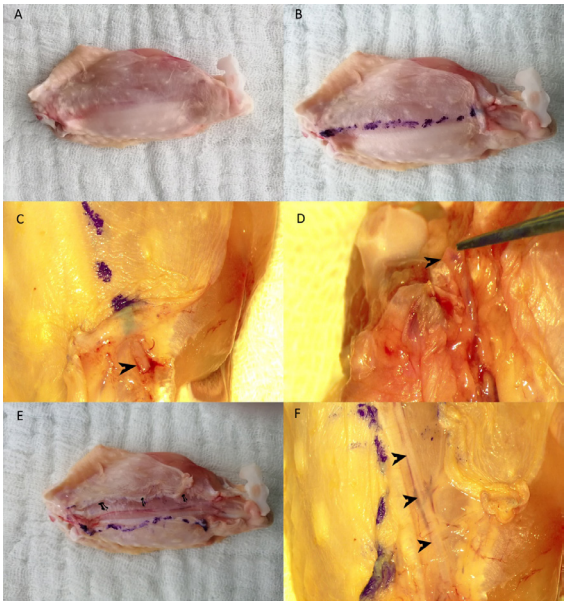


Figure 2 A, B. The chicken wing was prepared, and dashed lines indicated the brachial artery. **C, D.** Proximal and distal end of the brachial artery were dissected. **E**. The skin was dissected throughout, and the brachial artery was marked with nails. **F.** A closer image was captured, and the brachial artery was marked with arrows.

The layer over the artery and vein was dissected by sharp dissection (Fig 3A). The artery and vein were revealed and separated (Fig 3B, 3C). A coloured rectangular rubber dam was placed under the vessel to make the background uniform (Fig 3D). A 26G IV cannula was inserted into the artery, and the blood material was cleared from the lumen with saline infusion (Fig 3E). The recipient artery was 1 mm in size (Fig 3F).

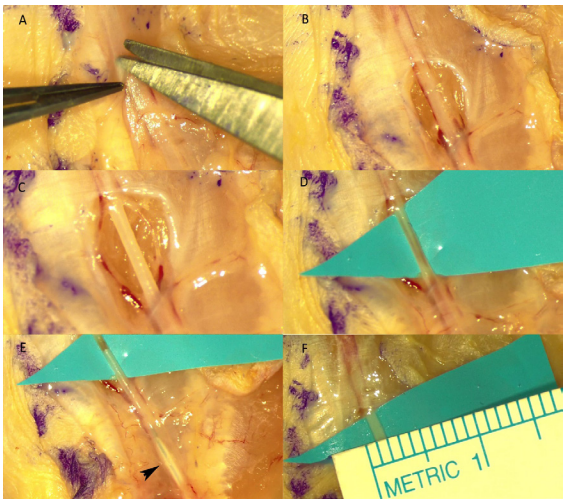


Figure 3 A, B. The layer over the recipient artery was sharply dissected. **C.** The brachial vein and all periadventitial tissue were dissected. **D.** A coloured rectangular rubber dam was placed under the brachial artery. **E.** The cannula was inserted into the artery, and the blood material was cleared with saline infusion. **F.** The diameter of the recipient artery was 1 mm.

The donor brachial artery was prepared for bypass (Fig 4A). The artery was painted with a surgical pen and cut in fish-mouth fashion, and the 2mm size was gained (Fig 4B, 4C). The recipient artery was painted, and a 2mm arteriotomy was performed with a 30° knife and micro scissors (Fig 4D-4F).

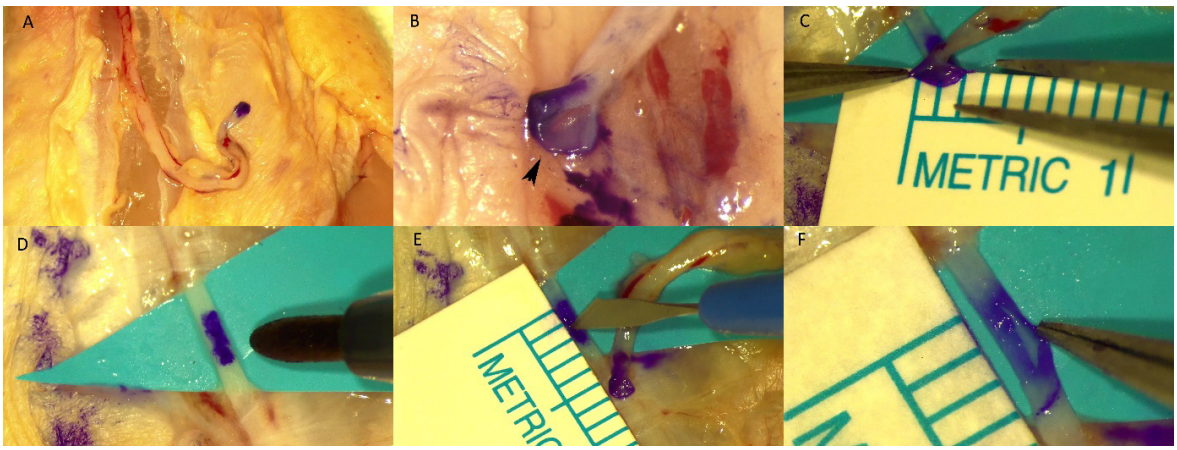


Figure 4 A. The donor artery was dissected in another chicken wing and painted with a surgical pen. **B.** The artery was cut in fish mouth fashion, and the arrow shows the toe of the donor artery. **C.** The size of the donor artery after fish mouth fashion cut was 2 mm. **D.** The recipient artery was painted with a surgical pen. **E.** The arteriotomy was done with a 30° knife and micro scissors. **F.** The size of the arteriotomy was 2 mm in size.

The first and second stitches were placed through the toe and heel, respectively using 10/0 monoprolen suture (Fig 5A). The anastomosis was performed as interrupted ties (Fig 5B, 5C). At the end of the procedure, saline was injected through an IV cannula, and the water tightness of the anastomosis was checked (Fig 5D).

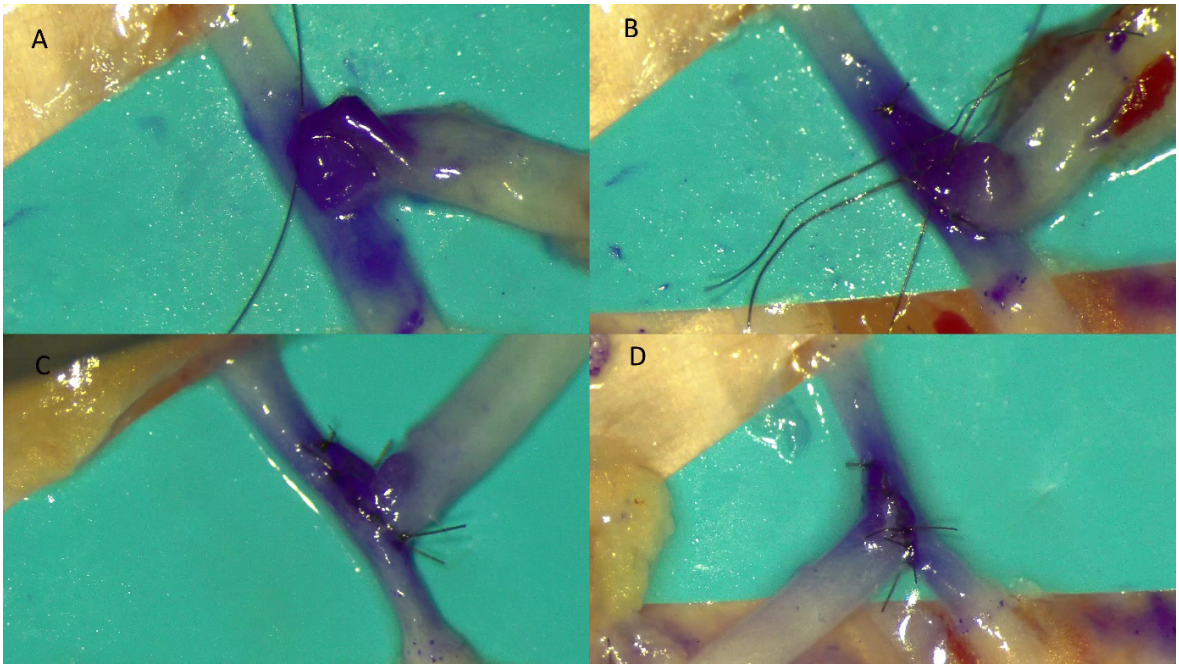


Figure 5 A. The first and second stitches were placed through the toe and heel, respectively using 10/0 monoprolen suture. **B, C.** The anastomosis was performed as interrupted ties at both sides of the arteriotomy. **D.** The cannula was inserted, and the water tightness of the anastomosis was checked with saline infusion

Results

Use of the chicken wing model is an effective method for the end to side anastomosis training. This technique provides experience in dissection, using 10/0 sutures and working with narrow diameter vessels. One of the main advantages is that the use of the material does not require ethics committee approval, and it is also cheap and readily available.

Discussion

Due to the widening of indications for bypass surgery, neurosurgeons should pay attention to their training on this subject. On the other hand, repairing injured vessel during surgery needs sophisticated skill and experience which could be gained in advance. In terms of achieving the required level of mastery for anastomosis techniques, it is paramount to apply these techniques in the laboratory at the first stage. This study is a useful guide for inexperienced surgeons and residents who will work in this field.

Many materials for anastomosis training have been described: in vivo, artificial, and in vitro models [9, 12]. Trials in living organisms (anaesthetized experimental animals) are the optimal method for training [3, 13]. However, this method is not easy to apply due to the approval of the ethics committee, the need for an animal experiment certificate, the requirement of a veterinarian, and increased expenditure. Artificial modelling is also a good option for training, but the most critical drawback is that the sense of tissue cannot be perceived while working with these materials. Besides, these materials cannot be considered as low cost [3, 9]. In vitro models stand out in anastomosis training because they do not require ethics committee approval and cost is low. Also, the surgeon can perceive the tissue sensation during the procedure.

The diameter of the cortical branch of MCA is often <1 mm in Moyamoya disease [14]. In normal superficial temporal artery (STA) – middle cerebral artery (MCA) bypass surgery, the recipient vessel should be at least 1mm in size [15]. The required diameter can be easily provided in chicken wings. (Fig 3F) It is predicted that young surgeons need to perform 10,000 stitches before performing the STA – MCA bypass [7]. The stitch exercises are possible in the chicken wing model because it is easy to prepare and feasible in daily life. More periadventitial tissue dissection is required to reveal the vascular structures in the chicken wing than intracranial vessels. However, this procedure will increase the experience of the surgeon both in dissection and preparing STA for anastomosis [6].

Abla et al. [6] compared the turkey and chicken wings' brachial artery models. The turkey wing brachial artery was superior in diameter, length, and there was less variability in the vessel diameter. In the survey of the participants in this study, living rat models were evaluated as the most appropriate method for anastomosis training. However, they also concluded that turkey wings were superior to chicken wings and silicone tubes. Nevertheless, it is known that obtaining chicken wings from local supermarkets is more comfortable and cheaper than turkey wings.

One of the features of the models in anastomosis training should be the monetary burden [16]. The desktop microscope was used in previous studies instead of an operating microscope, and no problem was reported [14]. We used a desktop microscope that belongs to medical school. There are lots of online stores that surgeons can purchase surgical instruments at low cost. The cost of surgical instruments used in this study (Fig 1A) was under one hundred United States dollars. Unlike their counterparts used in the operating room, these instruments can be used for a more extended period as they will not be exposed to abrasion of the sterilization processes.

Limitations

The inability to replicate thrombotic phenomena and the absence of pumping are the main limitations for chicken wing model. The storage period of the chicken wings in the refrigerator is less than a week, and the resistance of the tissue decreases day by day and reduces the success of the application.

In conclusion, the low cost and easily accessible models should be considered as the cornerstone of anastomosis training for inexperienced neurosurgeons and residents. The surgeon's experience in dissection and suturing with using in vitro specimens will increase the success of bypass surgery.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Yasargil MG, Yonekawa Y. Results of microsurgical extraintracranial arterial bypass in the treatment of cerebral ischemia. Neurosurgery 1977;1:22-24. https://doi.org/10.1227/00006123-197707000-00005
2. Wessels L, Hecht N, Vajkoczy P. Bypass in neurosurgery-indications and techniques. Neurosurg Rev 2019;42:389-393. https://doi.org/10.1007/s10143-018-0966-9
3. Hwang G, Oh CW, Park SQ, Sheen SH, Bang JS, Kang HS. Comparison of different microanastomosis training models: Model accuracy and practicality. J Korean Neurosurg Soc 2010;47:287-290. https://doi.org/10.3340/jkns.2010.47.4.287
4. Nam SM, Shin HS, Kim YB, Park ES, Choi CY. Microsurgical training with porcine thigh infusion model. J Reconstr Microsurg 2013;29:303-306. https://doi.org/10.1055/s-0033-1333623
5. Hino A. Training in microvascular surgery using a chicken wing artery. Neurosurgery 2003;52:1495-1497. https://doi.org/10.1227/01.neu.0000065174.83840.62
6. Abla AA, Uschold T, Preul MC, Zabramski JM. Comparative use of turkey and chicken wing brachial artery models for microvascular anastomosis training. J Neurosurg 2011;115:1231-1235. https://doi.org/10.3171/2011.7.JNS102013
7. Inoue T, Tsutsumi K, Adachi S, Tanaka S, Saito K, Kunii N. Effectiveness of suturing training with 10-0 nylon under fixed and maximum magnification (x 20) using desk type microscope. Surg Neurol 2006;66:183-187. https://doi.org/10.1016/j.surneu.2005.11.064
8. Matsumura N, Hayashi N, Hamada H, Shibata T, Horie Y, Endo S. A newly designed training tool for microvascular anastomosis techniques: Microvascular Practice Card. Surg Neurol 2009;71:616-620. https://doi.org/10.1016/j.surneu.2007.12.024
9. Mutoh T, Ishikawa T, Ono H, Yasui N. A new polyvinyl alcohol hydrogel vascular model (KEZLEX) for microvascular anastomosis training. Surg Neurol In 2010;23;1:74. https://doi.org/10.4103/2152-7806.72626
10. Creighton FX, Feng AL, Goyal N, Emerick K, Deschler D. Chicken thigh microvascular training model improves resident surgical skills. Laryngoscope Investig Otolaryngol 2017;2:471-474. https://doi.org/10.1002/lio2.94
11. Schoeff S, Hernandez B, Robinson DJ, Jameson MJ, Shonka DC Jr. Microvascular anastomosis simulation using a chicken thigh model: Interval versus massed training. Laryngoscope 2017;127:2490-2494. https://doi.org/10.1002/lary.26586
12. Higurashi M, Qian Y, Zecca M, Park YK, Umezu M, Morgan MK. Surgical training technology for cerebrovascular anastomosis. J Clin Neurosci 2014;21:554-558. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.07.029
13. Couceiro J, Castro R, Tien H, Ozyurekoglu T. Step by step: microsurgical training method combining two nonliving animal models. J Vis Exp 2015;99:e52625. https://doi.org/10.3791/52625
14. Kim BJ, Kim ST, Jeong YG, Lee WH, Lee KS, Paeng SH. An efficient microvascular anastomosis training model based on chicken wings and simple instruments. J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg 2013;15:20-25. https://doi.org/10.7461/jcen.2013.15.1.20
15. Vazkocy P, Horn P, Schmiedek P. Standard superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass surgery in hemodynamic cerebral ischemia: indication and technique. Operative Techniques in Neurosurgery 1999;2:106-115. https://doi.org/10.1016/S1092-440X(99)80002-4
16. Tamrakar K. Learning microvascular anastomosis in low socioeconomic vascular models during residency. Cureus 2017;9:e1199. https://doi.org/10.7759/cureus.1199

Ethics committee approval: Ethics committee approval is not required for this ype of study.

Contributions of authors

E.E. conceptualized and designed the article, and wrote the article. F.Y. performed the dissections and reviewed the literature. All authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

Araştırma Makalesi *Research Article*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.852842

Çocuk ve ergen psikiyatri polikliniğine başvuran olguların beden kitle indeksi, beslenme tutum ve davranışları: duygusal ve davranışsal sorunlarla ilişkisi

Body mass index, nutrition attitude and behavior of the cases who applied to child and adolescent psychiatry outpatients: the relation with emotional and behavioral problems

Ömer Başay, Bürge Kabukçu Başay, Cihan Erbay, Onur Coşkun, Burçin Sağıroğlu

Gönderilme tarihi:03.01.2021 Kabul tarihi:18.01.2021

Öz

Amaç: Çocuk ve ergenlerdeki ruhsal bozukluk belirtileriyle beden kitle indeksi ve beslenme tutum ve davranışları arasında ilişkiler bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran olguların beden kitle indeksi, beslenme tutum ve davranışlarını değerlendirmek ve bu tutum ve davranışlarla duygusal ve davranışsal sorunlar arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve yöntem: Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniklerine başvuran 11-16 yaş arası 169 kişi çalışmaya katılmıştır. Katılımcıların içe yönelim ve dışa yönelim sorunları Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA) Ergen Formu ile beslenme tutum ve davranışları Beslenme Tutum Ölçeği (BTÖ) ve Beslenme Davranış Ölçeği (BDÖ) ile değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan gönüllülerin kilo ve boyları ölçülerek beden kitle indeksleri hesaplanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılanların %9,5'i obez, %10,1'i aşırı kilolu, %65,5'si normal kilolu olarak saptanmıştır. BTÖ ve BDÖ toplam puan ortalamaları sırasıyla 8,29±2,85 ve -1,69±4,79'dir. BTÖ toplam puanı ile GGA davranış sorunları puanı (r=-,233, *p*=0,003); hiperaktivite puanı (r=-,344, *p*<0,001) ve toplam güçlük puanı (r=-,281, *p*<0,001) arasında negatif yönlü bir ilişki mevcuttur. BDÖ toplam puanı ile GGA sosyal davranışlar puanı arasında pozitif yönlü (r=,216, *p*=0,005) bir ilişki bulunmuştur.

Sonuç: Çocuk ve ergen psikiyatri polikliniklerine başvuran çocuk ve ergenlerde sağlıksız beslenme tutum ve davranışları fazladır. Dışa yönelim sorunları ve toplam duygusal-davranışsal güçlük arttıkça; sosyal davranışlar azaldıkça sağlıksız beslenme artmaktadır. Beslenme tutum ve davranışları ile psikiyatrik faktörlerin ilişkisinin belirlenmesi hem beslenme hem de ruhsal sorunların anlaşılması ve önlenmesi konusunda yol gösterici olabilir.

Anahtar kelimeler: Diyet alışkanlıkları, içeyönelim sorunları, dışayönelim sorunları, ruh sağlığı.

Başay Ö, Kabukçu Başay B, Erbay C, Coşkun O, Sağıroğlu B. Çocuk ve ergen psikiyatri polikliniğine başvuran olguların beden kitle indeksi, beslenme tutum ve davranışları: duygusal ve davranışsal sorunlarla ilişkisi. Pam Tıp Derg 2021;14:402-415.

Abstract

Purpose: There are relationships between mental disorder symptoms in children and adolescents with body mass index, and nutritional attitudes and behaviors. The aim of this study was to evaluate the body mass index, nutritional attitudes and behaviors of the cases who admitted to child and adolescent psychiatry outpatient clinics and to examine the relationship between these attitudes and behaviors and emotional and behavioral problems.

Materials and methods: 169 subjects aged 11-16 years who applied to child and adolescent psychiatry outpatients participated in the study. Participants' internalizing and externalizing problems were evaluated with the Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ) Adolescent Form, nutritional attitude and behaviors with Nutrition Attitude Scale (NAS) and Nutrition Behavior Scale (NBS). Body mass indexes were calculated by measuring the weight and height of the volunteers participating in the study.

Ömer Başay, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: omerbasay@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-7816-3983) (Sorumlu Yazar)

Bürge Kabukçu Başay, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: burgekabukcu@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0003-4124-2340)

Cihan Erbay, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dönem III öğrencisi, Denizli, Türkiye, e-posta: cihanerbay61@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-7091-732X)

Onur Coşkun, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dönem III öğrencisi, Denizli, Türkiye, e-posta: onurcoskun2008@windowslive.com (https://orcid.org/0000-0001-9101-1933)

Burçin Sağıroğlu, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dönem III öğrencisi, Denizli, Türkiye, e-posta: burcinsagiroglu@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-0882-1730)

Results: 9.5% of the participants in the study were found to be obese, 10.1% overweight and 65.5% normal weight. The total mean scores of NAS and NBS were 8.29±2.85 and -1.69±4.79, respectively. There was a negative correlation between total NAS score and SDQ behavioral problems score (r=-.233, *p*=0.003); hyperactivity score (r=-.344, *p*<0.001) and total difficulty score (r=-.281, *p*<0.001). A positive relationship was found between total NBS score and SDQ social behavior score (r=.216, *p*=0.005)
Conclusion: Children and adolescents who admitted to child and adolescent psychiatry outpatient clinics have many unhealthy eating attitudes and behaviors. Unhealthy nutrition increases as the externalizing problems and total emotional and behavioral difficulties increase and as the social behaviors decrease. Determining the relationship between nutritional attitudes and behaviors and psychiatric factors can be a guide for understanding and preventing both nutritional and mental problems.
Key words: Dietary habits, internalizing problems, externalizing problems, mental health.

Basay O, Kabukcu Basay B, Erbay C, Coskun O, Sagıroglu B. Body mass index, nutrition attitude and behavior of the cases who applied to child and adolescent psychiatry outpatients: the relation with emotional and behavioral problems. Pam Med J 2021;14:402-415.

Giriş

Aşırı kilo ve obezite, küresel olarak en yaygın halk sağlığı sorunlarının başında gelmektedir ve yalnızca yetişkinlerde değil aynı zamanda çocuklarda ve ergenlerde de epidemik boyuttadır [1, 2]. Gelişmiş ülkelerde 20 yaş altındaki erkeklerin %23,8'inin, kızların %22,6'sının aşırı kilolu veya obez olduğu bildirilmiştir [2]. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010 sonuçları ülkemizde 6-18 yaş arasındaki obezite sıklığını %8,2, aşırı kilolu olma sıklığını %14,3 olarak bildirmiştir [3]. Psikiyatrik bozukluğa sahip olanlar, aşırı kilo/obezite açısından özellikle riskli bir grup olarak tanımlanmıştır. Bazı çalışmalar çocuk ve ergen psikiyatri klinik popülasyonlarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek aşırı kilo ve obezite oranları olduğunu göstermiştir [4, 5]. Türkiye'de çocuk ve ergen psikiyatri örneklemini bu açıdan inceleyen bir çalışmaya ulaşılamadığından ülkemizdeki durum bilinmemektedir.

Ergenlerdeki ruhsal bozukluk belirtileriyle artan beden kitle indeksi (BKİ) arasındaki olası bağıntıyı değerlendiren araştırmaların bir kısmında BKİ ile ruh sağlığı arasında ilişki bulunurken, bazı çalışmalar bu yönde bir ilişki tespit edememiştir [6-10]. Ayrıca çalışma sonuçları seçilen örnekleme göre de değişiklik göstermektedir. Örneğin, depresyon klinik örneklemde BKİ ile ilişkili bulunurken, toplum temelli çalışmalarda böyle bir ilişki saptanmamıştır [11]. Çocukluk çağında obezitenin içe yönelim semptomlarıyla bağıntılı olduğuna dair hem kesitsel hem de izlemsel çalışmalardan elde edilen kanıtlar mevcuttur [12]. Normal BKİ olan olgulara göre aşırı kilolu/obez erkeklerde dışayönelim sorunları; kızlarda da içeyönelim sorunları daha fazla görülmektedir [13, 14]. Türkiye'de ise çok az sayıda araştırma bu ilişkiyi incelemiştir. Otçeken-Kurtaraner'in (2012) toplum örnekleminde 14-17 yaş ergenlerle yaptığı çalışmada BKİ ile depresyon, anksiyete düzeyleri ve beslenme alışkanlıkları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [15]. Bu alanda yapılmış çalışma sonuçları yorumlanırken artan BKİ ve ruhsal sorunlar arasındaki ilişkinin iki yönlü olduğunun dikkate alınması gerektiği belirtilmektedir [16]. Yazındaki kısıtlı veriler göz önünde bulundurulduğunda, ergenlik dönemindeki ruh sağlığı ve BKİ arasındaki olası ilişkinin bizim toplumumuzda incelenmesine ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Beslenme, kişilerin sağlığını korumak ve sürdürebilmek için vücudun gereksinim duyduğu besin öğelerini yeterli miktarlarda ve uygun zamanlarda alma eylemi olarak tanımlanabilir [17]. Sağlıksız besin tüketimi, meyve ve sebze alımının yetersiz olması, tatlandırılmış içecek, şekerli, yağlı ve tuzlu atıştırmalık tüketiminde artış veya düzensiz kahvaltı yapımı şeklinde tanımlanmıştır [18, 19]. Sağlıksız besin tüketimi, aşırı kilo ve obezite ile ilişkilidir [20]. Ergenlik, genellikle öğün atlama, sık atıştırma ve büyük miktarlarda sağlıksız yiyecek tüketme gibi gıda alımında olumsuz değişikliklerin gözlendiği bir dönemdir [21]. Ergenlerdeki sağlıksız beslenme alışkanlıkları, yetişkinlikte de devam etme eğilimi göstermektedir ve yaşamın ileriki evrelerinde metabolik sendrom, diabetes mellitus veya kanser gibi olumsuz sağlık sonuçlarıyla bağlantılıdır [22, 23].

Ergenlerde beslenme kalitesini ruh sağlığıyla ilişkilendiren çalışmalar vardır. İngiltere'de yaklaşık 3.000 ergen (11-14 yaş) üzerinde

yapılan kesitsel bir çalışma, Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA) ile değerlendirilen zihinsel sağlık semptomlarıyla sağlıksız gıda alımı arasında bir ilişki bulmuştur [24]. Jacka ve ark. [25], 11-18 yaş arası gençlerde, daha yüksek sağlıklı beslenme kalitesi puanları ile ruh sağlığı arasında bir bağıntı raporlamıştır. Avustralya'da yapılan bir çalışma, daha az sağlıklı gıda tüketen 10-14 yaşındaki çocuk ve gençlerin depresif belirtilere sahip olma olasılığının arttığını bildirmiştir [26]. Benzer şekilde, 10 yaşındaki 3.300 Alman çocuk üzerinde yapılan bir çalışma, daha yüksek beslenme kalitesi puanlarının, GGA'da daha düşük emosyonel semptomlar ile ilişkili olduğunu göstermiştir [27]. Koreli ergenlerde de sağlıksız gıda tüketimi ile mutsuzluk, üzüntü, intihar düşünce ve planları arasında ilişki saptanmıştır [28]. Yakın zamanda yapılan bir meta analiz çalışması ise sağlıksız beslenmenin dikkat eksikliği ve hiperaktivite riskini artırdığını ortaya koymuştur [29]. Bununla birlikte 746 ergenin değerlendirildiği bir çalışmada, sağlıksız besin tüketiminin dışa yönelim sorunları ile ilişkisi sadece kızlarda gösterilmiştir [30]. Literatürün sistematik bir incelemesi, çocuklarda ve ergenlerde sağlıksız beslenme ve daha kötü ruh sağlığı arasındaki ilişki için bazı tutarlı kanıtlar olduğu sonucuna varmış, ancak bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerektiğine dikkat çekmiştir [31].

Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniklerine başvuran çocuk ve ergenlerin beslenme tutum ve davranışlarının ve bunların duygusal ve davranışsal sorunlar ile olası ilişkisinin araştırılması, aşırı kilolu ve obez olma gibi sağlık sorunlarının çözümünde ve beslenme ile ruh sağlığı arasındaki ilişkinin anlaşılmasında rol oynayabilir. Çalışmamızdaki hipotezlerimiz; çocuk ve psikiyatri polikliniklerine başvuran olguların toplum örneklemlerinden elde edilen genel verilere göre daha obez ve aşırı kilolu saptanacağı, ayrıca duygusal ve davranışsal sorunlarla ilişkili daha kötü beslenme alışkanlıklarına sahip olacağıdır. Bu nedenle, çalışmamızın amacı çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniklerine çeşitli sebeplerle başvuran olgularda obez ve aşırı kilolu olanların oranlarını belirlemek, ayrıca başvuruda bulunan çocuk ve ergenlerin beslenme tutum ve davranışlarını değerlendirerek, bu tutum ve davranışlarla duygusal ve davranışsal sorunlar ve beden kitle indeksi arasındaki ilişkiyi ülkemizde ilk defa incelemektir.

Gereç ve yöntem

Araştırmamız, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Poliklinikleri'ne iki aylık bir zaman dilimi içerisinde başvuran 11-16 yaş arası çocuk ve ergenlerin katılımıyla kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Bu dönem içerisinde çalışma örneklemini oluşturmak üzere 196 çocuk ve ergen değerlendirilmiş, bunlar arasından çalışmaya katılmayı kabul eden ve çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 169 ergen çalışma örneklemini oluşturmuştur. Çalışmaya dahil olma kriterleri, çocuk veya gencin ek tıbbi bir hastalık tanısı olmaması, son bir hafta içerisinde enfeksiyon tablosunun bulunmaması, klinik olarak formları anlamasına ve doldurmasına engel olacak düzeyde zekâ geriliği veya otizm düşündürecek tanı ve belirtilerinin bulunmaması, akut manik atak veya psikoz tanısı almamış olması, çalışma formlarını eksiksiz ve güvenilir şekilde doldurması ve kendisi ve ebeveyninin çalışmaya katılmaya gönüllü olması olarak belirlenmiştir. Klinik olarak zekâ değerlendirmesi; akıl yürütme, sorun çözme, tasarlama, soyut düşünme, yargılama, okulda öğrenme ve deneyimlerinden öğrenme gibi anlıksal işlevleri, toplumsal ve uyumsal işlevsel kısıtlılıklar ile geçmiş tanı öyküsü dikkate alınarak yapılmıştır. Yüz doksan altı kişinin 17'sinde çocuk, ergen ya da aile çalışmaya katılmayı kabul etmemiştir. Altı kişi eksik form teslim ettiği, 2 kişi otizm spektrum bozukluğu, 1 kişi mental retardasyon ve 1 kişi de akut psikotik atak tanıları nedenleriyle çalışmaya alınmamış, böylece toplam 169 çocuk ve ergen çalışmaya katılmıştır. Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra başlamış ve çalışmaya katılmaya kendisi ve ailesi onam veren katılımcılar ile gerçekleştirilmiştir. BKİ değerleri vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m^2) bölünmesiyle hesaplanmış, ardından Türk çocukları için yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş olan standart değerlere göre 5≤BKİ<85 arası normal kilolu, 85≤BKİ<95 persentil aşırı kilolu, BKİ≥95 persentil üstünde ise obez olarak tanımlanmıştır [32]. Örneklem grubundaki çocuk ve ergenler ile ilgili sosyodemografik özellikleri sorgulayan sosyodemografik veri formunu aileler; Güçler ve Güçlükler Anketi, Beslenme Tutum Ölçeği ve Beslenme Davranış Ölçeğini çocuk ve ergenler poliklinik bekleme salonunda doldurmuşlardır.

Çalışmada kullanılan ölçekler

1- Sosyodemografik veri formu: Çocuk ve aile ilgili sosyodemografik özellikleri toplamak için araştırmacılar tarafından oluşturulmuştur. Formda çocuğun yaşı, cinsiyeti, anne ve babanın eğitim durumu ve ailenin gelir durumunu sorgulayan sorular yer almıştır. Ayrıca çalışmaya katılan çocuk ve ergenlerin kilo ve boyları ölçülerek beden kitle indeksleri hesaplanmış ve forma not edilmiştir.

2-Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA) Ergen Formu: Goodman [33] tarafından 1997 yılında geliştirilmiştir. Ölçeğin iç tutarlığını yansıtan Cronbach alfa değeri 0,73, 4-6 hafta sonra uygulanan re-test stabilitesi 0,62'dir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Güvenir ve ark. [34] tarafından yapılmıştır. Bu anket 25 soru içerir ve 11-16 yaş arası gençlerin kendilerini değerlendirmesi için kullanılmaktadır. Ölçekte davranış sorunları, dikkat eksikliği ve aşırı hareketlilik, duygusal sorunlar, akran sorunları ve sosyal davranışlar olmak üzere 5 alt boyut vardır. İlk dört başlığın toplamı ile "toplam güçlük puanı" hesaplanmaktadır. Bu çalışmada ölçeğin toplam iç tutarlılık katsayısı ,66 olarak bulunmuştur.

3-Beslenme Tutum Ölçeği (BTÖ): Arvidson [35] (1990) tarafından çocukların kalp sağlığını geliştirmeye yönelik tutumlarını değerlendirmek amacıyla geliştirilen ve 16 maddeden oluşan Çocuk Kalp Sağlığını Geliştirme Tutum Ölçeği (Children's Cardiovascular Health Attitude Scale) Türk toplumuna Haney ve Bahar [36] (2014) tarafından uyarlanmıştır. Ölçek dört alt testten oluşmaktadır: 1. Egzersiz- 4 madde; 2. Beslenme- 4 madde; 3. Sigara içme- 4 madde 4. Stres kontrolü- 4 madde. Bu çalışmada sadece "beslenme" alt ölçeği kullanılmıştır. Ölçeğin iç tutarlılık güvenirlik katsayısı 0,79, beslenme alt ölçeğinin iç tutarlık güvenirlik katsayısı 0,68'dir. Beslenme alt ölçeği çocuğun yağ alımını azaltan, sağlıklı yiyecek tüketimini artıran aktivitelere ve kalp sağlığını iyileştiren beslenme biçimine yönelik tutumunu ölçer. Ölçek maddeleri 1-4 puan aralığında (1- kesinlikle katılmıyorum, 4- kesinlikle katılıyorum) değer almaktadır, toplam puanı 4-16 arasındadır. Ölçekten alınan toplam puanın yüksek olması olumlu tutumu göstermektedir [36]. Bu çalışma için iç tutarlılık katsayısı 0,73 olarak hesaplanmıştır.

4-Beslenme Davranış Ölçeği (BDÖ): Beslenme davranışlarının belirlenmesinde Edmundson ve ark. [37] (1996) tarafından geliştirilen Öztürk ve Erdoğan [38] (2010) tarafından Türk çocuklarına uyarlanan Beslenme Davranış Ölçeği kullanılmıştır. Ölçek, çocukların besin tüketimlerini belirlemek için az yağlı/tuzlu ve çok yağlı/tuzlu besin seçeneklerinin olduğu resimli 14 maddeden oluşmuştur. Çocuklara karşılaştırılabilir besinler gösterilerek iki besin arasından hangisini daha çok (sık) yediği sorulmuştur. Ölçek maddeleri sağlıksız besin için -1, sağlıklı besin için +1 değer almaktadır, toplam puanı -14, +14 arasındadır. Ölçekten alınan toplam puanın yüksek olması sağlıklı beslenme alışkanlığını göstermektedir. BDÖ iç tutarlılık güvenirlik katsayısı 0,74'tür [38]. Bu çalışma için ölçeğin iç tutarlılık güvenirlik katsayısı 0,71 bulunmuştur.

Verilerin analizi; istatistiksel değerlendirmeler "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 18.0" paket programında yapılmıştır. Sayısal veriler aritmetik ortalama (AO), standart sapma (SS), ortanca, çeyrekler arası aralık (ÇAA); kategorik veriler yüzde (%) ve frekans (n) değerleri verilerek tanımlanmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare Testi (x^2), sürekli değişkenlerin iki grup karşılaştırmasında normal dağılım göstermeyenlerde Mann Whitney U testi (z) kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde, normal dağılmayanlarda Spearman korelasyon testi (korelasyon katsayısı r) kullanılmıştır. Analizlerde %95 güven aralığında anlamlılık değeri p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Katılımcıların yaş ortalaması 13,69'dur (SS=1,85). Çalışmaya 81'i (%47,9) kız, 88'i (%52,1) erkek 169 çocuk ve ergen katılmıştır. Çalışmada yer alan çocuk ve ergenlere ait bazı sosyodemografik özellikler ve kullanılan ölçeklerden elde edilen puan değerleri Tablo 1'de sunulmuştur. Çalışmaya katılanların %9,5'i (n=16) obez (BKİ≥95 persentil üstünde), %10,1'i (n=17) aşırı kilolu (85≤BKİ<95 persentil), %65,5'si (n=110) normal kilolu olarak saptanmıştır. Obezite kızlarda (%14,8 n=12) erkeklere (%4,5 n=4) göre anlamlı derecede fazlaydı (x^2=4,061 p=0,044).

Tablo 1. Katılımcıların bazı sosyodemografik özellikleri ve beden kitle indeksi, Beslenme Tutum Ölçeği ve Beslenme Davranış Ölçeği puanları

		N	AO±SS
Yaş		169	13,69±1,85
Boy		169	158,92±12,39
Kilo		169	51,53±15,43
BKİ		167	20,17±4,11
BTÖ		168	8,29±2,85
BDÖ		168	-1,69±4,79
		N	**%**
Cinsiyet	Kız	81	47,9
	Erkek	88	52,1
Anne eğitim durumu	Ortaokul ve altı	90	57,7
	Lise ve üstü	64	52,3
Anne çalışma durumu	Çalışmıyor	105	65,6
	Çalışıyor	55	34,4
Baba eğitim durumu	Ortaokul ve altı	84	54,1
	Lise ve üstü	71	45,9
Aile gelir	2999 TL ve altı	116	72,0
	3000 TL ve üzeri	45	28,0

n: frekans; AO: aritmetik ortalama SS: standart sapma BKİ: beden kitle indeksi
BTÖ: Beslenme Tutum Ölçeği, BDÖ: Beslenme Davranış Ölçeği

Ortaokul ve altı ile lise ve üstü olarak iki grupta değerlendirilen anne eğitim durumuna göre BTÖ ve BDÖ puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanamadı (p>0,05). Anne eğitimi lise ve üstü olan çocuk ve ergenlerin anne eğitimi ortaokul ve altı olanlara göre BKİ oranları (sırayla ortanca=20,41 ÇAA=4,35; ortanca=18,47, ÇAA=4,35) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksekti (z=2,490, p=0,013). Anne çalışma durumu (çalışıyor/çalışmıyor), baba eğitim durumu (ortaokul ve altı/lise ve üstü) ve aile gelir düzeyine göre (2999 TL ve altı/3000 TL ve üstü) BKİ, BTÖ ve BDÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

BTÖ puanları açısından kızlar (ortanca=8, ÇAA=3,5) ve erkekler (ortanca=8, ÇAA=4) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (z=-1,44, p=0,151). BDÖ puanları da kızlarda (ortanca=-2, ÇAA=6) ve erkeklerde (ortanca=-2, ÇAA=6) birbirinden anlamlı bir farklılık göstermedi (z=-0,81, p=0,416). BKİ, kızlarda (ortanca=19,82, ÇAA=5,41) erkeklere (ortanca=19, ÇAA=5,47) göre daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (z=-1,934, p=0,053) (Tablo 2).

Katılımcıların BTÖ sorularına verdikleri cevaplar incelendiğinde çocuk ve ergenlerin "her sabah kahvaltı yapmayı seviyorum" cümlesine %33,7'sinin katılmadığı %40,8'inin kesinlikle katılmadığı, "sebze yemeyi seviyorum" cümlesine %37,9'unun katılmadığı, %29'unun kesinlikle katılmadığı tespit edilmiştir. BTÖ'ye çocuk ve ergenlerin verdiği cevaplar Tablo 3'te verilmiştir.

Çalışmamızda BKİ ile GGA alt ölçekler ve GGA toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p>0,05). BKİ'nin BTÖ toplam puanı ile arasında negatif zayıf bir ilişki saptanmış (r=-0,208, p=0,008), ancak BDÖ toplam puanı ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (r=- 0,058, p=0,456) (Tablo 4).

BTÖ ve BDÖ toplam puanları ile GGA alt ölçek puanları ve toplam puanı arasındaki ilişki araştırıldığında, BTÖ toplam puanı ile GGA davranım sorunları, hiperaktivite ve dikkat eksikliği ve toplam güçlük puanı arasında hafif-orta şiddette ters yönlü ilişki olduğu bulunmuştur (sırasıyla, r=-0,233, p=0,003; r=-0,344, p<0,001; r=-0,281, p=0,008). BTÖ toplam puanı, GGA duygusal sorunlar, akran sorunları ve sosyal davranışlar ile istatistiksel

Tablo 2. Cinsiyete göre Beslenme Tutum Ölçeği ve Beslenme Davranış Ölçeği toplam puanları ve beden kitle indeks değerleri

	Kız (n=81)	**Erkek (n=87)**	**Toplam (n=168)**
	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)	Ortanca (ÇAA)
BTÖ	8 (3,5)	8 (4)	8 (4)
BDÖ	-2 (6)	-2 (6)	-2 (6,75)
BKİ	19,82 (5,41)	19 (5,47)	19,6 (5,32)

ÇAA: çeyrekler arası aralık, BTÖ: Beslenme Tutum Ölçeği,
BDÖ: Beslenme Davranış Ölçeği, BKİ: beden kitle indeksi

Tablo 3. Katılımcıların beslenme tutum ölçeği cevapları

BTÖ	**Kesinlikle Katılıyorum**	**Katılıyorum**	**Katılmıyorum**	**Kesinlikle Katılmıyorum**
	n %	n %	n %	n %
Her sabah iyi bir kahvaltı yapmayı seviyorum	13 (7,7)	30 (17,8)	57 (33,7)	69 (40,8)
Sebze yemeyi seviyorum	21 (12,4)	35 (20,7)	64 (37,9)	49 (29,0)
Her gün sağlıklı besinler yemeyi seviyorum	15 (8,9)	40 (23,7)	69 (40,8)	45 (26,6)
Okuldan sonra acıktığımda meyve ya da benim için faydalı olduğuna inandığım bir şey yiyorum	17 (10,1)	32 (18,9)	64 (37,9)	56 (33,1)

BTÖ: Beslenme Tutum Ölçeği

Tablo 4. Beslenme tutum ölçeği ve beslenme davranış ölçeği toplam puanı ile güçler ve güçlükler anketi puanları arasındaki ilişki

GGA	**Davranış sorunları**	**Hiperaktivite/ DE**	**Duygusal sorunlar**	**Akran ilişkileri**	**Sosyal davranışlar**	**Toplam puan**	**BKİ**
BKİ	r=-,020 *p*=0,756	r=,014 *p*=0,858	r=-,039 *p*=0,619	r=-,043 *p*=0,589	r=-,027 *p*=0,730	r=-,010 *p*=0,901	1
BTÖ	r=-,233** *p*=0,003	r=-,344** *p*<0,001	r=-,122 *p*=0,116	r=-,109 *p*=0,168	r=,124 *p*=0,112	r=-,281** *p*<0,001	r=-,208** *p*=0,008
BDÖ	r=-,112 *p*=0,157	r=,030 *p*=0,705	r=,054 *p*=0,490	r=-,044 *p*=0,582	r=,216** *p*=0,005	r=-,014 *p*=0,867	r=-,058 *p*=0,456

** *p*=0,01 derecesinde istatistiksel ilişki, GGA: Güç ve Güçlükler Anketi
BTÖ: Beslenme Tutum Ölçeği, BDÖ: Beslenme Davranış Ölçeği
BKİ: beden kitle indeksi, DE: dikkat eksikliği

olarak anlamlı bir ilişki göstermemiştir (*p*>0,05) (Tablo 4). BDÖ toplam puanı ise sadece GGA sosyal davranışlarla pozitif yönde ilişkili tespit edilmiştir (r=0,216, *p*=0,005) (Tablo 4).

Tartışma

Çalışmamıza katılan çocuk ve ergenlerin %9,5'i obez, %10,1'i aşırı kiloludur. Kızlarda obezite oranı (%14,8), erkeklere göre (%4,5) anlamlı derecede fazladır. Ülkemizde yakın zamanda toplum örnekleminde yapılan bir çalışmada 12-14 yaş arasında obezite oranı %9,6 aşırı kilolu olma oranı %20,5 olarak bulunmuştur [39]. Dündar ve ark. [40] (2012), Samsun ilinde 11-14 arası yaş grubuyla yaptığı çalışmada obezite prevalansı %10,3, aşırı kilolu olma prevalansı kızlarda %16,6 erkeklerde %27,9 olarak tespit edilmiştir. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010 sonuçlarına göre ise ülkemizde 6-18 yaş arasındaki obez olanlar %8,2 (erkek %9,1, kız %7,3), fazla kilolu olanlar %14,3 olarak saptanmıştır [3]. Bu yazın araştırma sonuçlarına göre klinik örneklemde

bulduğumuz obezite oranı ülkemizde toplum örneklemi ile yapılan çalışma sonuçlarına benzerdir. Aşırı kilolu saptadığımız çocuk ve ergenlerin oranı da kısmen düşük olsa da Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010 sonuçlarına yakındır. Çalışmamızda kız ergenlerde obezite oranlarının erkeklere göre toplum örneklemlerinin tersi şekilde yüksek olması dikkat çekicidir. Bunun sebebi kızların erkeklere göre obezite ile ilişkili depresyon gibi bozukluklara daha fazla sahip olması ve kilolu olma stigmasının kızlarda erkeklere göre daha olumsuz ruhsal sonuçlara yol açması nedeniyle çocuk ve ergen psikiyatrisi kliniklerine obezitesi olan kızların daha sık başvurması olabilir [41, 42].

Çocuk ve ergen psikiyatri popülasyonlarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek obezite ve aşırı kilolu olma oranları olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [4, 5]. Bunun yanı sıra, özel tanı gruplarında yapılan çalışmalarda farklı yönde bulgular da sunulmuştur. Örneğin, klinik örneklemde ergenlerde ilaç kullanmayan ilk atak geçiren psikotik ve bipolar bozukluklarda obezite oranları normal akranlarından farklı bulunmamıştır [43, 44]. Bununla birlikte, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) ve Otizm Spektrum Bozuklukları (OSB) ile yapılan klinik ve toplum örneklemli çalışmalar, DEHB'li bireylerde %14,7 obezite ve %20,9 aşırı kilolu olma, OSB'li bireylerde %21,8 obezite ve %19,8 aşırı kilolu olma oranları raporlamıştır [45]. Dolayısıyla çocuk ve ergen ruh sağlığı yönüyle genel yazın bilgisi, klinik örneklemde obezite ve aşırı kiloya sahip olmanın topluma göre daha sık olduğunu destekler niteliktedir. Çalışmamızdaki obezite oranının toplum örneklem değerlerine yakın olması ve diğer çalışmaların klinik örneklemde raporladığı oranlara kıyasla görece düşük olması, çalışmalar arası klinik örneklemi oluşturan hasta popülasyonu farklılıklarına, ayrıca katılımcıların farklı yaş aralıklarında olmasına ve çalışmaların yapıldığı farklı ülkelerdeki obeziteyi etkileyen diğer faktörlere bağlanabilir.

Çalışmamızda anne eğitimi lise ve üstü olan çocuk ve ergenlerin anne eğitimi ortaokul ve altı olanlara göre BKİ oranları anlamlı derecede fazla bulunurken, anne çalışma durumu, baba eğitim durumu ve aile gelir düzeyine göre BKİ arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Anne eğitim düzeyinin artması ile BKİ arasındaki pozitif ilişki, ebeveyn yükseköğretim düzeyinin gelişmiş ülkelerin tersine gelişmekte olan ülkelerde çocukların fazla kilolu olmasıyla ilişkili bulunmasıyla uyumludur [46]. Metinoğlu ve ark.'nın [47] yaptığı çalışmada baba eğitim durumu, aile gelir düzeyine göre BKİ arasında çalışmamıza benzer şekilde fark bulunmamıştır. Yine başka bir çalışmada aşırı kilolu/obez 11-16 yaş arası çocuk ve ergenlerin normal kilolu olan yaşıtlarına göre anne çalışma durumu, anne eğitim durumu, baba eğitim durumu açısından farklılık göstermediği tespit edilmiştir [48]. Sosyodemografik değişkenlerle BKİ arasındaki ilişki, daha geniş örneklemlerde, alt grupları kapsayacak şekilde ele alınan toplum çalışmalarıyla daha iyi şekilde ortaya konulabilir.

Çalışmamızda BTÖ puan ortalaması 8,29±2,85 olarak bulunmuştur. Kızlar ve erkekler arasında beslenme tutumları açısından fark saptanmamıştır. BTÖ'nün 315 öğrenci ile yapılan Türkçe geçerlilik güvenirlilik çalışmasında ortalama puan 13,6±2,0 olarak raporlanmıştır [36]. Başka bir çalışmada ise 8-11 yaş aralığındaki çocuklarda BTÖ ortalaması 13,97±2,14 tespit edilmiştir [49]. Çalışmamız sonuçları toplum örneklemli bu çalışma sonuçlarıyla karşılaştırıldığında, çocuk ve ergen psikiyatri polikliniklerine başvuran olguların beslenme tutumlarının daha sağlıksız olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu durum yorumlanırken, yukarıda bahsedilen toplum örneklemli çalışmaların bizim örneklemimizden daha küçük yaş gruplarında yapıldığı dikkate alınmalıdır. Çagan ve ark.'nın [49] yaptığı çalışmada kızların erkeklere göre anlamlı derecede daha olumlu beslenme tutumlarına sahip olduğu bulunmuştur. Genel olarak kızlar meyve ve sebze gibi düşük kalorili yiyecekleri tüketmeyi tercih ederken, erkekler daha sağlıksız ürünleri tüketmeyi tercih eder [50, 51]. Bununla birlikte yeme bozuklukları ve riskli yeme davranışları kızlarda erkeklere göre daha fazladır [52, 53]. Klinik örneklemde yapılan çalışmamızda bu nedenlerle kız ve erkekler arasında beslenme tutumları açısından fark bulunmamış olabilir.

Çalışmamızda çocuk ve ergenlerin beslenme davranışını değerlendirdiğimiz BDÖ puan ortalaması negatif değer alarak (-1,69±4,79) sağlıklı beslenme alışkanlığının örneklemimizde oldukça düşük olduğunu göstermiştir. Ülkemizde 12-14 yaş ergenlerle toplum örnekleminde yapılan bir çalışma, BDÖ

puan ortalamasını 1,28±5,45 olarak bulmuş, çalışmanın yazarları bu ortalamayı oldukça düşük bularak bu yaş grubunun sağlıksız besinleri tüketme eğiliminde olduğunu ileri sürmüşlerdir [54]. Ülkemizde ortaokul örneklemi ile yapılan çalışmaların birinde BDÖ puan ortalaması 9,1±4,4 olarak diğerinde kızlarda 1,64±5,17 erkeklerde 1,18±5,22 olarak bulunmuştur [39, 55]. Bizim çalışmamızda kız ve erkekler arasında BDÖ puanları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu açıdan çalışmamız Akil ve Top [55] tarafından Uşak'ta ortaokul öğrencileri ile yapılan çalışma sonuçlarıyla benzerdir. Diğer çalışmaların birinde cinsiyet açısından puanlar karşılaştırılmamış diğerinde ise erkeklerde kızlara göre kısmen yüksek bulunmuştur [39, 54]. Bu çalışmaların sonuçlarına kıyasla bizim çalışma sonuçlarımız değerlendirildiğinde çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniklerine başvuran 11-16 yaş arası çocuk ve ergenlerin topluma göre daha sağlıksız beslenme davranışlarına sahip olma eğiliminde olduğu görülmektedir. Ancak bu bulgunun desteklenmesi için farklı çocuk ve ergen psikiyatrisi kliniklerinde benzer çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda BTÖ, BDÖ ile anne eğitimi, anne çalışma durumu, baba eğitimi ve aile gelir düzeyleri arasında bir farklılık bulunmamıştır. Çetinkaya ve ark.'nın [56] yaptığı bir çalışmada da sağlıklı beslenme açısından anne eğitimi, baba eğitimi ve aile gelir düzeyi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Lise öğrencileri ile yapılan bir başka çalışmada da anne-baba çalışma, anne-baba eğitim durumu ve aile gelir düzeyine göre olumlu ya da olumsuz beslenme özellikleri arasında fark bulunmamıştır [57]. Klinik örneklemden çalışma sonuçlarımız, ülkemizde toplum örnekleminde benzer soruları araştıran çalışma sonuçları ile uyumlu gözükmektedir. Ancak beslenme alışkanlıklarının çoklu sosyokültürel değişkenlerden etkilenmeye açık olduğu da akılda tutulmalıdır [58].

Çalışmamızda "her sabah iyi bir kahvaltı yapmayı seviyorum" cümlesine katılmayan çocuk ve ergenlerin oranı %74,5 olarak bulunmuştur. Bu oran sabah kahvaltısı öğününün sıklıkla atlandığını gösteren önceki çalışmalarla uyumludur [47, 59, 60]. Kahvaltı öğününü atlamak çocuk ve ergenlerde aşırı kilolu olma, obez olma, kötü lipit profili, insülin direnci ve metabolik sendromla ilişkilidir [60]. Kahvaltı yapmanın ve kahvaltıda sağlıklı beslenmenin çocuk ve ergenlerin bilişsel ve okul performanslarına olumlu etkileri olduğu bilinmektedir [61, 62]. Bu nedenlerle çocuk ve ergen psikiyatri polikliniklerine başvuranlarda sağlıklı beslenme tutumları açısından sabah kahvaltısının önemle ele alınmasının gerekli olduğu düşünülmüştür. Çalışmamıza katılan çocuk ve ergenlerin %66,9'u "sebze yemeyi seviyorum" cümlesine olumsuz yanıt vermiştir. Kutlu ve Çivi'nin [17] 7-14 yaş aralığında yürüttükleri araştırmasında katılımcıların %53,6'sının sebze grubu besinleri yetersiz tükettiği bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada ise ortaokul ve lise öğrencilerinin sadece %32'sinin her gün önerilen şekilde beş porsiyon sebze ve meyve tükettiği bildirilmiştir [63]. Dolayısıyla, toplum örneklemine benzer şekilde çocuk ve ergen psikiyatri polikliniklerine başvuran olgularda da sebze tüketiminin az olduğu anlaşılmaktadır. Çalışmamızda "Her gün sağlıklı besinler yemeyi seviyorum" ve "Okuldan sonra acıktığımda meyve ya da benim için faydalı olduğuna inandığım bir şey yiyorum" cümlelerine olumsuz yanıt veren katılımcıların oranı sırayla %67,4 ve %71'dir. Yapılan yurt içi ve yurt dışı çalışmalarda çocuk ve ergenlerin öğün aralarında şeker, çikolata, gazlı içecekler, hamburger gibi sağlıksız besinler tükettikleri saptanmıştır [19, 64-66]. Çalışmamız çocuk ve ergen polikliniklerine başvuran 11-16 yaş arası olguların sağlıksız besin tercih etme tutumlarının olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte klinik örneklemdeki çocuk ve ergenlerin toplum örnekleminden beslenme tutumları açısından daha farklı olup olmadığının anlaşılması için toplum ve klinik örneklemini karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda BKİ ile GGA ile değerlendirilen psikometrik özellikler arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Klinik örneklemde obezlerde yapılan çalışmalarda dışa yönelim ve içe yönelimle ilgili bozuklukların; DEHB, depresyon bozukluğu olanlarda da aşırı kilolu olma ve obezitenin arttığını gösteren çalışmalar vardır [6-8, 67, 68]. Toplum örneklemli bir çalışmada ailenin doldurduğu GGA'ya göre akran sorunları ile BKİ arasında pozitif bir ilişki bulunmuş; kızlarda emosyonel sorunlar, erkeklerde davranım sorunları ile BKİ arasında ilişki tespit edilmiştir [14]. Ancak BKİ ya da aşırı kilolu/obez olma ile ruhsal sorunlar arasında hiçbir ilişki bulmayan [9, 10] ya da akran sorunları dışında hiçbir ilişki belirlemeyen toplum örneklemli

çalışmalar da vardır [69]. Çalışma sonuçlarımız yorumlanırken örneklemimizin genel klinik örneklem olduğu dikkate alınmalı, çalışmalar arası yaş grubu farklılıkları ve beslenme ile ilgili kültürel farklılıklar olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Akılda tutulması gereken diğer bir nokta da çalışmamızda ergenlerin beden kilo algısının değerlendirilmemiş olmasıdır. Ergenlerin beden algıları ile ilgili olumsuz düşüncelerinin BKİ'ye göre içe yönelim ve dışa yönelim sorunları ile daha ilişkili olduğu bulunmuştur [70]. Çalışmamızda BKİ ile BTÖ arasındaki zayıf da olsa negatif ilişki varlığı, obezlerde beklenildiği gibi sabah kahvaltısını atlama, sebze tüketiminin az olması gibi beslenme tutumlarının bozuk olduğunu gösteren önceki çalışmalarla uyumludur [71]. Ancak çalışmamızda BKİ ile BDÖ arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. BKİ ile yeme alışkanlıkları arasındaki ilişkiyi araştıran bazı çalışmalar da tutarsız sonuçlar bildirmiştir, artan BKİ ile abur cubur veya şekerli içecek tüketimi arasında hiçbir ilişki göstermeyen çalışmalar yanında fazla kilolu çocuklar arasında abur cubur alımında artış olduğunu bildiren çalışmalar vardır [72]. Çalışmamızda BKİ ile bir ilişkisi bulunmamasına rağmen oldukça yüksek oranda olumsuz beslenme davranışları saptanmıştır. Buradan yola çıkarak çocuk ve ergen psikiyatri kliniklerinde sağlıklı beslenmeye yönelik plan ve psikoeğitimlerin yalnızca şu anda aşırı kilolu veya obez olanları değil, tüm çocuk ve ergenleri hedeflemesi önerilebilir.

Çalışmamız, davranış sorunları, hiperaktivite-dikkat eksikliği ve GGA'dan alınan toplam puan arttıkça olumsuz beslenme tutumlarının fazlalaştığını saptamıştır. Yapılan çalışmalar sebze, meyve ve balık gibi "sağlıklı besinlerle beslenen" ergenlerin daha iyi ruh sağlığına sahip olduğu göstermiştir [29]. Bu açıdan çalışmamız sonucunda bulduğumuz toplam güçlük puanı ile beslenme tutumu arasındaki negatif ilişki yazın bilgisi ile uyumludur. Ayrıca çalışmalar sağlıklı beslenen ergenlerde daha düşük dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı, belirtileri ve davranışsal sorunlar yaşandığını göstermektedir [25, 29, 72-75]. Yine DEHB belirtileri olan çocuk ve ergenlerin kontrol grubuna göre daha çok oranda sabah kahvaltısı atlama eğiliminde oldukları gösterilmiştir [76, 77]. Çalışma sonucumuz polikliniğe başvuran dışa yönelim sorunları (davranım sorunları ve hiperaktivite- dikkat eksikliği) yaşayan çocuk ve ergenlerin olumsuz beslenme tutumlarına sahip olduğunu göstermiştir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz çalışması, DEHB tanısı olan ergenlerin aşırı kilolu olma olasılığının 1,1 kat arttığını, yetişkinlerde bu oranın 1,37 olduğunu ortaya koymuştur [78]. Bu bilgiler DEHB'si olan ergenlerin beslenme tutumlarındaki bozuklukların, yetişkin dönemde DEHB'lilerde görülen obezitenin sebeplerinden biri olabileceğini düşündürebilir. Ancak bu ilişkinin boylamsal çalışmalarla gösterilmesine ihtiyaç vardır. Yukarıda ele alınan beslenme tutumları ile bilişsel performans arasındaki ilişki, DEHB olan ve olmayan üniversite öğrencilerinde kahvaltı yapmanın bilişsel işlevleri düzelttiği yönündeki yazın bilgisi ile birleştirildiğinde [79], çocuk ve ergen psikiyatri kliniklerinde izlenen DEHB tanısı olan çocuk ve ergenlerde beslenme tutumlarını iyileştirmeye yönelik yaklaşımların tedavinin bir parçası olarak ele alınmasında yarar olacağını düşündürmüştür.

Çalışmamızda BTÖ ve GGA duygusal, akran sorunları ile sosyal davranış alt ölçekleri arasında bir ilişki bulunmamıştır. Yazın araştırmalarına göre sağlıksız beslenme ile ergenlerdeki depresyon ve anksiyete belirtileri arasında pozitif yönde bir ilişki mevcuttur [80-82]. Ancak bu ilişkinin küçük etki büyüklüğüne sahip olduğu ve ergenlerde çalışma sonuçlarının tutarsız olduğu da belirtilmiştir [80, 83]. Çalışmamızda bu ilişkinin saptanamamış olmasının nedeni örneklem farklılığı, yaş aralıklarının farklı olması, bu küçük etki büyüklüğüne sahip ilişkiyi saptamak için yeterli örnekleme sahip olmamamız olabilir.

Çalışmamızda BDÖ puanları ile GGA sosyal davranışlar alt ölçeği arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki saptanmış, diğer alt ölçekler ve toplam puanla bir ilişki bulunmamıştır. Prososyal davranışlar ile belirli beslenme kalıpları arasındaki ilişki hakkında hala çok az bilgi mevcuttur, bu nedenle bulgumuzun yorumlanması kolay değildir. Ancak prososyal davranışlarla olumlu beslenme arasındaki pozitif yönde ilişki varlığına dair önceki çalışmalardan gelen kanıtlar mevcuttur [84, 85]. Bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Toplum örneklemli bir çalışmada şekerli içecekler ve atıştırmalıkların tüketimi ergenlerdeki psikiyatrik rahatsızlıkla, tuzlu yiyeceklerin tüketimi ise şiddet davranışlarıyla ilişkili bulunmuştur [82].

Ancak İranlı kız ergenlerle yapılan bir çalışmada GGA ile besim alımları arasında bir ilişki tespit edilmemiştir [86]. Bununla birlikte başka bir çalışmada sadece kızlarda sağlıksız besin tüketimi dışa yönelim sorunları ile ilişkili bulunmuş ancak erkeklerde herhangi bir ilişki gösterilmemiştir [30]. Bu çalışma sonuçları kısmen çalışma sonuçlarımızı desteklemektedir, ancak bizim çalışmamızın toplum örneklemli bu çalışmalardan farklı olarak klinik örneklemde ve farklı bir kültürde yapılmış olması, yaş olarak sadece 11-16 yaş arasını değerlendirmesi BDÖ ile belirlenen sağlıksız besin tüketimi ile içe ve dışa yönelim sorunları arasında bir ilişki bulamamamızın nedenleri olabilir.

Çocuk ve ergen psikiyatri polikliniklerine başvuran 11-16 yaş arası çocuk ve ergenlerin BKİ, beslenme tutum, davranışları ve bunların duygusal ve davranışsal sorunlar ile ilişkisini ulaşılabildiği kadarıyla ülkemizde ilk defa inceleyen çalışmamızın sonuçlarını yorumlarken aşağıdaki kısıtlılıklar dikkate alınmalıdır. Birincisi çalışmamızda elde edilen veriler öz bildirim ölçeklerinden oluşmaktadır. İkincisi beslenme alışkanlıkları üzerinde etkili olan günlük fiziksel aktivite miktarı ve ekran süresi gibi değişkenler çalışmamızda değerlendirilmemiştir. Üçüncüsü beslenme ile ilgili ruhsal sorunlarla bulduğumuz ilişki iki yönlü olabilir. Ancak çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğundan bu iki yönlü ilişki olasılığı ele alınamamıştır. Dördüncüsü ergenlerin beslenme alışkanlıklarında ailesel kuralların da etkisi vardır, çalışmamız bu ailesel etkiyi incelememiştir [66]. Beşincisi psikotrop ilaçların iştah ve kilo üzerine etkileri olduğu bilinmektedir [87, 88]. Çalışmamızda bu etkiler dışlanmamıştır. Son olarak sosyoekonomik düzey ile beslenme alışkanlıkları arasında ilişki bulan çalışma sonuçları ile çalışmamız bulgularını karşılaştırmaya imkan verecek farklı sosyoekonomik düzey grupları çalışmamızda sağlanamadığından bu konuda sağlıklı bir değerlendirme yapılamamıştır [89].

Sonuç olarak çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniklerine başvuran 11-16 yaş arası çocuk ve ergenlerde obezite ve aşırı kilolu olma oranları toplum örneklemine benzer bulunmuştur. Ancak bu grup daha olumsuz beslenme tutum ve davranışlarına sahip görünmektedir. Davranış sorunları ve hiperaktivite belirtilerinin artması olumsuz beslenme tutumları ile ilişkiliyken, çocuk ve ergenlerin iyi sosyal davranış becerileri beslenme davranışını olumlu yönde etkilemektedir. Beslenme tutum ve davranışları ile psikiyatrik faktörlerin ilişkisinin belirlenmesi hem beslenme hem de ruhsal bozuklukların anlaşılması ve önlenmesi konusunda yol gösterici olabilir. Çocuk ve ergenlerde olumlu beslenme tutum ve davranışlarının geliştirilmesi tedavi girişimlerinin bir parçası olarak ele alınmalıdır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. WHO | Why does childhood overweight and obesity matter? Available at: https://www.who.int/news-room/q-a-detail/noncommunicable-diseases-childhood-overweight-and-obesity. Accessed December 14, 2020
2. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2014;384:766-781. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8
3. Türkiye'de Obezitenin Görülme Sıklığı. Available at: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/turkiyede-obezitenin-gorulme-sikligi.html. Erişim tarihi 15 Aralık 2020
4. Gracious BL, Cook SR, Meyer AE, et al. Prevalence of overweight and obesity in adolescents with severe mental illness: a cross-sectional chart review. J Clin Psychiatry 2010;71:949-954. https://doi.org/10.4088/JCP.09m05033gre
5. Vieweg WVR, Kuhnley LJ, Kuhnley EJ, et al. Body mass index (BMI) in newly admitted child and adolescent psychiatric inpatients. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry 2005;29:511-515. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.01.001
6. Erickson SJ, Robinson TN, Farish Haydel K, Killen JD. Are overweight children unhappy? Body mass index, depressive symptoms, and overweight concerns in elementary school children. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:931-935. https://doi.org/10.1001/archpedi.154.9.931
7. Britz B, Siegfried W, Ziegler A, et al. Rates of psychiatric disorders in a clinical study group of adolescents with extreme obesity and in obese adolescents ascertained via a population based study. Int J Obes 2000;24:1707-1714. https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801449
8. Sagar R, Gupta T. Psychological aspects of obesity in children and adolescents. Indian J Pediatr 2018;85:554-559. https://doi.org/10.1007/s12098-017-2539-2

9. Lamertz CM, Jacobi C, Yassouridis A, Arnold K, Henkel AW. Are obese adolescents and young adults at higher risk for mental disorders? A community survey. Obes Res 2002;10:1152-1160. https://doi.org/10.1038/oby.2002.156
10. Wardle J, Williamson S, Johnson F, Edwards C. Depression in adolescent obesity: cultural moderators of the association between obesity and depressive symptoms. Int J Obes 2006;30:634-643. https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803142
11. Wardle J, Cooke L. The impact obesity on psychological well-being. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2005;19:421-440. https://doi.org/10.1016/j.beem.2005.04.006
12. Sutaria S, Devakumar D, Yasuda SS, Das S, Saxena S. Is obesity associated with depression in children? Systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child 2019;104:64-74. https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314608
13. Xie B, Ishibashi K, Lin C, Peterson D V., Susman EJ. Overweight trajectories and psychosocial adjustment among adolescents. Prev Med 2013;57:837-843. https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2013.09.008
14. Bjertnaes AA, Fossum IN, Oma I, Bakken KS, Arne T, Holten Andersen MN. A cross-sectional study of the relationship between mental health problems and overweight and obesity in adolescents. Front Public Heal 2020;8:334. https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00334
15. Otçeken Kurtaraner M. Obezitesi olan ve olmayan 14 - 17 yaş aralığındaki ergenlerin ruhsal süreçlerinin, beden algıları,aile özellikleri ve beslenme alışkanlıkları yönünden incelenmesi. Yayımlanmamış yüksek lisans tezi. İstanbul Bilim Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul, 2012.
16. Kivimäki M, Lawlor DA, Singh Manoux A, et al. Common mental disorder and obesity-Insight from four repeat measures over 19 years : prospective Whitehall II cohort study. BMJ 2009;339:3765. https://doi.org/10.1136/bmj.b3765
17. Kutlu R, Çivi S. Özel bir ilköğretim okulu öğrencilerinde beslenme alışkanlıklarının ve beden kitle indekslerinin değerlendirilmesi. Fırat Tıp Derg 2009;14:18-24. Erişim adresi: http://www.firattipdergisi.com/pdf/pdf_FTD_533.pdf. Erişim tarihi 15 Aralık 2020
18. Moreno LA, Rodríguez G, Fleta J, Bueno Lozano M, Lázaro A, Bueno G. Trends of dietary habits in adolescents. Crit Rev Food Sci Nutr 2010;50:106-112. https://doi.org/10.1080/10408390903467480
19. Kann L, McManus T, Harris WA, et al. Youth risk behavior surveillance United States, 2015. MMWR Surveill Summ 2016;65:1-174. https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6506a1
20. Koca T, Akcam M, Serdaroglu F, Dereci S. Breakfast habits, dairy product consumption, physical activity, and their associations with body mass index in children aged 6–18. Eur J Pediatr 2017;176:1251-1257. https://doi.org/10.1007/s00431-017-2976-y
21. Savige GS, Ball K, Worsley A, Crawford D. Food intake patterns among Australian adolescents. Asia Pac J Clin Nutr 2007;16:738-747. https://doi.org/10.6133/apjcn.2007.16.4.22
22. Emmett PM, Jones LR. Diet, growth, and obesity development throughout childhood in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Nutr Rev 2015;73:175-206. https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv054
23. León Muñoz LM, García Esquinas E, Soler Vila H, Guallar Castillón P, Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. Unhealthy eating behaviors and weight gain: a prospective study in young and middle-age adults. Obesity 2016;24:1178-1184. https://doi.org/10.1002/oby.21477
24. Jacka FN, Rothon C, Taylor S, Berk M, Stansfeld SA. Diet quality and mental health problems in adolescents from East London: a prospective study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2013;48:1297-1306. https://doi.org/10.1007/s00127-012-0623-5
25. Jacka FN, Kremer PJ, Berk M, et al. A prospective study of diet quality and mental health in adolescents. PLoS One 2011;6:24805. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024805
26. Jacka FN, Kremer PJ, Leslie ER, et al. Associations between diet quality and depressed mood in adolescents: results from the Australian Healthy Neighbourhoods Study. Aust NZJ Psychiatry 2010;44:435-442. https://doi.org/10.3109/00048670903571598
27. Kohlboeck G, Sausenthaler S, Standl M, et al. Food intake, diet quality and behavioral problems in children: results from the GINI-plus/LISA-plus studies. Ann Nutr Metab 2012;60:247-256. https://doi.org/10.1159/000337552
28. Moon SJ, Kim JW, Kim HJ, Lee DK. Association between dietary habits and mental health in korean adolescents: a study based on the 10th (2014) Adolescent Health Behavior Online Survey. Korean J Fam Pract 2017;7:66-71. https://doi.org/10.21215/kjfp.2017.7.1.66
29. Del Ponte B, Quinte GC, Cruz S, Grellert M, Santos IS. Dietary patterns and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 2019;252:160-173. https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.061
30. Trapp GSA, Allen KL, Black LJ, et al. A prospective investigation of dietary patterns and internalizing and externalizing mental health problems in adolescents. Food Sci Nutr 2016;4:888-896. https://doi.org/10.1002/fsn3.355

31. O'Neil A, Quirk SE, Housden S, et al. Relationship between diet and mental health in children and adolescents: a systematic review. Am J Public Health 2014;104:31-42. https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302110

32. Neyzi O, Günöz H, Furman A, ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008;51:1-14. Erişim adresi: http://www.cshd.org.tr/uploads/pdf_CSH_279.pdf. Erişim tarihi 01 Haziran 208

33. Goodman R. The strengths and difficulties questionnaire: a research note. J Child Psychol Psychiatry 1997;38:581-586. https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1997.tb01545.x

34. Güvenir T, Özbek A, Baykara B, Arkar H, Şentürk B, İncekaş S. Güçler ve güçlükler anketînîn (GGA) Türkçe uyarlamasının psîkometrîk özellîklerî. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg 2008;15:65-74. Erişim adresi: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_30252/cogepderg-15-65.pdf. Erişim tarihi 17 Aralık 2020

35. Arvidson C. Children's cardiovascular health promotion attitude scale: an ınstrument development. Denton, TX, USA.: Texas Woman's University; 1990.

36. Haney MÖ, Bahar Z. Çocuk kalp sağlığını geliştirme tutum ölçeği'nin geçerlik ve güvenirliği. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektron Derg 2014;7:92-97. Erişim adresi: https://dergipark.org.tr/tr/pub/deuhfed/issue/46808/586994. Erişim tarihi 17 Aralık 2020

37. Edmundson E, Parcel GS, Feldman HA, et al. The effects of the child and adolescent trial for cardiovascular health upon psychosocial determinants of diet and physical activity behavior. Prev Med 1996;25:442-454. https://doi.org/10.1006/pmed.1996.0076

38. Öztürk M, Erdoğan S. Çocukların beslenme alışkanlıklarının sağlık davranışı etkileşim modeline göre incelenmesi. Yayınlanmamış doktora tezi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2010.

39. Yılmaz A, Kocotaş S. Obesity prevalence, nutritional behaviors and physical activity levels in the secondary school students. J Public Heal Nurs 2019;1:66-83. Available at: https://dergipark.org.tr/tr/pub/jphn/issue/48387/590808. Accessed December 17, 2020

40. Dündar C, Öz H. Obesity related factors in Turkish school children. Sci World J 2012;2012:5. https://doi.org/10.1100/2012/353485

41. Mannan M, Mamun A, Doi S, Clavarino A. Prospective associations between depression and obesity for adolescent males and females: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. PLoS One 2016;11:e0157240. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157240

42. Tronieri JS, Wurst CMC, Pearl RL, Allison KC. Sex differences in obesity and mental health Curr Psychiatry Rep 2017;19:29. https://doi.org/10.1007/s11920-017-0784-8

43. Jensen KG, Correll CU, Rudå D, et al. Pretreatment cardiometabolic status in youth with early-onset psychosis: baseline results from the TEA trial. J Clin Psychiatry 2017;78:e1035-1046. https://doi.org/10.4088/JCP.15m10479

44. Goldstein BI, Blanco C, He JP, Merikangas K. Correlates of overweight and obesity among adolescents with bipolar disorder in the National Comorbidity Survey–Adolescent Supplement (NCS-A). J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2016;55:1020-1026. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.08.010

45. Li Y, Xie X, Lei X, Li Y, Lei X. Global prevalence of obesity, overweight and underweight in children, adolescents and adults with autism spectrum disorder, attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2020;21:e13123. https://doi.org/10.1111/obr.13123

46. Muthuri SK, Francis CE, Wachira LJ, et al. Evidence of an overweight/obesity transition among school-aged children and youth in Sub-Saharan Africa: a systematic review. PLoS One 2014;9:e92846. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092846

47. Metinoğlu İ, Pekol S, Metinoğlu Y. Kastamonu'da 10-12 yaş grubu öğrencilerde obezite prevalansı ve etkileyen faktörler. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilim Derg 2012;3:117-123. https://doi.org/10.17942/sted.551556

48. Uğuz AM, Bodur S. Konya il merkezindeki ergenlik öncesi ve ergen çocuklarda aşırı ağırlık ve şişmanlık durumunun demografik özelliklerle ilişkisi. Genel Tıp Derg 2007;17:1-7. Erişim adresi: http://geneltip.org/upload/sayi/51/GTD-00384.pdf. Erişim tarihi 17 Aralık 2020

49. Cagan O, Unsal A. Study of the relationship between nutritional attitude of prımary school students and chıld feeding attitude of the parents. Res Commun Pyschology Psychiatry Behav 2017;3:1-5. http://rcppb.europeansp.org/article-6-226-en.html. Accepted December 14, 2020

50. Reynolds KD, Baranowski T, Bishop DB, et al. Patterns in child and adolescent consumption of fruit and vegetables: effects of gender and ethnicity across four sites. J Am Coll Nutr 1999;18:248-254. https://doi.org/10.1080/07315724.1999.10718859

51. Wah CS. Gender differences in eating behaviour. Int J Bus Econ Man 2016;4:116-121. https://doi.org/10.24924/ijabm/2016.11/v4.iss2/116.121

52. Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, Tavolacci MP. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. Am J Clin Nutr 2019;109:1402-1413. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy342

53. Ivanova MR, Bakova D, Semerdjieva M, Torniova B, Tilov B, Raikova E. Disordered eating attitudes and behaviors: gender differences in adolescence and young adulthood. J Womens Heal Care 2017;06:368. https://doi.org/10.4172/2167-0420.1000368

54. Keskin K, Alpkaya U, Çubuk A, Öztürk Y. 2-14 yaş çocukların fiziksel aktivite düzeyleri ile beslenme davranışları arasındaki ilişkinin incelenmesi. İÜ Spor Bilimleri Dergisi 2017;7:34-43.

55. Akil M, Top E. Obesity awareness and nutrition behavior of children students in Uşak province, Republic of Turkey. J Gizi dan Pangan 2019;14:1-8. https://doi.org/10.25182/jgp.2019.14.1.1-8

56. Cetinkaya AC, Tayhan A, Özmen D, Uyar F. Beden kitle indeksleri ve beden algılarına göre adölesanların yaşam biçimlerinin incelenmesi. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilim Derg 2017;20:160-169. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/profile/Damla_Sahin_Bueyuek/publication/327308103.pdf. Erişim tarihi 17 Aralık 2020

57. Yıldırım S, Uskun E, Kurnaz M. Bir il merkezinde liselerde eğitim gören öğrencilerin yeme tutumları ve ilişkili faktörler. J Pediatr Res 2017;4:149-155. https://doi.org/10.4274/jpr.97659

58. Popkin BM, Gordon Larsen P. The nutrition transition: worldwide obesity dynamics and their determinants. Int J Obes Relat Metab Disord 2004;28:2-9. https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802804

59. Tanrıverdi D, Savaş E, Gönüllüoğlu N, et al. Lise öğrencilerinin yeme tutumları, yeme davranışları ve benlik saygılarının incelenmesi. Gaziantep Tıp Derg 2011;17:33-39. https://eurjther.com/content/files/sayilar/16/buyuk/81.pdf. Erişim tarihi 19 Aralık 2020

60. Monzani A, Ricotti R, Caputo M, et al. A systematic review of the association of skipping breakfast with weight and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. What should we better ınvestigate in the future? Nutrients 2019;11:387-410. https://doi.org/10.3390/nu11020387

61. Adolphus K, Lawton CL, Champ CL, Dye L. The effects of breakfast and breakfast composition on cognition in children and adolescents: a systematic review. Adv Nutr 2016;7:590-612. https://doi.org/10.3945/an.115.010256

62. Zipp A, Eissing G. Studies on the influence of breakfast on the mental performance of school children and adolescents. J Public Heal 2019;27:103-110. https://doi.org/10.1007/s10389-018-0926-4

63. Aygün Ö, Karayağız Muslu G. Vegetable and fruit consumption behaviours of secondary and high school students. Turkish J Fam Med Prim Care 2017;11:245-255. https://doi.org/10.21763/tjfmpc.359809

64. Erdoğan EG, Akın B. The relationship of body mass indexs in high school students with socio demographic and nutritional characteristics. J Hum Sci 2017;14:1571-1589. Available at: https://j-humansciences.com/ojs/index.php/IJHS/article/view/4475. Accessed December 19, 2020

65. Savaşhan Ç, Sarı O, Aydoğan Ü, Erdal M. İlkokul çağındaki çocuklarda obezite görülme sıklığı ve risk faktörleri. Türk Aile Hek Derg 2015;19:14-21. https://doi.org/10.15511/tahd.15.01014

66. Holubcikova J, Kolarcik P, Madarasova Geckova A, Van Dijk JP, Reijneveld SA. Lack of parental rule-setting on eating is associated with a wide range of adolescent unhealthy eating behaviour both for boys and girls. BMC Public Health 2016;16:359-367. https://doi.org/10.1186/s12889-016-3002-4

67. Agranat Meged AN, Deitcher C, Goldzweig G, Leibenson L, Stein M, Galili-Weisstub E. Childhood obesity and attention deficit/hyperactivity disorder: a newly described comorbidity in obese hospitalized children. Int J Eat Disord 2005;37:357-359. https://doi.org/10.1002/eat.20096

68. Luppino FS, De Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Arch Gen Psychiatry 2010;67:220-229. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.2

69. Ren L, Xu Y, Guo X, et al. Body image as risk factor for emotional and behavioral problems among Chinese adolescents. BMC Public Health 2018;18:1179-1189. https://doi.org/10.1186/s12889-018-6079-0

70. ter Bogt TFM, van Dorsselaer SAFM, Monshouwer K, Verdurmen JEE, Engels RCME, Vollebergh WAM. Body mass ındex and body weight perception as risk factors for ınternalizing and externalizing problem behavior among adolescents. J Adolesc Heal 2006;39:27-34. https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2005.09.007

71. Archero F, Ricotti R, Solito A, et al. Adherence to the mediterranean diet among school children and adolescents living in northern Italy and unhealthy food behaviors associated to overweight. Nutrients 2018;10:1322. https://doi.org/10.3390/nu10091322

72. Yannakoulia M, Brussee SE, Drichoutis AC, et al. Food consumption patterns in mediterranean adolescents: are there differences between overweight and normal-weight adolescents? J Nutr Educ Behav 2012;44:233-239. https://doi.org/10.1016/j.jneb.2010.02.005

73. Oellingrath IM, Svendsen MV, Hestetun I. Eating patterns and mental health problems in early adolescence. A cross-sectional study of 12-13-year-old Norwegian school children. Public Health Nutr 2013;17:2554-2562. https://doi.org/10.1017/S1368980013002747

74. Øverby N, Høigaard R. Diet and behavioral problems at school in Norwegian adolescents. Food Nutr Res 2012;56:e17231. https://doi.org/10.3402/fnr.v56i0.17231

75. Howard AL, Robinson M, Smith GJ, Ambrosini GL, Piek JP, Oddy WH. ADHD is associated with a 'Western' dietary pattern in adolescents. J Atten Disord 2011;15:403-411. https://doi.org/10.1177/1087054710365990

76. San Mauro Martín I, Blumenfeld Olivares JA, Garicano Vilar E, et al. Nutritional and environmental factors in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a cross-sectional study. Nutr Neurosci 2018;21:641-647. https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1331952

77. Rios Hernandez A, Alda JA, Farran Codina A, Ferreira Garcia E, Izquierdo Pulido M. The mediterranean diet and ADHD in children and adolescents. Pediatrics 2017;139:e20162027. https://doi.org/10.1542/peds.2016-2027

78. Nigg JT, Johnstone JM, Musser ED, Long HG, Willoughby M, Shannon J. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and being overweight/obesity: new data and meta-analysis. Clin Psychol Rev 2016;43:67-79. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.11.005

79. Brandley ET, Holton KF. Breakfast positively ımpacts cognitive function in college students with and without ADHD. Am J Heal Promot 2020;34:668-671. https://doi.org/10.1177/0890117120903235

80. Khalid S, Williams CM, Reynolds SA. Is there an association between diet and depression in children and adolescents? A systematic review. Br J Nutr 2016;116:2097-2108. https://doi.org/10.1017/S0007114516004359

81. Kim TH, Choi J young, Lee HH, Park Y. Associations between dietary pattern and depression in Korean adolescent girls. J Pediatr Adolesc Gynecol 2015;28:533-537. https://doi.org/10.1016/j.jpag.2015.04.005

82. Zahedi H, Kelishadi R, Heshmat R, et al. Association between junk food consumption and mental health in a national sample of Iranian children and adolescents: the CASPIAN-IV study. Nutrition 2014;30:1391-1397. https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.04.014

83. Hong SA, Peltzer K. Dietary behaviour, psychological well-being and mental distress among adolescents in Korea. Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2017;11:56-68. https://doi.org/10.1186/s13034-017-0194-z

84. Renzaho AMN, Kumanyika S, Tucker KL. Family functioning, parental psychological distress, child behavioural problems, socio-economic disadvantage and fruit and vegetable consumption among 4-12 year-old Victorians, Australia. Health Promot Int 2011;26:263-275. https://doi.org/10.1093/heapro/daq054

85. Buja A, Grotto G, Brocadello F, Sperotto M, Baldo V. Primary school children and nutrition: lifestyles and behavioral traits associated with a poor to moderate adherence to the Mediterranean diet. A cross-sectional study. Eur J Pediatr 2020;179:827-834. https://doi.org/10.1007/s00431-020-03577-9

86. Farhangi MA, Dehghan P, Jahangiry L. Mental health problems in relation to eating behavior patterns, nutrient intakes and health related quality of life among Iranian female adolescents. PLoS One 2018;13:e0195669. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195669

87. Bou Khalil R, Fares N, Saliba Y, Tamraz J, Richa S. The effect of methylphenidate on appetite and weight. Encephale 2017;43:577-581. https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.01.007

88. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. J Am Med Assoc 2009;302:1765-1773. https://doi.org/10.1001/jama.2009.1549

89. Williamson VG, Dilip A, Dillard JR, Morgan Daniel J, Lee AM, Cardel MI. The influence of socioeconomic status on snacking and weight among adolescents: a scoping review. Nutrients 2020;12:167. https://doi.org/10.3390/nu12010167

Etik kurul onay: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.07.2017 tarih ve 60116787-020/43836 karar sayısı ile yerel etik onayı alınmıştır.

Bu çalışma 28. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi'nde (2018), sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Yazarların makaleye olan katkıları

Ö.B., B.K.B. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. Ö.B., B.K.B., C.E., O.C., B.S. teoriyi geliştirmiş ve yöntem ve gereç bölümünü düzenlemişlerdir. C.E., O.C., B.S. verileri toplamışlardır. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini Ö.B., B.K.B., C.E., O.C., B.S. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü Ö.B. ve B.K.B. tarafından yazılmış, C.E., O.D., B.S. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Araştırma Makalesi *Research Article*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.846610

Meme kanseri trucut iğne biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde yeni moleküler sınıflama, tanı ve hormon reseptörlerinin durumu tutarlı mı?

Are the new molecular classification, diagnosis and status of hormone receptors compatible between core needle biopsy and surgical specimen in breast cancer?

Yeliz Arman Karakaya, Sevda Yılmaz, Hande Karabaş

Gönderilme tarihi:24.12.2020 Kabul tarihi:20.01.2021

Öz

Amaç: Meme kanserinde, trucut iğne biyopsi (TİB) ve rezeksiyon materyalleri arasında, tanısal uyum, histolojik derece, moleküler alt tipleri, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PgR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) düzeylerinin karşılaştırılarak sonuçların literatür eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: 2018 Mayıs-2020 Kasım tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış 64 olguya ait TİB ve aynı hastaların rezeksiyon materyalleri çalışmaya alınmıştır. Tümör tipi, derecesi, moleküler alt tipleri ve immunohistokimyasal olarak ER, PgR, HER2, Ki-67 ve moleküler FISH yöntemi ile HER2 durumuna ait patolojik bilgiler retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: TİB ile rezeksiyon materyallerinin histolojik tipi arasındaki uyum oranı %93,75'tir. ER, PgR, HER2 uyum oranları sırasıyla, %89 (kappa, 0,685, *p*<0,001), %81,8 (kappa, 0,645, *p*<0,001), %95 (kappa=8,68, *p*<0,001)'tir. HER2 uyum oranı, ER ve PgR reseptör uyum oranına göre daha iyidir. Ki-67'ye baktığımızda %79 oranında, orta düzeyde uyum (kappa, 0,447, *p*<0,001) görülmüştür. Derece karşılaştırmasında %79 uyum oranı ile iyi uyum (kappa, 0,637, *p*<0,001) bulunmuştur. Moleküler sınıflama arasında uyum oranı %93 olup, çok iyi uyum (kappa, 0,882, *p*<0,001) bulunmuştur. Lüminal A en fazla görülen tip olup, uyum oranı %97'tür.

Sonuç: Tanısal biyopsi ve rezeksiyon materyalleri arasında yüksek oranda uyum görülmüştür. TİB'lerin tümörün histopatolojik özelliklerinin belirlenmesi, tanı, tedavi ve prognozda önemi olan ER, PgR, HER2, Ki-67 immünhistokimyasal boyamalarının çalışılması için güvenilir materyaller olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca Ki-67, HER2 negatif tümörlerin moleküler subtiplemesinde önemli olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Meme, iğne biyopsi, hormon reseptör, moleküler sınıflama.

Arman Karakaya Y, Yılmaz S, Karabaş H. Meme kanseri trucut iğne biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde yeni moleküler sınıflama, tanı ve hormon reseptörlerinin durumu tutarlı mı? Pam Tıp Derg 2021;14:416-427.

Abstract

Purpose: The aim of this study was to evaluate the the concordance rate of molecular subtypes histological grade, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) levels between the diagnostic biopsy and resection materials in breast cancer, in the light of the literature.

Materials and methods: Trucut needle biopsy (TNB) and resection materials of 64 cases, diagnosed at Department of Pamukkale University Medical Faculty Pathology, between 2018 May and 2020 November were included in this study. Tumor type, degree and pathological information on ER, PgR, HER2, Ki-67, immunohistochemically and HER2 status by molecular FISH method were analyzed retrospectively.

Results: : Concordance rate between resection specimens and trucut needle biopsy is 93.75%. The concordance rates for ER, PgR, HER are 89% (kappa, 0.685, *p*<0.001), 81.8% (kappa, 0.645, *p*<0.001), 95% (kappa=8.68, *p*<0.001), respectively. HER2 concordance rates is better than ER and PgR receptor concordance rates. In Ki-67, a moderate agreement (kappa, 0.447, *p*<0.001) was observed at a rate of 79%. A good agreement 79% (kappa, 0.637, *p*<0.001) was found in the grade comparison. Concordance rate between molecular classification was 93% and very good agreement (kappa, 0.882, *p*<0.001) was found. Luminal A is the most common type and the concordance rate is 97%.

Conclusion: A high agreement was observed between diagnostic biopsy and resection materials. It was concluded that TIBs are reliable materials for determining the histopathological characteristics of the tumor, and

Yeliz Arman Karakaya, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: yelizkarakaya20@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-6669-9972) (Sorumlu Yazar)

Sevda Yılmaz, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: syilmaz_md@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-1309-0805)

Hande Karabaş, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: handekarabas95@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-3064-3499)

studying the immunohistochemical staining of ER, PgR, HER2, Ki-67, which are important in diagnosis, treatment and prognosis. In addition, Ki-67 has been found to be important in molecular subtyping of HER2 negative tumors.

Key words: Breast, needle biopsy, hormone receptor, molecular classification.

Arman Karakaya Y, Yilmaz S, Karabas H. Are the new molecular classification, diagnosis and status of hormone receptors compatible between core needle biopsy and surgical specimen in breast cancer? Pam Med J 2021;14:416-427.

Giriş

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir ve gelişmekte olan ülkelerde kadınların kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir [1]. Meme kanserinden, dünyada 2018'de 2.088.849 (%11,6) yeni vaka ve 626.679 (%6,6) ölüm meydana gelmiştir [2]. Türkiye'de 2018'de bildirilen 22.345 yeni olgu sayısı ile kadınlardaki kanser vakalarının %24'ünü ve açık ara en fazla ortaya çıkan kanser türünü oluşturmaktadır. Meme kanseri vakalarının dünya genelinde 2050 yılına kadar yıllık 3,2 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir [3]. Önemli bir kanser nedeni olmaya devam etmesine rağmen morbidite ve mortalite büyük ölçüde erken teşhis ve daha etkili tedavi nedeniyle azalmıştır [4].

2015 Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) kılavuzu hormon reseptör (HR) ve human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) durumunun ilk olarak trucut iğne biyopsisi (TİB) ile test edilmesini önerir; bu, daha ileri sistemik tedaviye rehberlik etmek için kullanılabilir [5]. TİB hem palpe edilebilen, hem de palpe edilemeyen meme lezyonları için önemli bir tanı aracı olmuş ve doku örneklemesi için tercih edilen bir yöntem olarak kabul edilmiştir [6, 7]. Ayrıca TİB, eksizyon biyopsisine göre daha az invazivdir ve özellikle patolojik bilgi sağlamak için ince iğne aspirasyon biyopsi sitolojisine (İİAS) kıyasla genellikle daha güvenilirdir. Bir meme lezyonunun doğru preoperatif tanısı, gecikmeden ve minimum biyopsi ile kesin bir tanıya ulaşmak için optimal bir tedavi algoritması tasarlamak için gerekli kabul edilmiştir [8]. Meme kanseri teşhisinde ilk prosedür olarak TİB, HR, HER2 ve Ki-67 durumu gibi tümör biyobelirteçlerini test etmek için yaygın olarak kullanılır ve önerilir. TİB'nin meme kanseri tanısı için doğruluğu %95'ten fazladır [1].

Meme kanseri, dört moleküler alt tipte sınıflandırılan heterojen bir hastalıktır: Luminal A, luminal B, HER2 aşırı ekspresse pozitif ve üçlü negatif. Östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PgR), HER2 ve Ki-67 için immünohistokimya, moleküler alt tip sınıflandırmalarını tanımlamak için kullanılır [9]. Meme kanseri alt tipini tespit etmek, hastalığın prognozu yanı sıra tedaviyi belirlemek için de önemlidir. Bu nedenle, rutin histopatolojik analiz için meme kanseri alt tipinin belirlenmesi gereklidir [10]. HER2 aşırı ekspresse ve üçlü negatif alt tipleri kötü prognoza sahipken, luminal A ve B alt tipleri daha iyi prognoza sahiptir [11].

Meme kanseri tanısı almış olgularda, TİB ve rezeksiyon materyalleri arasında histopatolojik özelliklerin tanısal uyumunun ve histolojik derece, tümör moleküler alt tipleri, ER, PR ve HER2 düzeylerinin karşılaştırılarak sonuçların literatür eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Olgular

2018 Mayıs-2020 Kasım tarihleri arasında YAK tarafından raporlanmış 64 adet TİB ve aynı hastalara ait rezeksiyon materyalleri çalışmaya alınmıştır. Hastalara ait yaş, cinsiyet gibi klinik bilgiler, TİB ve rezeksiyon materyallerinde tümör tipi, tümör çapı, odak sayısı, grade, lenfovasküler invazyon, meme başı invazyonu, aksiller metastaz, tedavi durumu ve immunohistokimyasal olarak ER, PgR, HER2, Ki-67, moleküler FISH yöntemi ile HER2 durumuna ait patolojik bilgiler retrospektif olarak hastane sisteminden taranarak bulunmuştur.

Bu çalışmanın etik kurulu, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19.10.2020 tarih ve 63657 sayılı toplantıda kabul edilmiştir.

Histopatolojik değerlendirme

Histopatolojik değerlendirmeler Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) meme tümörlerinin [12]

histolojik sınıflandırmasına ve Rosen'in Meme Patolojisine dayanmaktadır [13]. Tüm meme tümörlerinin biyopsi ve rezeksiyon örneğinde histolojik/nükleer derece ve mitoz oranı, Modifiye Bloom Richardson derecelendirme sistemine göre belirlendi. Histolojik derece; skor 1 (>%75 tümör alanındaki glandular/tubular yapılar), skor 2 (%10-%75 tümör alanındaki glandular/tubular yapılar), Skor 3 (<%10 tümör alanındaki glandular/tubular yapılar), nükleer atipi; (düşük dereceli atipi için 1; orta derece atipi için 2; yüksek dereceli atipi için 3), mitoz oranı; 10 büyük büyütme alanı başına mitotik sayım puanları (40 objektif lens, Nickon Eclips E200 mikroskobunda) (0–7 mitoz için 1; 7–14 mitoz için 2; >15 mitoz için 3) olarak skorlandı. Histolojik derece, nükleer atipi ve mitotik sayım skorlarının toplamı sırasıyla 3-4-5 olduğunda 1 ve 6-7 olduğunda 2, 8-9-10 olduğunda 3 olarak skorlanmıştır [12, 13].

ER, PgR, HR, HER2, Ki-67 yöntem ve değerlendirmesi

Tüm TİB ve rezeksiyon materyallerinde, Pamukkale Üniversite Hastanesi Patoloji Bölümü'nde hematoksilen-eozin (H&E) ve ER, PgR, HER2 ile Ki-67 için immünohistokimyasal boyama yapıldı. Tüm TİB ve rezeksiyon materyallerinden sonra, örnekler %10 formalin içinde sabitlendi, parafine gömüldü, 4 mikron kalınlığında kesitler alındı ve lamlar üzerine yerleştirildi. Kesilen 4 mikronluk kesitler üzerinde immünohistokimya uygulandı. Doku deparafinizasyonundan sonra, ER (SP1 Rabbit monoclonal, Ventana, USA), PgR (1E-2, Rabbit monoclonal ventana, USA), HER2 (SP3 Rabbit monuclonal, Cell, Marque, USA), Ki-67 (30-9, Rabbit monoklonal Ventana, ABD) antikoru uygulandı. iView DAP Detection kit (Ventana Medical System) daha sonra sekonder antikor olarak kullanıldı. Pozitif ve negatif kontroller uygulandı. %1'in üzerindeki nükleer immünekspresyon, ER ve PgR durumu için pozitif kabul edildi. ER ve PgR pozitif tümör hücrelerinin sayısını aşağıdaki kriterlere göre de değerlendirdik:0; 0-<%1, 1; %1-10 ve 2; >%10 [8]. ER ve PgR'den ikisinin ya da birinin pozitifliği (>%1) HR pozitif, ER ve PgR negatifliği (<%1) HR negatif olarak kabul edildi. HER2 pozitifliği, American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO-CAP) skorlama sistemi [14] ile sadece membranöz boyama değerlendirildi. HER2 protein ekspresyonunun yoğunluğu, boyama yüzdesi yarı kantitatif olarak değerlendirildi ve 0 ile 3+ arasında derecelendirildi. 0 ve 1+ skorları negatif, %10'dan fazlası 2+ ve 3+ pozitif olarak kategorize edildi. 2+ olan grupta HER2 ekspresyon durumunu doğrulamak için Leica HER2 FISH testi yapıldı. Ki-67 için invaziv tümör hücrelerinde manuel olarak hotspot alandaki boyanma yüzdesi verildi. Ki-67 için cut-off değeri %20 olarak alındı.

Moleküler alt tip sınıflaması

Meme kanseri heterojen bir hastalıktır; bu nedenle, moleküler alt tipler genetik testlere ve/veya immünohistokimyasal analizlere dayalı olarak oluşturulmuştur. Moleküler alt tipler, ER/PgR/HER2 onkojen ekspresyonunun ve Ki-67 indeksinin varlığına dayanmaktadır. En son 2013 yılında St. Gallen konsensüsü ile güncellenen beş alt tip belirlenmiştir:

•Luminal A (ER pozitif, PgR>%20, HER2 negatif ve Ki-67 indeks<%20),

•Luminal B/HER2 negatif (ER pozitif, PgR <%20, HER2 negatif ve Ki-67 indeksi>%20),

•Luminal B/HER2 pozitif (ER pozitif, herhangi bir PgR, HER2 pozitif ve herhangi bir Ki-67 indeksi),

•HER2 aşırı eksprese (ER negatif, PgR negatif, HER2 pozitif ve herhangi bir Ki-67 indeksi)

• Üçlü negatif (bazal benzeri) (ER negatif, PgR negatif, HER2 negatif ve herhangi bir Ki-67 indeksi) [15].

İstatiksel analiz

Rezeksiyon materyalleri ile TİB arasında, moleküler alt tipler ve hormon reseptörleri yüzde ve kappa (K) değeri hesaplandı. K değerleri <0,20, çok az uyum ile korele, 0,21-0,40 az uyum, 0,41-0,60 orta düzeyde uyum, 0.61-0,80 iyi uyum ve 0,81-1,00 çok iyi uyum olarak değerlendirildi [8]. *P*-değerleri, Ki-kare testi veya Fisher exact test kullanılarak hesaplandı ve $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler IBM SPSS 20 Statistics kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Olguların 63 (%98,4)'ü kadın, 1 (%1,6)'sı erkektir. Yaş ortalaması 55±13,07'dir. 23 (%35,9)'u sağ meme, 41 (%64,1)'i sol meme

yerleşimlidir. TİB sonrası 64 olgunun 10 (%15,6)'una eksizyonel biyopsi, 54 (%84,4)'üne modifiye radikal mastektomi cerrahisi uygulanmıştır. 55 (%85,9)'i bir odakta görülürken, 8 (%12,5)'i 2 odakta, 1 (%1,6)'i 7 odakta görüldü. 13 (%20,3)'ünde aksiller lenf nodu metastazı görülürken, 52 (%79,7)'sinde görülmedi. 5 (%7,8)'inde T7, T12 vertebra, vokal kord, kosta, tiroid ve mideye uzak metastaz vardır. 6 (%9,4) olguda meme başı invazyonu görülürken, 58 (%90,6) olguda görülmedi. 9 (%14,1) olguda lenfovasküler invazyon olmasına rağmen, 55 (%85,9) olguda yoktur. 14 (%21,9)'u neoadjuvan tedavi almış olup, 50 (%78,1)'i almamıştır. 26 (%40,6)'sına sadece cerrahi tedavi, 25 (%39,1)'ine cerrahi ve kemoterapi, 13 (%20,3)'üne cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulanmıştır. Hasta tümör özellikleri ve patolojik sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Olguların klinikopatolojik özellikleri

Tümör ve hasta özellikleri		**Sayı (%)**
Yaş (Median)	55 (34-93)	
	≤50	25 (39,1)
	>50	39 (60,9)
Tümör boyutu (Median)	2 cm (0,1-17)	
	≤2 cm	28 (43,8)
	>2 cm	36 (56,2)
Cerrahi tipi		
Meme koruyucu cerrahi		10 (15,6)
Mastektomi		54 (84,4)
Patolojik tip (rezeksiyon)		
Invasiv karsinoma, spesifik olmayan tip (invaziv duktal karsinoma)		51 (79,7)
Invasive lobular carcinoma		4 (6,2)
İnvaziv tübüler karsinom		3 (4,7)
Mikst karsinom		4 (6,2)
Mikroinvaziv karsinom		1 (1,6)
İnvaziv mikropapiller karsinom		1 (1,6)
Histolojik grade (Nottingham histolojik grade) (rezeksiyon)		
Grade 1		11 (17,5)
Grade 2		29 (46)
Grade 3		23 (36,5)
Patolojik T kategorisi (rezeksiyon)		
pT1		35 (54,7)
pT2		22 (34,4)
pT3		3 (4,7)
pT4		4 (6,3)
Patolojik N kategorisi(rezeksiyon)		
pN0		52 (81,3)
pN1		8 (12,5)
pN2		2 (3,1)
pN3		2 (3,1)

Rezeksiyon materyali ile trucut biyopsiler arasındaki tanı uyumu

TİB'de tip belirtilmeyen, invaziv karsinom tanısı konulan 14 olgunun 9'una rezeksiyon materyalinde invaziv karsinom, NOS (invaziv duktal karsinom), 1'ine lobüler karsinom, 1'ine mikst karsinom, 1'ine medüller özellik gösteren invaziv karsinom tanısı konmuştur. TİB'de invaziv karsinom, NOS (invaziv duktal karsinom) tanısı konulan 45 olgudan 41'ine rezeksiyon materyalinde invaziv karsinom, NOS (invaziv duktal karsinom), 3'üne mikst karsinom, 1'ine invaziv mikropapiller karsinom tanısı konmuştur. İnvaziv lobüler karsinom tanısı konulan 3 olguya, rezeksiyon materyalinde de invaziv lobüler karsinom tanısı ile tam uyum

görülmüştür. TİB'de invaziv tübüler karsinom tanısı konulan 1 olguya rezeksiyonda da invaziv tübüler karsinom tanısı ile tam uyum görülmüştür. TİB tanı verilebilen lezyonlar ile rezeksiyon materyallerin histolojik tipi arasındaki uyuma baktığımızda, uyum oranı %93,75'tir. Ayrıca trucut biyopside duktal karsinoma insitu tanısı konulan bir olgu rezeksiyon materyalinde mikroinvaziv karsinom tanısı almış, ancak bu olguya invazyon alanı kısıtlı olduğu için grade verilememiştir.

Rezeksiyon materyali ile trucut biyopsiler arasındaki ER, PgR, HR, HER2 ve Ki67 uyumu

Rezeksiyon materyalinde ER reseptörü 14 (%21,9)'ünde <%1, 50 (%78,1)'sinde ≥%10'dur. Biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde ER boyanma yüzdesi bakımından bire bir uyum olan 57 olgu belirlendi. Uyum oranı %89'dur. Trucut biyopside ER 4 olguda %1-10 arasında bulunurken, rezeksiyon materyalinde 2'si <%1, 2'si ≥%10 tespit edilmiştir. TİB'de ≥%10 3 olgu, rezeksiyonda <%1 bulunmuştur (Tablo 2). Meme rezeksiyon ile TİB arasındaki ER için iyi uyum (kappa, 0,685, *p*<0,001) bulunmuştur.

Rezeksiyon materyalinde PgR reseptörü 15 (%23,4)'inde <%1, 9 (%14,1)'unda %1-10 arasında ve 40 (%62,5)'ında ≥%10'dur. Biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde PgR boyanma yüzdesi bakımından bire bir uyum olan 52 olgu belirlendi. Uyum oranı %81'dir. TİB'de PgR, 6 olguda <%1 iken, rezeksiyon materyalinde %1-10 arasında, 2'sinde ≥%10'dur. TİB'de PgR, 2 olguda %1-10 arasında iken, rezeksiyon materyalinde <%1'dir. TİB'de 2 olguda ≥%10 iken, rezeksiyon materyalinde <%1 tespit edilmiştir (Tablo 3). PgR için, iyi uyum (kappa, 0,645, *p*<0,001) vardır.

Biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde HR boyanma yüzdesi bakımından bire bir uyum olan 59 olgu belirlendi. Uyum oranı %92'dir. Trucut biyopside ve rezeksiyon materyalinde HR negatifliğinde tam uyum görülmüştür, Trucut biyopside 5 olguda HR pozitif iken, bu olgular rezeksiyon materyalinde negatif bulunmuştur. Rezeksiyon materyalinin 14 (%21,9)'ünde HR'leri negatif, 50 (%78,1)'inde HR'leri pozitiftir (Tablo 4). HR uyumu karşılaştırıldığında uyum oranı iyidir (kappa, 0,734, *p*<0,001).

Meme rezeksiyon materyallerinde 50 (%78,1)'si skor 0-1, 2 (%3,1)'si skor 2, 12 (%18,8)'si skor 3'tür (Tablo 5). Skor 2 olan 2 rezeksiyon materyeline FİSH yöntemi ile HER2 uygulanmış olup, amplifikasyon görülmüştür. TİB materyallerinden 3'ünde skor 2 izlenmiş olup, FİSH yöntemi ile HER2 uygulanmış ve 2'sinde amplifikasyon görülmüş, 1'inde görülmemiştir. Amplifikasyon görülen 2 olgunun 1'inde rezeksiyon materyali immünohistokimyasal olarak HER2 negatif, diğerinde skor 2'dir. Amplifikasyon görülmeyen trucut biyopsinin rezeksiyon materyalinde, HER2 immünekspresyonu skor 0'dir. Meme rezeksiyon ile TİB'ler arasındaki HER2 için uyum oranı %95'dir. Uyum çok iyi olup, kappa, 0,868, *p*<0,001'dir. HER2 uyum oranı HR, ER ve PgR reseptör uyum oranına göre daha iyidir.

Biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde Ki-67 boyanma yüzdesi bakımından bire bir uyum olan 51 olgu belirlendi. Uyum oranı %79'dur. TİB'de 6 olgu <%20 bulunurken, rezeksiyon materyalinde bu olgular ≥%20'dir. TİB'de 7 olgu ≥%20 iken, rezeksiyon materyalinde bu olgular <%20'dir. Rezeksiyon materyallerinde 48 (%75)'inde Ki-67 ≥%20, 16 (%25)'inde Ki-67<%20'dir (Tablo 6). Meme rezeksiyon ile TİB'ler arasındaki Ki-67 oranına baktığımızda

Tablo 2. Rezeksiyon materyali ile trucut biyopsiler arasındaki ER durumu

			Rezeksiyon materyali ER durumu		
			<%1	≥%10	Toplam
Trucut materyali ER durumu	<%1	Sayı	9	0	9
		%	%100,0	%0,0	%100,0
	%1-10	Sayı	2	2	4
		%	%50,0	%50,0	%100,0
	≥%10	Sayı	3	48	51
		%	%5,9	%94,1	%100,0
Toplam		Sayı	14	50	64
		%	%21,9	%78,1	%100,0

Tablo 3. Rezeksiyon materyali ile trucut biyopsiler arasındaki PR durumu

			Rezeksiyon materyali PR durumu			
			<%1	%1-10	≥%10	Toplam
Trucut materyali PR durumu	<%1	Sayı	11	6	2	19
		%	%57,9	%31,6	%10,5	%100,0
	%1-10	Sayı	2	3	0	5
		%	%40,0	%60,0	%0,0	%100,0
	≥%10	Sayı	2	0	38	40
		%	%5,0	%0,0	%95,0	%100,0
Toplam		Sayı	15	9	40	64
		%	%23,4	%14,1	%62,5	%100,0

Tablo 4. Rezeksiyon materyali ile trucut biyopsiler arasındaki hormon reseptör durumu karşılaştırması

			Rezeksiyon materyali hormon reseptör durumu		
			Negatif	Pozitif	Toplam
Trucut materyali hormon reseptör durumu	Negatif	Sayı	9	0	9
		%	%100,0	%0,0	%100,0
	Pozitif	Sayı	5	50	55
		%	%9,1	%90,9	%100,0
Toplam		Sayı	14	50	64
		%	%21,9	%78,1	%100,0

Tablo 5. Rezeksiyon materyali ile trucut biyopsiler arasındaki HER2 skoru karşılaştırması

			Rezeksiyon materyallerinde HER2 skoru			
			Skor 0-1	Skor 2	Skor 3	Toplam
Trucut biyopsi materyallerinde HER2 skoru	Skor 0-1	Sayı	49	1	0	50
		%	%98,0	%2,0	%0,0	%100,0
	Skor 2	Sayı	1	1	1	3
		%	%33,4	%33,3	%33,3	%100,0
	Skor 3	Sayı	0	0	11	11
		%	%0,0	%0,0	%100,0	%100,0
Toplam		Sayı	50	2	12	64
		%	%78,1	%3,1	1%8,8	%100,0

Tablo 6. Rezeksiyon materyali ile trucut biyopsiler arasındaki Ki-67 oranı karşılaştırması

			Rezeksiyon materyali Ki-67		
			<%20	≥%20	Toplam
Trucut biyopsi Ki-67	<%20	Sayı	9	6	15
		%	%60,0	%40,0	%100,0
	≥%20	Sayı	7	42	49
		%	%14,3	%85,7	%100,0
Toplam		Sayı	16	48	64
		%	%25,0	%75,0	%100,0

orta düzeyde uyum (kappa, 0,447, *p*<0,001) görülmüştür.

Rezeksiyon materyali ile trucut biyopsiler arasındaki tümör derece karşılaştırması

Rezeksiyon materyallerinde 10 (%15,9)'u derece 1, 40 (%63,5)'ı derece 2, 13 (%20 ,6)'ü derece 3 'tür. Trucut biyopside derece 1 grubundaki 9 olgu, rezeksiyon materyalinde derece 2 grupta bulunmuştur. Trucut biyopside derece 2 gruptaki 4 olgudan 2'si rezeksiyon materyalinde derece 1 grupta, 2'si derece 2 gruptadır. Derece 3 grupta 13 olgu olup biyopsi ve rezeksiyon materyalinde tam uyum vardır (Tablo 7). Meme rezeksiyon ile TİB'ler arasındaki derece karşılaştırmasında uyum oranı %79 olup, iyi uyum (kappa, 0,637, *p*<0,001) bulunmuştur.

Tablo 7. Rezeksiyon materyali ile trucut biyopsiler arasında derece karşılaştırması

			Rezeksiyon materyali derece			
			derece 1	derece 2	derece 3	Toplam
Trucut biyopsi derece	derece 1	Sayı	8	9	0	17
		%	%47,1	%52,9	%0,0	%100,0
	derece 2	Sayı	2	31	2	35
		%	%5,7	%88,6	%5,7	%100,0
	derece 3	Sayı	0	0	11	11
		%	%0,0	%0,0	%100,0	%100,0
Toplam		Sayı	10	40	13	63
		%	%15,9	%63,5	%20,6	%100,0

Rezeksiyon materyali ile trucut biyopsiler arasındaki moleküler subtiplerin uyumu

Rezeksiyon materyallerinde 42 (%65,6)'si lüminal A, 10 (%15,6)'u lüminal B, 4 (%6,3)'ü HER2 aşırı eksprese, 8 (%12,5)'i üçlü negatiftir. Trucut biyopside lüminal A grubundaki 1 olgu, rezeksiyon materyalinde triple negatif grupta bulunmuştur. Trucut biyopside lüminal B gruptaki 3 olgudan 2'si rezeksiyon materyalinde lüminal A grupta, 1'i HER2 aşırı eksprese gruptadır. HER2 aşırı eksprese grupta 3 olgu, üçlü negatif grupta 7 olgu mevcut olup, tam uyum vardır (Tablo 8). Meme rezeksiyon ile trucut biyopsiler arasındaki moleküler sınıflama arasında uyum oranı %93 olup, çok iyi uyum (kappa, 0,882, *p*<0,001) bulunmuştur. Lüminal A en fazla görülen tip olup, uyum oranı %97'tür. Uyum oranı lüminal B'de %76, HER2 aşırı eksprese grupta %100, üçlü negatif grupta %100'dür. Luminal B, luminal B/HER2 negatif ve luminal B/HER2 pozitif olarak alt gruplara ayrıldığında, uyum oranı %76,9 olup, rezeksiyon materyalinde 8 olgu lüminal B/HER2 pozitif, 2 olgu lüminal B/HER2 negatif gruptadır. TİB ile rezeksiyon materyali arasında 3 olgudaki uyumsuzluğun nedeni, 2 olguda Ki-67 oranındaki farklılık, 1 olguda HR'lerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır.

Tablo 8. Rezeksiyon materyali ile trucut biyopsiler arasında moleküler sınıflama karşılaştırması

			Rezeksiyon materyali moleküler sınıflama				
			Lüminal A	Lüminal B	Her2 aşırı ekspresse	Triple negatif	Toplam
Trucut materyali moleküler sınıflama	Lüminal A	Sayı	40	0	0	1	41
		%	%97,6	%0,0	%0,0	%2,4	%100,0
	Lüminal B	Sayı	2	10	1	0	13
		%	%15,4	%76,9	%7,7	%0,0	%100,0
	Her2 aşırı ekspresse	Sayı	0	0	3	0	3
		%	%0,0	%0,0	%100,0	%0,0	%100,0
	Triple negatif	Sayı	0	0	0	7	7
		%	%0,0	%0,0	%0,0	%100,0	%100,0
Toplam		Sayı	42	10	4	8	64
		%	%65,6	%15,6	%6,3	%12,5	%100,0

Rezeksiyon materyalinde moleküler sınıflama ile tümör derece karşılaştırması

Rezeksiyon materyallerinde tümör derecesi ile moleküler sınıflama karşılaştırıldığında lüminal A (30 olgu, %73,2) ve lüminal B (7 olgu, %58,3) gruplarında 37 olguda derece 2, HER2 aşırı ekspresse (2 olgu, %66,7) ve üçlü negatif (5 olgu, %71,4) gruplarda 7 olguda derece 3 mevcuttur. HER2 aşırı eksprese ve üçlü negatif gruplarda derece 3 oranı, lüminal A ve lüminal B'ye göre daha fazla bulunmuştur (p=0,003) (Tablo 9).

Ayrıca TİB ve rezeksiyon materyali ER, PgR, HR, HER2, Ki-67, derece, yeni moleküler sınıflama ile tümör boyutu, odak sayısı, lokalizasyon, meme başı invazyonu, lenfovasküler invazyon, aksiller lenf nodu metastazı, uzak metastaz arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Rezeksiyon materyalinde HER2 skor 2 olan 2 (%100) olguda tümör çapı ≥5 cm iken, skor 0-1 olan 45 (%90) olguda <5 cm'dir. Skoru düşük olan olguların tümör çapı daha düşüktür (p<0,001). HER2 skor 2 grupta (2 olgu, %100) lenfovasküler invazyon, skor 0-1 gruba (7 olgu, %14) göre daha fazla görülmüştür (p=0,001).

TİB materyallerinde, meme başı invazyonu lüminal B ve üçlü negatif grupta görülmemiş olup, lüminal A'da 4 (%9,8) olguda, HER2 aşırı eksprese grupta 2 (%66,7) olguda görülmüştür. Meme başı invazyonu HER2 aşırı eksprese grupta, lüminal A'ya göre daha fazla orandadır (p=0,003). Rezeksiyon materyali moleküler sınıflamasına göre meme başı invazyonu, HER2 aşırı eksprese grupta (2 olgu, %50), diğer gruplara göre daha fazla görülmüştür (p=0,027).

ER, PgR, HR, Ki-67 ile tümör boyutu, odak sayısı, lokalizasyon, meme başı invazyonu, lenfovasküler invazyon, aksiller lenf nodu metastazı, uzak metastaz arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (p<0,001).

Tablo 9. Rezeksiyon materyali ile trucut biyopsiler arasında moleküler sınıflama ile tümör derece karşılaştırması

			Rezeksiyon materyali tümör derece			
			derece 1	derece 2	derece 3	Toplam
Tümör moleküler sınıflama	Lüminal A	Sayı	8	30	3	41
		%	%19,5	%73,2	%7,3	%100,0
	Lüminal B	Sayı	2	7	3	12
		%	%16,7	%58,3	%25,0	%100,0
	Her 2 aşırı eksprese	Sayı	0	1	2	3
		%	%0,0	%33,3	%66,7	%100,0
	Üçlü negatif	Sayı	0	2	5	7
		%	%0,0	%28,6	%71,4	%100,0
Toplam		Sayı	10	40	13	63
		%	%15,9	%63,5	%20,6	%100,0

Tartışma

Meme kanserinde neoadjuvan tedavi, tümör yükünü azaltarak meme koruyucu cerrahiyi kolaylaştırır ve aksillayı korumayı sağlayabilir. Ameliyat öncesi sistemik tedaviye yanıtı belirler [9]. Özellikle, neoadjuvan sistemik tedavi yöntemleri TİB'deki ER, PgR, HER2 ve Ki-67 durumuna göre belirlenen moleküler alt türe göre karar verilir. Bunlar ayrıca meme kanseri hastalarının prognozlarını tahmin etmek için kullanılır [9]. Bu nedenle dokuda tümör tanı ve tiplendirmesini yapmak önemli rol oynamaktadır [16]. Histopatolojik tanı için güvenilir bir yöntemdir ve immünohistokimya tayini yapmak için yeterli materyal sağladığı için İİAB'sine göre avantaj sağlar [17, 18]. Bununla birlikte, TİB'deki daha küçük örnek boyutu, heterojen bir tümör üzerinde örnekleme hatası, ezilme veya kenar artefaktları nedeniyle TİB'sinin eksizyonel biyopsiden daha az güvenilir olabileceği endişesi olabilir. TİB'den elde edilen ER, PgR ve HER2 gibi belirteçlerin ekspresyonu terapötik planlamaya rehberlik edeceğinden bazı durumlarda (örneğin neoadjuvan kemoterapide), daha önce mevcut olan tek veridir [4].

Meme karsinoması tanısı için TİB doğruluğu kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve TİB ile rezeksiyon materyali arasında %96-%100 arasında özgüllük oranıyla iyi uyum (%96-%100) bulunmuştur [19, 20]. TİB ile elde edilen lezyonun histolojik tipi, eksizyon materyali ile 87/105 (%83) oranında uyumlu olduğu bildirilmiştir [21]. Bizim çalışmamızda TİB ile rezeksiyon materyalleri arasında lezyonların histolojik tipi arasındaki uyuma baktığımızda uyum oranı %93,75 bulunmuştur. İnvaziv duktal karsinom olarak da bilinen özel tip olmayan invaziv meme karsinomu (NST), meme kanserinin en yaygın histolojik tipi olup, invaziv meme kanserlerinin %70 ile %85'ini oluşturmaktadır [22]. Bizim çalışmamızda hastaların %79,4'ü literatür verileri ile uyumlu olarak özel tip olmayan invaziv meme karsinomu tanısı almıştır.

Tümör derecesi invaziv meme kanserlerinde prognostik açıdan önem taşımakta olup, tümör derecesi yükseldikçe diferansiyasyon azalmakta ve nüksler artmaktadır [23]. Bizim çalışmamızda, tümör derecelerine baktığımızda 40 (%63,5) olguda derece 2 öne çıkmakta olup, derece 1'in olarak tanı verilen 10 (%15,9) olgu ile daha az olduğu görülmüştür. HER2 aşırı eksprese ve üçlü negatif gruplarda derece 3 oranı, lüminal A ve lüminal B'ye göre daha fazla bulunmuştur.

ER, PgR, HER2 ve Ki-67 meme kanserinde en önemli prognostik ve prediktif immünohistokimyasal belirteçlerdir [24]. Bu reseptörlerin sonuçları, doku işleme, soğuk iskemi süresi, fiksasyonun yeterliliği ve İHK test tekniği gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. TİB'lerde soğuk iskemi süresinin nerdeyse sıfır olduğu ve boyutu küçük olduğu için daha iyi fikse olduğu düşünülür [25]. Genel olarak, literatürde TİB ve rezeksiyon materyali arasındaki uyum oranının

ER için PgR'den daha yüksek olduğunu öne sürülmektedir. Meme rezeksiyon ile TİB'ler arasında uyum oranı ER için %61'den %99'a, PgR için %61'den %91'e kadar değişen oranlarda görülmüştür [26]. Arnedos ve ark.'nın [4] 336 olguluk serisinde, ER için %98,4 duyarlılık ve %97,5 özgüllük ile iyi bir korelasyon (%98,2) bulmuşlardır. PgR için, TİB ve rezeksiyon materyali arasındaki korelasyon %85'tir. PgR'deki uyumsuzluğun nedenine baktığımızda, PgR'nin tümör içinde daha heterojen dağılma eğiliminde olduğu düşünülmektedir [4]. Bizim olgularımızda da ER'de uyum oranı %89, PgR'de uyum oranı %81'dir. Rezeksiyon materyali ile karşılaştırıldığında TİB'de yüksek puanlama eğilimi de tarif edilmiştir. Bu bulgu, trucut biyopsi örneklerinde cerrahi örneğe kıyasla daha iyi fikse olmasına bağlanmıştır. ER'de 7 olguda, PgR'de 12 olguda uyumsuzluk görülmüştür. ER için, TİB'de pozitif olan 5 olgu, rezeksiyon materyalinde negatif olarak değerlendirilmiştir. ER %1-10 arasında olan 2 olgu rezeksiyon materyalinde >%10'dur. TİB'de negatif olup rezeksiyon materyalinde pozitif olan olgu yoktur. Bu da TİB'de daha iyi fiksasyona bağlı, daha yüksek skorlama eğilimini desteklemektedir. Ancak bu durum PgR'de geçerli değildir. PgR'de ise TİB'de pozitif 4 olgu, rezeksiyonda negatif bulunmuş olup, TİB'de negatif 8 olgu rezeksiyonda pozitif bulunmuştur. Bu durum da PgR'nin heterojen dağılımını destekler niteliktedir. Meme kanserleri genomik ve transkriptomik olarak heterojen tümörlerdir [27]. Greer ve ark.'nın [28] çalışmasında, tümör heterojenitesinin daha büyük boyutlu tümörlerde (ortalama boyut 4,5 cm) ve multifokal veya multisentrik hastalığı olan hastalarda daha yaygın olduğunu bulmuşlardır.

HER2 pozitif meme kanseri hastalarının TİB ile belirlenmesi önemlidir [9]. Aşırı HER2 ekspresyonu olan hastalar, kemoterapi ile kombine edildiğinde hastalıksız sağkalımı ve genel sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilen anti-HER2 tedavisinden faydalanabilir [28]. HER2 tayini için, sonuçların iyi bir uyum oranı gösterdiği görülmüştür [4]. Önceki çalışmalarda meme rezeksiyon ile TİB'ler arasında HER2 için %64'den %96'ya kadar değişen uyum oranı görülmüştür [26]. Bizim çalışmamızda da meme rezeksiyon ile TİB'ler arasındaki HER2 için uyum oranı %95'dir. Uyum çok iyi olup, kappa, 0,868, p<0,001'dir. HER2 uyum oranı HR, ER ve PgR reseptör uyum oranına göre daha iyidir. TİB ve rezeksiyon materyali arasında HER2 ile 3 olguda uyumsuzluk görülmüştür. TİB'de skor 0 olan olgu rezeksiyon materyalinde skor 2 (FİSH+), skor 2 olan 2 olgudan 1'i rezeksiyonda skor 1 (FİSH+), 1'i de skor 3 (FİSH-) bulunmuştur.

Ki-67, kanserde yaygın olarak kullanılan bir hücre proliferasyon belirtecidir ve bir meta-analiz, yüksek Ki-67 ekspresyonunun hastaların sonucunu olumsuz yönde etkilediğini göstermiştir. Ayrıca ER-pozitif, nod-negatif meme kanserlerini hasta tedavisine rehberlik etme potansiyeli olan prognostik alt gruplara ayırmak için de kullanılır [29]. Meattini va ark.'nın [29] çalışmasında TİB ile meme rezeksiyon materyali arasında ile arasındaki %88,1'lik bir uyum oranı görülmüştür (k, 0,68). Bizim çalışmamızda uyum oranı %79 (kappa, 0,447, p<0,001) görülmüştür. 13 olguda uyumsuzluk görülmüş olup, TİB'de 6 olgu <%20 bulunurken, rezeksiyon materyalinde bu olgular ≥%20'dir. TİB'de 7 olgu ≥%20 iken, rezeksiyon materyalinde bu olgular <%20'dir. Bu Ki-67 ekspresyon farkının olası bir açıklaması, tümör heterojenitesi ile ilgili olabilir.

Moleküler alt tiplemede en sık olarak luminal A'nın gözlendiği bildirilmektedir. HER2 aşırı eksprese ve üçlü negatif alt tiplerinin ise daha kötü klinik sonuçlara sahip olduğu bildirilmektedir [30, 31]. Bizim çalışmamızda moleküler alt tiplerin görülme sıklığı rezeksiyon materyallerinde lüminal A %65,6, lüminal B %15,6, HER2 aşırı eksprese %6,3, üçlü negatif %12,5'tir. Lüminal A en fazla görülen tip olup, uyum oranı %97'tür. Uyum oranı lüminal B'de %76, HER2 aşırı eksprese grupta %100, üçlü negatif grupta %100'dür. Jeong ve ark.'nın [9] çalışmasında luminal A, luminal B, HER2 ve üçlü negatif için TİB'li cerrahi numunelerin rezeksiyon materyallerinde sırasıyla uyum oranı %89,0, %70,0, %82,9 ve %77,2 (kappa, 0,672; iyi uyum)'dir.

Luminal A, HER2 aşırı eksprese ve üçlü negatif gruplar arasında çok iyi düzeyde uyum görüldü, ancak luminal B, moleküler alt tipler arasında en düşük uyum oranı gösterdi. Luminal B, luminal B/HER2 negatif ve luminal B/HER2 pozitif olarak alt gruplara ayrıldığında, TİB ile rezeksiyon materyali arasında 3 olgudaki uyumsuzluğun nedeni, 2 olguda Ki-67 oranındaki farklılık, 1 olguda HR'lerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır.

Cerrahi rezeksiyon örneklerine ve daha büyük numunelere özgü fiksasyon hataları nedeniyle TİB'de, ER, PgR ve HER2 reseptör durumu daha iyi tahmin edilmektedir [25]. Ancak meme kanseri tümörlerinde immünohistokimya biyobelirteçlerinin heterojen ekspresyonu, TİB'nin tüm hastalarda gerçek biyolojik profili yeterince temsil etmeyebileceği endişesini ortaya çıkarmaktadır. Hastaların çoğunda tümör tipi, ER ve PgR açısından TİB ve rezeksiyon materyali arasında iyi bir uyum vardır. Bununla birlikte, HER2 aktivitesi, heterojen tümörlü hastalarda TİB'de yeterince tespit edilmiyor gibi görünmektedir. Heterojen tümörlere sahip olma riski nedeniyle rezeksiyon materyalinde ER, PgR, HER2 ve Ki-67'nin yeniden test edilmesini önerilmektedir [28]. Çalışmamızın kısıtlılığı, aynı kişilere ait TİB ve rezeksiyon materyali olması gerektiği için, olgu sayısının az olmasıdır. Daha geniş serilerle desteklenmesi daha objektif verilerin ortaya konmasını sağlayacaktır.

Sonuç olarak, tanısal biyopsi ve rezeksiyon materyalleri arasında yüksek oranda uyum görülmüştür. Tümörün histopatolojik özelliklerinin belirlenmesi, tanı, tedavi ve prognozda önemi olan ER, PgR, HER2, Ki-67 immünhistokimyasal boyamalarının çalışılması için güvenilir materyaller olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca Ki-67'nin, HER2 negatif tümörlerin moleküler subtiplemesinde önemli olduğu görülmüştür. Tümör heterojenitesinden dolayı rezeksiyon materyallerinde de ER, PgR, HER2, Ki-67 immünhistokimyasal boyamalarının çalışılmasının gerekliliği ortaya konmuştur.

Çıkar ilişkisi: Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Al Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: a retrospective cohort study. Ann Med Surg (Lond) 2019;49:44-48. https://doi.org/10.1016/j.amsu.2019.11.021
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68:394-424. https://doi.org/10.3322/caac.21492
3. Devrim T, Aydemir M. Comparison of hormone receptors (Er/Pgr) and Her2 values in breast cancer biopsy and resection materials. Med J SDU 2020;27:154-159. https://doi.org/10.17343/sdutfd.598845
4. Arnedos M, Nerurkar A, Osin P, A'Hern R, Smith IE, Dowsett M. Discordance between core needle biopsy (CNB) and excisional biopsy (EB) for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) and HER2 status in early breast cancer (EBC). Ann Oncol 2009;20:1948-1952. https://doi.org/10.1093/annonc/mdp234
5. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26:8-30. https://doi.org/10.1093/annonc/mdv298
6. Pettine S, Place R, Babu S, Williard W, Kim D, Carter P. Stereotactic breast biopsy is accurate, minimally, invasive, and cost effective. Am J Surg 1996;171:474-476. https://doi.org/10.1016/S0002-9610(96)00007-4
7. Pijnappel RM, van Dalen A, Borel Rinkes IH, et al. The diagnostic accuracy of core biopsy in palpable and non-palpable breast lesions. Eur J Radiol 1997;24:120-123. https://doi.org/10.1016/s0720-048x(96)01140-0
8. Tamaki K, Sasano H, Ishida T, et al. Comparison of core needle biopsy (CNB) and surgical specimens for accurate preoperative evaluation of ER, PgR and HER2 status of breast cancer patients. Cancer Sci 2010;101:2074-2079. https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01630.x
9. Jeong YS, Kang J, Lee J, Yoo TK, Kim SH, Lee A. Analysis of the molecular subtypes of preoperative core needle biopsy and surgical specimens in invasive breast cancer. J Pathol Transl Med 2020;54:87-94. https://doi.org/10.4132/jptm.2019.10.14
10. Buck A, Schirrmeister H, Kühn T, et al. FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters. Eur J Nucl Med 2002;29:1317-1323. https://doi.org/10.1007/s00259-002-0880-8
11. Zhang J, Jia Z, Zhou M, et al. The SUVmax for 18F-FDG correlates with molecular subtype and survival of previously untreated metastatic breast cancer. Clin Nucl Med 2013;38:256-262.
12. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. eds. World Health Organization classification of tumours of the breast. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2019;19-20.
13. Hoda SA, Brogi E, Koerner FC, Rosen PP. Rosen's breast pathology, 4rd ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams&Wilkins, 2014:429-430.
14. Wolff AC, Hammond ME, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol 2018;36:2105-2122. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.8738
15. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol 2013;24:2206-2223. https://doi.org/10.1093/annonc/mdt303

16. Shannon J, Douglas Jones AG, Dallimore NS. Conversion to core biopsy in preoperative diagnosis of breast lesions. Is it justified by the results? J Clin Pathol 2001;54:762-765. https://doi.org/10.1136/jcp.54.10.762
17. Pettine S, Place R, Babu S, et al. Stereotactic breast biopsy is accurate, minimally invasive, and cost effective. Am J Surg 1996;171:474-476.
18. Pijnappel RM, van Dalen A, Borel Rinkes IH, et al. The diagnostic accuracy of core biopsy in palpable and non-palpable breast lesions. Eur J Radiol 1997;24:120-123. https://doi.org/10.1016/s0720-048x(96)01140-0
19. Verkooijen HM, Peeters PH, Buskens E, et al. Diagnostic accuracy of large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: a meta-analysis. Br J Cancer 2000;82:1017-1021. https://doi.org/10.1054/bjoc.1999.1036
20. Dillon MF, Hill AD, Quinn CM, O'Doherty A, McDermott EW, O'Higgins N. The accuracy of ultrasound, stereotactic, and clinical core biopsies in the diagnosis of breast cancer, with an analysis of false negative cases. Ann Surg 2005;242:701-707. https://doi.org/10.1097/01.sla.0000186186.05971.e0
21. Usami S, Moriya T, Amari M, et al. Reliability of prognostic factors in breast carcinoma determined by core needle biopsy. Jpn J Clin Oncol 2007;37:250-255. https://doi.org/10.1093/jjco/hym021
22. Alkabban FM, Ferguson T. Cancer, Breast. In: StatPearls. Treasure Island (FL). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/. Accessed Jun 4, 2019
23. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: prognostic and therapeutic implications. World J Clin Oncol 2014;5:412-424. https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.412
24. Kunc M, Biernat W, Senkus Konefka E. Estrogen receptor-negative progesterone receptor-positive breast cancer- "Nobody's land" or just an artifact? Cancer Treat Rev 2018;67:78-87. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.05.005
25. Damodaran D, Naidu BK, Varghese JC, et al. A prospective study on level of concordance between core needle biopsy and surgical specimen for assessing oestrogen receptor, progesterone receptor, and Her2/neu receptor status in carcinoma breast and Iits Iimplications on Ttreatment Ddecisions. Indian J Surg Oncol 2020;11:446-450. https://doi.org/10.1007/s13193-020-01146-y2020
26. Asogan AB, Hong GS, Arni Prabhakaran SK. Concordance between core needle biopsy and surgical specimen for oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 status in breast cancer. Singapore Med J 2017;58:145-149. https://doi.org/10.11622/smedj.2016062
27. Walter V, Fischer C, Deutsch TM, et al. Estrogen, progesterone, and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary and metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2020;183:137-144. https://doi.org/10.1007/s10549-020-05746-8
28. Greer LT, Rosman M, Mylander WC, et al. Does breast tumor heterogeneity necessitate further immunohistochemical staining on surgical specimens? J Am Coll Surg 2013;216:239-251. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.007
29. Meattini I, Bicchierai G, Saieva C, et al. Impact of molecular subtypes classification concordance between preoperative core needle biopsy and surgical specimen on early breast cancer management: single-institution experience and review of published literature. Eur J Surg Oncol 2017;43:642-648. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.10.025
30. Kondov B, Milenkovikj Z, Kondov G, et al. Presentation of the molecular subtypes of breast cancer detected by ımmunohistochemistry in surgically treated patients. Open Access Maced J Med Sci 2018;6:961-967. https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.231
31. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. Clin Med Res 2009;7:4-13. https://doi.org/10.3121/cmr.2009.825

Etik kurul onayı: Bu çalışmanın etik kurulu, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19.10.2020 tarih ve 63657 sayılı toplantıda kabul edilmiştir.

Yazarların makaleye olan katkıları

Makalenin Anafikri: Y.A.K.

Literatür taranması: Y.A.K., S.Y.

Veri toplama: H.K., Y.A.K., S.Y.

İstatistiğin yapılması: Y.A.K.

Makalenin yazılması: Y.A.K., S.Y.

Araştırma Makalesi *Research Article*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.810294

The clinical and dermatoscopic features of melanocytic nevi in Turkish young people between 18-25 years old

18-25 yaş arası genç Türk bireylerdeki melanositik nevüslerin klinik ve dermatoskopik özelliklerinin incelenmesi

Aylin Ozturk, Ercan Arca, Melis Gonulal

Gönderilme tarihi:13.10.2020 Kabul tarihi:01.02.2021

Abstract

Purpose: Melanocytic nevi are common pigmented lesions of the skin. That can be confused with melanoma which is most malign tumor of the skin. Malign transformation of an existing nevus is one of the most seen etiological factor for melanoma formation.

Although characteristics of childhood nevi well studied, there are not much data about the nevi at 18-25 years old age group. The aim of this study is to determine the clinical and dermoscopic features of melanocytic nevi in Turkish young people with 18-25 years-old.

Material and methods: Students of Gulhane Military Medical Academy, Military Nurse School and Military Health Sergeant School and patients applied to outpatient clinic of Gulhane Military Medical Academy Department of Dermatology were included in the study. On clinical examination, we evaluated number of nevi, location of nevi and skin type. Nevi ≥3mm were examined dermoscopically, recorded and scored by using pattern analysis, ABCD total dermoscopic score, 7 point checklist, Menzies algorithm, 3 point checklist and CASH algorithm.

Results: Totally 668 young people were physically examined in this study (268 of which were women and 400 of which were men). The most common skin phototype in both sexes was type 3 (91.6% of women, 85.25% of men). A total of 3663 melanocytic nevi were determined. Mean number of nevi among cases were 5.4±5.24. A total of 453 nevi which are equal or greater than 3 mm were examined dermatoscopically. The most common localization of these nevi was the head and neck region (n=147; 32.5%), followed by anterior trunk (n=126; 27.8%), back (n=119; 26.3%), extremities (n=48; 10.6%) and acral region (n=13; 2.8%). The most common dermatoscopic global feature was the globular pattern (n=135; 29.8%), followed by reticular pattern (n=88; 19.4%), and cobblestone pattern (n=64; 14.1%). The correlations between 5 dermoscopic algorithm scores were done statically. Except the correlation between 7-point checklist and total CASH score (p=0.052 r=0.091), all algorithms were correlated with each other.

Conclusion: Different dermoscopic algorithms can be used together in routine to investigate the melanocytic nevi for valuable professional follow. This is the one of the rare studies about the characteristics of melanocytic nevi at young adult age group that lays the foundation for other studies that will elucidate the relationship between dermatoscopic pattern and the other factors in a population-based studies.

Key words: Dermoscopy, ABCD rule, 7-point checklist, Menzies algorithm, 3-point checklist.

Ozturk A, Arca E, Gonulal M. The clinical and dermatoscopic features of melanocytic nevi in Turkish young people between 18-25 years old. Pam Med J 2021;14:428-437.

Özet

Amaç: Melanositik nevüsler deride sık görülen pigmente lezyonlardır. Malign bazen derinin en malign karakterli tümörü olan melanoma ile karıştırılabilirler. Varolan nevüslerde gelişen malin transformasyon melanoma etyolojisinde sık görülen bir etyolojik faktördür.

Her ne kadar çocukluk çağı nevüslerinde çok sayıda çalışma olsa da, 18-25 yaş grubu genç grupta nevüsler hakkında geniş tabanlı tarama çalışması sayısı kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı, 18-25 yaş grubundaki genç Türk bireylerde melanositik nevüslerin klinik ve dermatoskopik özelliklerinin belirlenmesidir.

Gereç ve yöntem: GATA (Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) tıp fakültesi öğrencileri, Sağlık Meslek Yüksek Okulu öğrencileri, Hemşirelik Yüksek Okulu öğrencileri ve GATA Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran hastalar çalışmaya dahil edildi. Olguların yaş, cinsiyet, güneşten koruyucu kullanımı, güneş yanığı öyküsünü sorgulayan medikal anamnezi alındı.

Aylin Ozturk, MD, Department of Dermatology, Tepecik Education and Research Hospital, Izmir, Turkey, e-mail: draylinnew@yahoo.com (hptts:/orcid.org/0000-0001-9224-0252) (Corresponding Author)

Ercan Arca, Prof. Department of Dermatology, Güven Hospital, Ankara, Turkey, e-mail: ebarca66@yahoo.com (hptts:/orcid.org/0000 0002 5572 196X)

Melis Gonulal, MD, Department of Dermatology, Tepecik Education and Research Hospital, Izmir, Turkey, e-mail: drmelisgonulal@yahoo.com (hptts:/orcid.org/0000-0003-4496-7769)

Klinik değerlendirmede melanositik lezyonlar tespit edildi. Nevüs sayıları, lokalizasyonları ve deri tipi incelendi. Üç mm ve daha büyük melanositik nevüsler dermatoskopik olarak patern analizi, ABCD total dermatoskopi skoru (TDS), 7-nokta kontrol listesi, Menzies algoritması, 3-nokta kontrol listesi ve CASH algoritması ile retrospektif skorlandı.

Bulgular: Bu çalışmada 668 olgu (268 kadın, 400 erkek) muayene edildi. En çok görülen fototip her iki cinste de fototip III'dü (erkeklerin %91,6'sı, kadınların %85,25'i). Toplam 3663 adet melanositik nevüs saptandı. Ortalama nevüs sayısı 5,4±5,24 idi. Toplam 453 nevüs 3 mm üzerinde olarak tespit edildi ve dermatoskopik olarak incelendi. Lezyonların 147'si (%32,5) baş-boyun bölgesinde, 126'i (%27,8) gövde önyüzde, 119'u (%26,3) sırtta, 48'i (%10,6) ekstremitelerde ve 13'ü (%2,8) akral bölgelerde idi. En sık yerleşim %32,5 oran ile baş-boyun bölgesiydi. En sık görülen dermatoskopik global yapı globüler patern (n=135, %29,8), ardından retiküler patern (n=88, %19,4) ve kaldırımtaşı paterniydi (n=64; %14,1). Dermatoskopik olarak incelenen nevüslerde 5 algoritmanın birbirleri ile korelasyonu belirlendi. 7-nokta kontrol listesi ve CASH Skoru arasındaki korelasyon istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0,052 r=0,091). Bu iki algoritma karşılaştırması dışındaki ikili korelasyonlar istatiksel olarak anlamlı idi.

Sonuç: Melanositik nevüs rutin takibinde eşzamanlı olarak farklı algoritmalar rutin olarak birlikte kullanılabilir. Bu çalışma genç erişkin yaş grubundaki melanositik nevüslerin karakteristik özellikleri hakkında dermatoskopik patternler ve diğer faktörler arasındaki ilişkiyi aydınlatmaya çalışacak topluma dayalı diğer çalışmalar için bir temel oluşturabilecek nadir çalışmalardan biridir.

Anahtar kelimeler: Dermoskopi, ABCD kuralı, 7-nokta kontrol listesi, Menzies algoritması, 3-nokta kontrol listesi.

Öztürk A, Arca E, Gönülal M. 18-25 yaş arası genç Türk bireylerdeki melanositik nevüslerin klinik ve dermatoskopik özelliklerinin incelenmesi. Pam Tıp Derg 2021;14:428-437.

Introduction

Common melanocytic nevi (CMN) are observed in about 80-100% of the general population [1]. Nevi enlarge and increase usually in number in early childhood and puberty. Most of common acquired nevi are smaller than 5 mm in diameter. Genetic factors, age, skin phototype, ultraviolet light exposure, and immunological factors are the etiologic factors determined in the development of melanocytic nevi [2]. The ultraviolet light exposure is the major enviromental risk factor for the development of melanocytic nevi [3, 4]. The prevalence of melanocytic nevi increases in populations living closer to the equator [5]. Childhood sunburn is an important risk factor for the formation of nevi [6]. Acquired nevi often appears in the first two decades of life [5].

Melanoma risk factors include intermittent intense sun exposure, tendency to sunburn, tendency to freckle, fair skin, blue or green eyes, blond or red hair, xeroderma pigmentosum, giant congenital melanocytic nevus, immunosupression and a family history of melanoma. Despite several studies are on the opposite view, the majority of randomized clinical trials supports the association between large numbers of nevi and increased risk for the development of melanoma and greater genetic tendency to form melanoma [2, 6]. The number of common and atypical nevi is defined as an important independent risk factor for the development of melanoma [7]. The most prominent known phenotypic risk factor for the development of melanoma is a large number of common melanocytic nevi [5]. If a person has more than 100 nevus, the risk of developing melanoma is 7 to 12 times higher than a person with only a maximum of 10 to 15 common nevus. The risk of developing melanoma for the persons with 5 atypical nevus is 6 times higher than that of a person without any atypical lesion [7]. The prevalence of atypical melanocytic nevi ranges from 1.5% to 18% in general population [1]. Gender variations in total nevi counts are observed mainly as higher nevus counts in males compared to females in different clinical studies [1, 3, 8]. Females generally have more nevi on the limbs, whereas males have more nevi on the trunk [6, 8]. The number of nevi on the arms is correlated with total amount of nevi of whole body [6]. According to epidemiological data, the largest number of nevi is expected in males with skin type II, light skin, freckles, and high parental nevus counts [3]. Children with skin types I and II were found to have higher melanocytic nevi counts than those with skin

types III and IV in a Turkish children population study [8].

Dermoscopy is a noninvasive in vivo examination technique helps to improve diagnostic accuracy in skin lesions, skin tumors and early diagnosis of melanoma by giving physicians a more detailed view of the skin than the naked eye [9-11]. The comparison of various diagnostic algorithms for dermoscopy showed similarity in their diagnostic performance [9].

The dermoscopic structures and colors can help differentiating of melanocytic lesions, nonmelanocytic lesions, benign lesions and malign lesions [12]. The dermoscopic criteria and diagnostic algorithms have been used for skin cancer detection [13]. The most relevant dermoscopic algorithms are the ABCD rule of Stolz, the Menzies's algorithm, 7-point check list of Argenziano, CASH algorithm and 3-point check list.

The sensivity and specifity of dermoscopic algorithms were studied. Dolianitis et al. [14] reported the sensivity of pattern analyse, ABCD rule of dermoscopy, 7-point checklist and Menzies algorithm as 68.4%, 77.5%, 81.4% and 84.6% respectively. Specifities were 85.3%, 80.4%, 73%, 77.7% respectively. In Soyer's study the sensivity of 3-points checklist for non-experts were 96.3%, and specificity was 32.8% [15]. In the study of Hennig et al. [16] the CASH algorithm's sensivity 98% and specificity was 68%.

Materials and methods

A total of 668 young people from students of Gulhane Medical Academy, Gulhane Nurse School and Gulhane Health Sergeant School and suitable patients of outpatient clinic of Gulhane Medical Academy Department of Dermatology were included in the study retrospectively. Gulhane Medical Academy local ethical committee approval (No: 1491-801-10/1539) was taken. The inclusion criteria were being 18-25 years old, not to have a determined skin disease, not having cutaneous albinism, no disease like vitiligo or dermatopathology effecting melanocytic nevi and not having tattoos. All the melanocytic lesions of attendees were detected. Lesions with diameter of more than 3 mm were dermoscopically examined and recorded to exclude lentigines. Attendants didn't describe any concomitant diseases. An oral questionnaire with topics including age, sex, sunblock use, and sunburn history was asked to each participant. Skin phototypes were recorded by clinical examination. Melanocytic nevi were determined by clinical examination and dermoscopically. Melanocytic nevi were detected with DermLite® II PRO HR (3Gen, San Juan Capistrano, CA, USA) polarised hand dermoscope, they were recorded with Nikon D5000® DSRL (Nikon, Inc, Melville, NY, USA) digital camera. The suspicious lesions were also examined at FotoFinder® videodermoscopy (FotoFinder® Systems GmbH, Bad Birnbach, Germany). The Fitzpatrick skin phototypes of attendees were determined. Pigmented lesions were examined with pattern analysis. In dermoscopic examination, non-melanocytic lesions were excluded by two step algorithm. Nevi greater than 3 mm diameter were scored among ABCD total dermoscopy score, 7 point check list (Argenziano scoring), Menzies algorithm, 3 point check list and CASH algorithm.

Statistical analysis

SPSS 15.0 package program was used for statistical analyses of this randomised epidemiologic study. Results were presented by frequencies, percentages. Chi-square test, Pearson correlation test were used for the correlaton of the results of algorithms. Values below 0.05 were considered statistically significant.

Results

Totally 668 young people were physically examined in this study (268 of which were women and 400 of which were men). Most common phototypes of cases in both gender were phototype III (87.6%). No phototype I or VI were defined (Table 1). Among the questionnaire, 241 of participants (36%) answered as they used sunscreen in summer. Women using sunscreen were 63.4% of all women in study. The ratio of men using sunscreen products was 17.8% of all men. Nineteen (7%) of women and 5 (1.25%) of men among cases had former nevus examination. 13 of these young women were using sunscreens in summer time. The ratio to all women were 4.85%. Only 1 of these 5 young men were using sunscreen in summer. The ratio

Table 1. Demographic features of patients

Demographic properties	Number	Percent (%)
Gender		
Female	268	40.1
Male	400	59.9
Fitzpatrick phenotype		
II	50	7.5
III	585	87.6
IV	31	4.6
V	2	0.3

to all men were 0.25%. In 668 cases, a total of 3663 melanocytic lesions were determined. Mean number of melanocytic lesions among all cases were 5.4±5.24. Nevi greater than 3 mm were detected in 261 participants. A total of 453 nevi were found to be greater than 3 mm. These were examined dermoscopically.

The most common localization of these nevi was the head and neck region (n=147; 32.5%), followed by anterior trunk (n=126; 27.8%), back (n=119; 26.3%), extremities (n=48; 10.6%) and acral region (n=13; 2.8%) (Figure 1).

The most common dermoscopic global feature were globular pattern (n=135; 29.8%), followed by reticular pattern (n=88; 19.4%), cobblestone pattern (n=64; 14.1%), reticulo-homogeneous pattern (n=43; 10.1%, homogeneous pattern (n=40; 8%), reticuloglobuler pattern (n=30; 6.6%), multi-component pattern (n=5; 1.1%), starburst pattern (n=1; (0.2) (Figure 2, 3). Three of them were non-specific pattern Thirty of the (6.6%) nevi were on face and the pattern was pseudonetwork. Fourteen of them were on the acral region and the pattern was parallel furrow patern.

ABCD TDS scores were found to be equal or higher than 4.75 in 19 nevi. 7-point checklist scores were determined in suspicious values in 21 nevi. Menzies algorithm scores were determined in suspicious values in 97 nevi. 42 nevi were found in suspicious values according to 3-point check list algorithm. 4 nevi were in suspicious values according to total CASH score (Table 2a-e). These nevi were taken to dermoscopic periodic examination. The correlations of 5 dermoscopic algorithm scores were compared (Table 3a-e). The correlations between 5 dermoscopic algorithm scores were done statically. Except the correlation between 7-point checklist and total CASH score (p=0.052 r=0.091), all algorithms were correlated with each other (p<0.05).

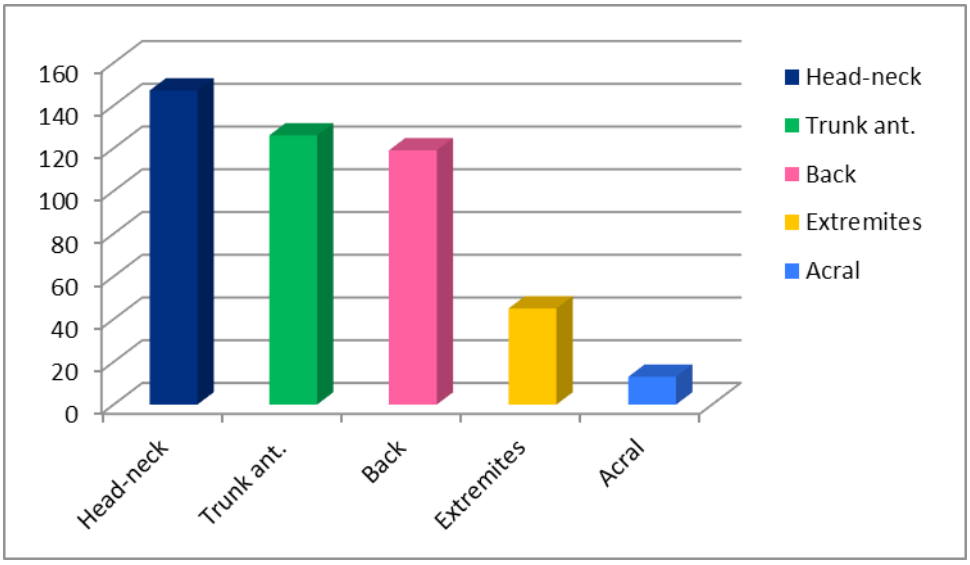


Figure 1. The distribution of nevi according to the body region

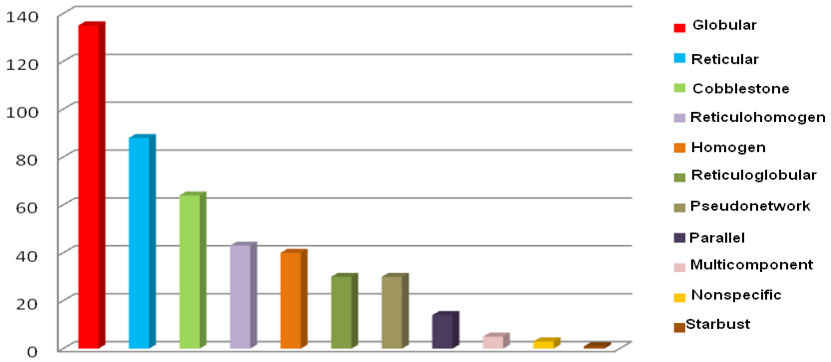


Figure 2. Frequency of dermoscopic pattern

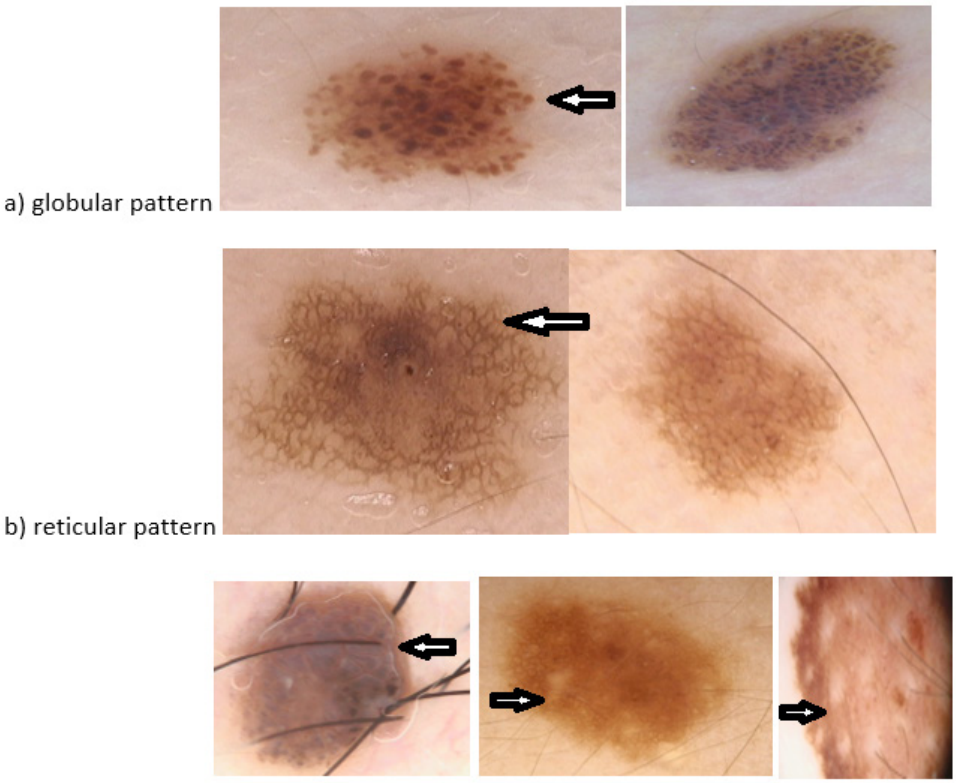


Figure 3. Dermoscopic patterns of nevi

Table 2a. The results of ABCD score

ABCD TDS score	Number of lesions	Percentage (%)
Benign	434	95.8
Suspicious	17	3.8
Malign	2	0.4
Total	453	100

Table 2b. 7-point checklist score

7 point checklist score	Number of lesions	Percentage (%)
Benign (< 3)	432	95.4
Malign (≤ 3)	21	4.6
Total	453	100

Table 2c. Menzies scoring

Menzies scoring	Number of lesions	Percentage (%)
Point or axial symmetry of pigmentation	101	22.3
Presence of single color	15	3.3
0	240	53
1	71	15.7
2	21	4.6
3	4	0.9
6	1	0.2
Total	453	100

Table 2d. 3-point checklist score

3-point checklist score	Number of lesions	Percentage (%)
0	318	70.2
1	93	20.5
2	36	8
3	6	1.3
Total	453	100

Table 2e. CASH score

CASH score	Number of lesions	Percentage (%)
0	23	5.1
1	228	50.3
2	111	24.5
3	42	9.3
4	22	4.9
5	13	2.9
6	4	0.9
7	6	1.3
8	3	0.7
9	1	0.2
Total	453	100

Table 3a. ABCD score and its correlations with other algorithms

		7-point checklist	Menzies Algorithm	3- point checklist	CASH Score
ABCD TDS Score	**r**	0.412 (**)	0.292 (**)	0.398 (**)	0.391 (**)
	p	0.000	0.000	0.00	0.000
	n	453	453	453	453

p<0.05 (**) statically significant correlation

Table 3b. 7-point checklist score and its correlations with other algorithms

		ABCD TDS Score	Menzies Algorithm	3-point checklist	CASH Score
7-point checklist	r	0.412 (**)	0.371 (**)	0.545 (**)	0.091
	p	0.000	0.000	0.000	0.052
	n	453	453	453	453

p<0.05 (**) statically significant correlation

Table 3c. Menzies score and its correlations with other algorithyms

		ABCD TDS Score	7-point checklist	3-point checklist	CASH Score
Menzies algorithym	r	0.292 (**)	0.371 (**)	0.520 (**)	0.181 (**)
	p	0.000	0.000	0.000	0.000
	n	453	453	453	453

p<0.05 (**) statically significant correlation

Table 3d. 3-point check-list score and its correlations with other algorithms

		ABCD TDS Score	7-point checklist	Menzies algorithym	CASH Score
3-point checklist	r	0.398 (**)	0.545 (**)	0.520 (**)	0.214 (**)
	p	0.000	0.000	0.000	0.000
	n	453	453	453	453

Table 3e. CASH score and its correlations with other algorithyms

		ABCD TDS Score	7-point checklist	Menzies Algorithym	3-point checklist
CASH Score	r	0.391 (**)	0.091	0.181 (**)	0.214 (**)
	p	0.000	0.052	0.000	0.000
	n	453	453	453	453

p<0.05 (**) statically significant correlation

Discussion

Melanocytic nevus is known to be the one of the most important etiologic factors in the development of melanoma. Having atypical nevi or having lots of melanocytic nevi are two examples of these risk factors [7, 17]. For this reason; clinical studies with large volunters' participation is important. 268 female (40.1%) and 400 male (59.9%) healthy young adults aged between 18-25 were enrolled to our clinical study. In the literature there is a small number of clinical studies with this age group with large numbers.

In this clinical study the attendants were asked to have any sunburn until this age. 188 attendants (28.3%) gave a history of sunburn. According to the study of Dodd et al. [18] two-third of 743 children had sunburn in their medical history. In the study of Uslu et al. [19] 20.5% of the 622 examined children had the history of sunburn. We asked the sunscreen usage to our attendants in qouestionnaire; 63.4% of females and 17.8% of males had used sunscreens in their history. It is understood that females were more serious about the importance of sunscreens use in this study. In the study of Kucukunal et al. [20] 400 women and 300 men were asked to use sunscreens. 44% of women and 1.3% of men told they were using sunscreens. In the study of

Jones et al. [21] it was found out that women were using more sun screens but they were having sunbaths much more than men. Also in the study of Ilter et al. [22] 764 people were enrolled to the study and 55.8% of them were using sunscreens. We can conclude that the use of sunscreen is associated with socio-cultural development.

According to our results; 7% of all women and 1.25% of all men had nevus examination before attending to our study. Totally 3.59% of attendants had a story of nevi examination before. This ratio was 2.4% in the study of Kucukunal et al. [20].

In the study of Scope et al. [23] 443 children were examined for melanocytic nevi. For each child; 4 nevi on the back were examined by dermoscopy and grouped in four types as reticulated, globular, homogen and complex pattern. In our study nevi examined by dermoscopy and scored by dermoscopic algorithms. Melanocytic lesions were detected by two step algorithm. Melanocytic lesions greater than 3 mm were chosen for dermoscopic statistical evaluation to eliminate freckles and lentigines from the melanocytic nevi. After the measurement of 3668 detected melanocytic lesions; 453 lesions were greater than 3mm in size (12.4%). In the epidemiological study of Dodd et al. [18] the ratio of nevi greater than 2 mm to all nevi was 7%.

The most common localization of dermoscopically evaluated nevi were head and neck location (32.5%). 27.8% were in on trunk, 26.3% were on the back, 10.6% were on the extremities, 2.8% were on acral areas. Similarly; In the study of Akyol et al. [1] nevi were most located on head and neck region in children in the range of 7-15 years. The reason of nevi to be located most in head and neck region can be because of cumulative sun exposure of these regions. In the study of Skvara et al. [24] dermoscopy was defined as effecting the clinical accuracy by 5-30%. In our study, pattern analysis and 5 algorithmic scoring systems were applied to each nevus greater than 3mm. First of all pattern analysis was performed and global patterns were defined. Globuler pattern was found in the first ratio with 29.8% in nevi detection. Reticular pattern (19.4%) and cobble stone pattern (14.1%) were the other most common patterns, respectively. In the study of Zalaudek et al. [25] 5 different age groups' global patterns were detected and globular pattern was in the greatest ratio (24%) in age group under 15 years. Lanna et al. [26] diagnosed the most prevalent dermoscopic pattern as globular pattern in an Italian children population.-

In our analysis; the correlation between dermoscopic algorithm scoring systems were detected. The related correlations of algorithm scores gives the opportunity to evaluate a melanocytic lesion with a large amount of criteria. 7-point checklist and CASH algorithm were not statically correlated statically. More studies can be done about this title.

In conclusion, in Turkish young people most common anatomic location was head and neck and most prevelant dermoscopic pattern was globular at this age-group. Dermoscopic algorithms makes the nevus examination more detailed and must be used widely in daily routine examination. This helps the re-evaluation of the same nevus with objective criteria in the clinical follow-up and to determine the changes in structure objectively. This study aims to analyze the melanocytic nevi in the young adult age group with five algorithms. This study also aims to be a base for future studies that will evaluate dermoscopic patterns by objective dermoscopic diagnostic algorithms. To our knowledge, this is one of the rare studies about the characteristics of melanocytic nevi at this age group and gives clues for future studies that will evaluate the relationship between nevi, dermoscopic patterns and the other factors.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Akyol M, Atlı AG, Özçelik S, Çınar Z, Çığ FA, Bircan H. Prevalance of common and atypical melanocytic nevi in Turkish children. Eur J Dermatol 2008;18:422-426. https://doi.org/10.1684/ejd.2008.0459
2. Balin SJ, Barnhill RL. Benign melanocytic neoplasms. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini R, eds. Dermatology. 4st ed. Spain: Elsevier 2018;1954-1987.
3. Krengel S. Nevogenesis-new thoughts regarding a classical problem. Am J Dermatopathol 2005;27:456-465. https://doi.org/10.1097/01.dad.0000175532.27368.3f

4. Gefeller O, Tarantino J, Lederer P, Uter W, Pfahlberg AB. The relation between patterns of vacation sun exposure and the development of acquired melanocytic nevi in German children 6-7 years of age. Am J Epidemiol 2007;15;165:1162-1169. https://doi.org/10.1093/aje/kwm007
5. Friedman T, Wohl Y, Levin A, Levi Y, Brenner S, Bar Dayan Y. Multiple common naevi in Israeli adolescents. Melanoma Res 2006;16:89-92. https://doi.org/10.1097/01.cmr.0000195703.80815.98
6. Dennis LK, White E, Lee JA, Kristal A, McKnight B, Odland P. Constitutional factors and sun exposure in relation to nevi: a population-based cross-sectional study. Am JEpidemiol 1996;1;143:248-256. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008735
7. Rezze GG, Leon A, Duprat J. Dysplastic nevus (atypical nevus). An Bras Dermatol 2010;85:863-371. https://doi.org/10.1590/s0365-05962010000600013
8. Dogan G. Melanocytic nevi in 2783 children and adolescents in Turkey. Pediatr Dermatol 2007;24:489-494. https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2007.00500.x
9. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. Lancet Oncol 2002;3:159-165. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(02)00679-4
10. Gewirtzman AJ, Saurat JH, Braun RP. An evaluation of dermoscopy fluids and application techniques. Br J Dermatol 2003;149:59-63. https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05366.x
11. Braun RP, Rabinovitz H, Tzu JE, Marghoob AA. Dermoscopy research-an update. Semin Cutan Med Surg 2009;28:165-171. https://doi.org/10.1016/j.sder.2009.07.001
12. Malvehy J, Puig S, Argenziano G, et al. Dermoscopy report: proposal for standardization: results of a consensus meeting of the International Dermoscopy Society. J Am Acad Dermatol 2007;57:84-95. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.02.051
13. Massone C, Di Stefani A, Soyer HP. Dermoscopy for skin cancer detection. Curr Opin Oncol 2005;17:147-153. https://doi.org/10.1097/01.cco.0000152627.36243.26
14. Dolianitis C, Kelly J, Wolfe R, Simpson P. Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions. Arch Dermatol 2005;141:1008-1014. https://doi.org/10.1001/archderm.141.8.1008
15. Soyer HP, Argenziano G, Zalaudek I, et al. Three-point checklist of dermoscopy. A new screening method for early detection of melanoma. Dermatology 2004;208:27-31. https://doi.org/10.1159/000075042
16. Henning JS, Dusza SW, Wang SQ, et al. The CASH (color, architecture, symmetry and homogeneity) algorithm for dermoscopy. J Am Acad Dermatol 2007;56:45-52. https://doi.org/1010.1016/j.jaad.2006.09.003
17. Friedman T, Wohl Y, Levin A, Levi Y, Brenner S, Bar Dayan Y. Multiple common naevi in Israeli adolescents. Melanoma Res 2006;16:89-92. https://doi.org/10.1097/01.cmr.0000195703.80815.98
18. Dodd AT, Morelli J, Mokrohisky ST, Asdigian N, Byers TE, Crane LA. Melanocytic nevi and sun exposure in a cohort of Colorado children: anatomic distribution and site-specific sunburn. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16:2136-2143. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-0453
19. Uslu M, Şavk E, Karaman G, Şendur N. Okul çocuklarında melanositik nevüsprevalansı ve güneş maruziyeti ilişkisi. Türkderm 2009;43:149-154.
20. Küçükünal A, Gökdemir G, Köşlü A, Can G. Dermatoloji polikliniği hastalarının nevüsler ve güneş ile ilgili bilgi ve görüşlerinin değerlendirilmesi. T Klin J Med Sci 2009;29:1630-1637.
21. Jones B, Oh C, Corkery E, Hanley R, Egan CA. Attitudes and perceptions regarding skin cancer and sun protection behaviour in an Irish population. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:1097-1101. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02209.x
22. İlter N, Öztaş MO, Adışen E, et al. Ankara'da bir alışveriş merkezinde yapılan nevüs taramasında popülasyonun güneşten korunma alışkanlıkları ve melanositiknevuslarının değerlendirilmesi. Türkderm 2009;43:155-159.
23. Scope A, Marghoob AA, Dusza SW, et al. Dermoscopic patterns of naevi in fifth gradechildren of the Framingham school system. Br J Dermatol 2008;158:1041-1049. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08510.x
24. Skvara H, Teban L, Fiebiger M, Binder M, Kittler H. Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. Arch Dermatol 2005;141:155-160. https://doi.org/10.1001/archderm.141.2.155
25. Zalaudek I, Grinschgl S, Argenziano G, et al. Age-related prevalence of dermoscopy patterns in acquired melanocytic naevi. Br J Dermatol 2006;154:299-304. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06973.x
26. Lanna C, Tartaglia C, Caposiena Caro RD, et al. Melanocytic lesion in children and adolescents: an Italian observational study. Sci Rep 2020;10:8594. https://doi.org/10.1038/s41598-020-65690-x

This study was presented as an "Oral Presentation" in the 3rd World Congress of Dermoscopy May 17 to 19, 2012, Brisbane, Australia.

Ethics committee approval: Gulhane Medical Academy local ethical committee approval (no: 1491-801-10/1539 and date: 2009)

Contributions of the authors to the article

A.Ö., E.A. constructed the main purpose and hypothesis of the study. A.Ö, E.A. developed the theory and arranged the materials and methods section. Analysing of the data in the results section were done by A.Ö.,E.A.,M.G. The discussion section of this article was written by A.Ö. and M.G., revision and required corrections made and confirmed by E.A. In addition, all authors discussed the whole study and confirmed final version.

Araştırma Makalesi *Research Article*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.848721

Covid-19 enfeksiyonu tanısı ile yoğun bakımda takip edilen kritik hastaların retrospektif değerlendirilmesi: tek merkez deneyimi

Retrospective evaluation of critical patients followed in intensive care with the diagnosis of COVID-19 ınfection: single center experience

İsmail Hakkı Akbudak

Gönderilme tarihi:28.12.2020 Kabul tarihi:07.02.2021

Öz

Giriş: 11 Mart tarihinde, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ilan edilen COVİD-19 salgını sonrası, Mart'ın ikinci haftasından itibaren ülkemizde olgular bildirilmiştir. COVİD-19 olgularının %5'inde hastalığın seyri sırasında yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış ihtiyacı gelişmektedir. Bu çalışma ile YBÜ'de izlediğimiz kritik durumdaki COVİD-19 hastalarının klinik özelliklerinin tanınması, takip ve tedavisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada; Mart-Haziran 2020 tarihleri arasında, COVİD-19 enfeksiyonu tanısı alan 180 hastadan, Dahiliye YBÜ'ye kabul edilen 18 hasta (%12,2) değerlendirilmiştir.

Bulgular: YBÜ'ye kabul edilen 18 hastadan 13'ünün (%72,2) invaziv solunum desteğine ihtiyacı vardı. Geri kalan hastalara (5 hasta, %27,8) non-invaziv ventilasyon tedavisi uygulandı. Hastaların 16'sında (%88,9) en az bir komorbiditeye rastlandı. Yoğun bakım ünitesine yatan hastaların, 28 günlük mortalitesi %55,6 iken hastane mortalitesi %61,1 idi. 60 günlük mortalite ise %66,7 olarak bulundu.

Tartışma: YBÜ'ye kabul oranımız ve ölüm oranlarımız Çin, Amerika ve İtalya'dan bildirilen çalışmalara göre daha yüksek bulunmuş ve bunun muhtemel sebeplerinin hastaların ciddiyeti, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğu düşünülmüştür.

Sonuç: Bu çalışma sonuçlarına göre COVİD-19 kritik seyirli hastaların risk faktörleri, takip ve tedavisinde kullandığımız yöntemler ortaya konulmuştur. Bu sonuçların gelecekteki takip ve tedavi yöntemlerine katkı sağlayabileceği düşünülmekle birlikte yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: SARS-CoV2, COVID 19 enfeksiyonu, yoğun bakım, ARDS.

Akbudak İH. Covid-19 enfeksiyonu tanısı ile yoğun bakımda takip edilen kritik hastaların retrospektif değerlendirilmesi: tek merkez deneyimi. Pam Tıp Derg 2021;14:438-442.

Abstract

Purpose: After the COVID-19 outbreak announced by the World Health Organization (WHO) on March 11, cases have been reported in our country since the second week of March. In COVID-19 cases, the need for intensive care hospitalization develops in 5% during the course of the disease. With this study, it was aimed to recognize the characteristics, follow-up and treatment of patients in critical condition for COVID-19 in the intensive care unit (ICU).

Materials and methods: In this study,180 adult patients were diagnosed with COVID-19 between March and June 2020, and 18 (12.2%) of those patients who were admitted to Internal Medicine ICU were evaluated.

Results: Thirteen (72.2%) of 18 patients admitted to the ICU needed invasive respiratory support. Non-invasive ventilation therapy was applied to the remaining patients (5 patients, 27.8%). At least one comorbidity was found in 16 of the patients (88.9%). 28-day mortality of patients hospitalized in the intensive care unit was 55.6%, while hospital mortality was 61.1%. 60-day mortality was found as 66.7%.

Discussion: Although our admission rate to the Intensive Care Unit and our mortality rates were higher than the studies reported from China, America and Italy, it was thought that the possible reasons for this were due to the severity of the patients, the higher need for invasive mechanical ventilation.

Conclusion: This study, in which the risk factors of COVID-19 patients with critical course, and the results of the methods we use in their follow-up and treatment, are thought to contribute to future follow-up and treatment methods, but new studies are needed.

Key words: SARS-CoV2, COVID 19 infection, intensive care unit, ARDS.

Akbudak IH. Retrospective evaluation of critical patients followed in ıntensive care with the diagnosis of Covid-19 ınfection: single center experience. Pam Med J 2021;14:438-442.

İsmail Hakkı Akbudak, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ishakbudak@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-3716-9243 (Sorumlu Yazar)

Giriş

2019 yılının sonlarında, Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan şehrinde etyolojisi bilinmeyen yeni bir akut solunum yolu enfeksiyonu hastalığı türü tanımlanmıştır [1]. 7 Ocak 2020'de daha önce insanlarda tespit edilmemiş bu etken, koronavirüs-2019 (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır [1]. Ardından Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından virüse "Ciddi Akut Solunumsal Sendrom-Koronavirüs-2" (SARS-CoV-2) ismi verilmiş, neden olduğu hastalık ise Corona Virus Disease 2019 (COVİD-19) olarak kabul edilmiştir. 11 Mart tarihinde DSÖ, COVİD-19 salgınını ilan etmiş ve ülkemizde Mart'ın ikinci haftasından itibaren olgular bildirilmiştir [2]**.** Literatürde, COVİD-19 hastalığının seyrinde, %81 hafif, %14 ciddi seyirli ve %5'inde ise ağır organ yetmezliklerine bağlı yoğun bakım yatış ihtiyacı geliştiği bildirilmiştir [3]. Genellikle hastalık semptomları başladıktan 7-12 gün sonra gelişen ARDS'ye (akut respiratuvar disstres sendromu) bağlı solunum yetmezliği septik şok, çoklu organ yetmezliği (miyokardit, aritmiler, kardiyojenik şok, koagülasyon bozuklukları, endokrinopatiler, karaciğer ve böbrek hasarı, metabolik asidoz, nörolojik komplikasyonlar vb.) görülebilir [4, 5]. Bu hastalarda, noninvaziv mekanik ventilasyon, yüksek akış nazal oksijen tedavisi ve invaziv mekanik ventilasyon yöntemleri uygulanmaktadır. Böbrek yetmezliği, multiorgan yetmezliği, şok tablosu gelişen hastalarda vazopressör, inotrop ve diyaliz gibi yaşam destek tedavileri sağlanmaktadır [6].

COVİD-19 hastalarında erkek cinsiyet, obezite, diyabetes mellitus, hipertansiyon, ileri yaş, sigara kullanımı, immunsupresif hastalık, kronik akciğer hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği gibi risk faktörleri daha yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır [6].

Ülkelere göre değişmekle birlikte genel mortalite oranı %5,2 iken, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan kritik hastalarda ise bu oran %30 ila %100 arasında değişmektedir [6-11]. Bu nedenle şiddetli ve kritik vakaların başarılı tedavisi komplikasyon ve mortaliteyi azaltmak için çok önemlidir [1]. Bu çalışma ile yoğun bakım ünitesinde izlediğimiz COVİD-19 kritik seyirli hastaların verileri değerlendirilmiş ve kritik durumdaki hastaların özelliklerinin tanınması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Bu çalışmada Mart 2020-Haziran 2020 tarihleri arasında, olası COVİD-19 enfeksiyonu tanısıyla Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma Helsinki Deklerasyonuna uygun şekilde yapılmıştır. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'ndan etik kurul izni alınmıştır. Nazofaringeal sürüntü örneğinde real time polimeraz zincir reaksiyonu (RT- PCR) testi ile SARS-CoV-2 RNA tespiti yapılarak COVİD-19 tanısı alan ve RT- PCR testleri iki defa tekrarlanmasına rağmen RT- PCR ile virüs tespit edilemeyen ancak tipik BT (bilgisayarlı tomografi) bulgusu olarak alt loplarda periferal buzlu cam tutulumu ve bilateral multilober ve subsegmental alanlarda konsolidasyonlar nedeniyle COVİD-19 tanısı alan 18 yaş ve üzeri toplam 18 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Sağlık Bakanlığı COVİD 19 tanı ve tedavi rehberine göre kritik olarak sınıflanan hastalar yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir.

Tüm analizler SPSS version 23.0 (IBM, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı ölçütler olarak ortalama, standart sapma ve yüzde dağılımları kullanılmıştır. Kategorik olmayan değişkenlerde normal dağılım gösteriyorsa independent-sample T-test uygulanmış ve ortalama±standart sapma olarak sonuçlar verilmiştir. Normal dağılım göstermeyen gruplarda ise Mann Whitney U testi kullanılmış ve ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir.

Bulgular

Mart 2020-Haziran 2020 tarihleri arasında, olası COVİD-19 tanısıyla hastanemize yatırılan 180 erişkin hastanın, 18'i (%12,2) Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesine kabul edildi. Hastaların 10'u (%55,6) erkek, sekizi (%44,4) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 68,7±17,7 yıl idi. Ortalama VKİ (vücut kitle indeksi) 27,7±5,7 idi.

18 hastanın dokuzunda (%50) SARS-CoV-2 RT-PCR testi pozitif saptandı. Hastaların geri kalanına (% 50) COVİD 19 hastalığı için spesifik klinik belirtiler ve BT bulguları ile tanı konuldu. Hastaların toplam 16'sında (%88,9) en az bir komorbiditeye neden olan hastalık vardı. En sık eşlik eden hastalıklar; hipertansiyon (%61,1 (n:11)), diabetes mellitus (%44,4 (n:8)), kardiyovasküler hastalık (%38,9 (n:7)) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%16,7 (n:3)) idi.

Hastaneye başvuru nedenleri incelendiğinde en sık semptomlar; nefes darlığı (%77,8 (n:14)) ve ateş (%55,6 (n:10)) idi. En sık pandemi servislerinden (%55,6 (n:10)) YBÜ'ye hasta kabulü yapıldı. YBÜ'ye kabul nedeni tamamında solunum yetmezliği olarak saptandı.

Hastaların yoğun bakıma kabulü sırasında ölçülen PaO2/FiO2 oranları; 100-200 (%38,9 (n:7)), 200-300 (%22,1 (n:4)), 300 üzeri (%38,9 (n:7)) olarak tespit edildi. Ortalama APACHE II skoru 26,2±9,1 idi ve ortalama ilk gün ve son gün SOFA skorları sırasıyla 5 ve 7 idi.

Yoğun bakıma yatan hastaların, 28 günlük mortalitesi (10/18) %55,6 iken Hastane mortalitesi (11/18) %61,1 idi. 60 günlük mortalite ise (12/18) %66,7 olarak bulundu.

Tüm hastalara favipiravir ilk iki gün 2x1600 mg sonrasında 2x600 mg idame şeklinde on gün ve tigesiklin ilk gün 1x100 mg yükleme devamında 2x50 mg idame tedavisi verildi. On hastanın (%55,6) noradrenalin ihtiyacı oldu. Bir hasta hariç tüm hastalar (17 (%94,4)) oral/enteral yolla beslendi. Hastaların altısına (%33,3) nöromüsküler bloker tedavisi uygulandı.

Tüm hastalara çinko 100 mg/gün 5-7 gün verildi. Renal yetmezliği olmayan tüm hastalara C vitamini 4,5 gr/gün 5 gün verildi. On iki (%66,7) hastaya kortikostreoid 1 mg/kg/gün 5-7 gün uygulandı. Tocilizumab tedavisi 400 mg/gün bir hastaya uygulandı. Bir hastaya konvelesan plazma tedavisi uygulandı. İki (%11) hasta kronik hemodiyaliz tedavisi alırken, 10 (%55,6) hastaya hemodiyaliz tedavisi uygulandı. Sürekli renal replasman tedavisi iki (%11) hastada kullanıldı.

Sitokin giderme tedavisi altı (%33,3) hastada uygulandı. İki (%11) hastaya modifiye edilmiş Oxiur filtresi ile dört (%22,2) hastaya ise Jafron sitokin filtresiyle sitokin giderme tedavisi uygulandı. Dornase alfa tedavisi mukolitik tedavi için altı (%33,3) hastada kullanıldı. Çalışmamızda 10 hastaya (%55,6) noradrenalin verildi. Çalışmaya alınan ve yüksek doz vazopressör gerektiren tüm hastalara Ekokardiyografi yapıldı ve miyokard disfonksiyonu değerlendirildi. Daha az vazopresör kullanımı olan hastaların hiçbirinde sepsis ve sepitk şok saptanmadı. COVİD-19 enfeksiyonuna sekonder miyokard disfonksiyonu olduğu düşünüldü.

YBÜ'ye kabul edilen 18 hastadan 13'ünün (%72,2) invaziv solunum desteğine ihtiyacı vardı. Geri kalan hastalara (5 hasta, %27,8) non-invaziv ventilasyon tedavisi uygulandı.

Mekanik ventilasyon uygulanan 13 hastanın on ikisinde (%66,7) prone pozisyon kullanıldı.

Ortalama pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) 10±3 cm H^2O idi. 18 cm H^2O kadar yüksek PEEP seviyeleri uygulandı. Medyan PaO2 / FIO2 oranı 200'dü (91-458). En yaygın ventilasyon modu, SIMV-PRCV hacim kontrollü moddu. Hastanede ortalama kalış süresi 17±15,4 gündü. YBÜ'de ortalama kalış süresi 12,1±10,6 gündü.

Tartışma

Bu çalışmada, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi YBÜ'ye kabul edilen laboratuvar, klinik ve/veya BT ile COVİD-19 tanısı doğrulanan kritik hastaların klinik takipleri ve prognozları değerlendirilmiştir [12].

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen kritik hastaların çoğu, literatürle uyumlu bir şekilde ileri yaştaki hastalar ve erkek hastalardı. Tüm hastaların en az bir komorbiditesi mevcuttu ve en yaygın olanlar, diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve diabetes mellitus idi [12].

Yoğun Bakım Ünitesine kabul oranımız %12,2 idi ve bu oran İtalya'dan (%9), ve Çin'den (%5-7) bildirilen oranlardan daha yüksekti. Bu yüksek oranın nedeninin, yoğun bakım kabulünde daha düşük bir eşik değer uygulanması olduğu düşünülmüştür [10, 13]. Çalışmaya alınan hastalarda, entübasyon ve mekanik ventilasyon daha çok kullanıldı ve bunların yarısından fazlası, yüksek düzeyde PEEP gerektirdi. İnvaziv mekanik ventilasyon oranlarımız %72,2 olarak Çin'den (%30-42) bildirilen oranlara göre daha yüksek, Amerika (%71) ile benzer, İtalya'dan (%88) daha düşük saptanmıştır [8-10, 14].

Mart ve Nisan 2020 döneminde yaptığımız bu çalışmada viral kontaminasyon endişeleri nedeniyle yüksek akım nazal oksijen tedavisi (HFNO) kullanılmadı ve non-invaziv ventilasyon (NIMV) ve invaziv mekanik ventilasyon kullanımı tercih edildi. NIMV kullanımı oranlarımız (%27,8) olarak diğer çalışmalar ile benzer bulundu [14].

Şu anda negatif basınçlı odalarımızda hem HFNO hem de NIMV kullanılmaktadır.

Çalışmaya alınan hastaların, 28 günlük mortalitesi %55,6 iken hastane mortalitesi %61,1 idi. 60 günlük mortalite ise %66,7 olarak bulundu. Ölüm oranlarımız Çin'den (%61,5), Amerika (%50) ve İtalya'dan (%26) bildirilen çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçların nedeninin; çalışmaya alınan hastaların ciddiyeti, invaziv mekanik ventilasyon ve vazopressör ihtiyaçlarının daha fazla olması olduğu düşünülmüştür [4, 7, 9].

Yüksek oksijen seviyelerine ve yüksek PEEP seviyelerine ihtiyaç duyan hastalarda, ortalama plato basınçları ile mekanik ventilasyonun başlatılması gerekmektedir. Çalışmamızda değerlendirilen hastaların ortalama PEEP 10±3 cm H^2O idi. Hastalara 18 cm H^2O kadar yüksek PEEP seviyeleri uygulandı. Medyan PaO2 / FIO2 oranı 200'dü (91-458). En yaygın kullandığımız ventilasyon modu, mekanik olarak SIMV-PRCV hacim kontrollü moddu. Çalışmamızda saptanan değerler, daha şiddetli hipoksemi ve daha fazla invaziv mekanik ventilasyon oranları olan İtalya ve ABD'deki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur [4, 7].

Çalışmamızda; mukolitik etkisinden faydalanmak ve endotrakeal tüpleri değiştirmek zorunda kalmamak için deoksiribonükleaz I (rhDNaz), seçici olarak parçalayan bir enzim olan Dornase alfa tedavisi altı (%33,3) hastada kullanılmıştır.

Çalışmamızda altı hastaya uygulanan sitokin adsorbsiyon filtresi eşliğinde uygulanan renal replasman tedavisi, sitokin fırtınasını kontrol etmek için etkili bir yöntem gibi görünmektedir [15]. Sitokin adsorbsiyon terapisiyle sitokin fırtınasının erken evrede kontrol edilmesi ve akciğerdeki enflamatuar hücre infiltrasyonunun azaltılması, COVİD-19'lu hastaların mortalite oranını azaltmakta önemli rol oynar [16]. Bu terapi, COVİD-19'a bağlı sitokin fırtınasının erken ve orta aşamalarında şiddetli ve kritik hastalar için kullanılabilir ancak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır [17].

Çalışmamızda 10 hastaya (%55,6) noradrenalin verildi ve bu oran diğer çalışmalarda bildirilen oranlarla benzerdi [7, 9, 11].

Favipiravir ile ilgili kesin bilimsel kanıtlar olmamasına rağmen Sağlık Bakanlığı COVİD-19 tanı ve tedavi rehberinde önerilmesi nedeniyle antiviral olarak tüm hastalarda kullanılmıştır [18]. İlaç yan etkisi özellikle takip edilmemesine rağmen, önemli bir yan etki görülmemiştir. Ancak etkinlik ve yan etkilerin değerlendirilmesi için yeterli klinik verimiz bulunmamaktadır.

Sitokin fırtınası olan bir hastaya yine Sağlık Bakanlığı COVID 19 tanı ve tedavi rehberi uyarınca Tocilizumab tedavisi verilmiştir [18].

Tek merkez verileri olması, hasta sayısının sınırlı olması ve retrospektif olması çalışmamızın sınırlılıklarındandır.

Bu çalışma ile COVİD-19 kritik seyirli hastaların risk faktörleri, takip ve tedavisinde kullandığımız yöntemler ortaya konulmuştur. Bu sonuçların yoğun bakımda izlenen hastaların takip ve tedavisinin geliştirilmesine ve ölümlerin azaltılmasına katkı sağlayabileceği düşünülmekle birlikte, gelecekte yapılacak daha fazla hasta sayısını içeren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar ilişkisi: Yazar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497-506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5
2. Demirbilek Y, Pehlivantürk G, Özgüler ZÖ, Alp Meşe E. COVID-19 outbreak control, example of ministry of health of Turkey. Turk J Med Sci 2020;50:489-494. https://doi.org/10.3906/sag-2004-187
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention. JAMA 2020;323:1239-1242. https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648
4. Shang Y, Pan C, Yang X, Zhong M, Shang X. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. Ann Intensive Care 2020;10:73. https://doi.org/10.1186/s13613-020-00689-1
5. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. Lancet Psychiatry 2020;7:875-882. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X

6. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. N Engl J Med 2020;383:2451-2460. https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009575
7. Phua J, Weng L, Ling L, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. Lancet Respir Med 2020;8:506-517. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2
8. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med 2020;8:475-481. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5
9. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in critically Ill patients in the seattle region case series. N Engl J Med 2020;382:2012-2022. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004500
10. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the lombardy region, Italy. JAMA 2020;323:1574-1581. https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394
11. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 2020;180:934-943. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994
12. Chen R, Liang W, Jiang M, et al. Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China. Chest 2020;158:97-105. https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.010
13. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. Erişim adresi: https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19. Erişim tarihi 27 Mayıs 2020
14. Wang D, Hu B, Hu CM, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;323:1061-1069. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585
15. Zuccari S, Damiani E, Domizi R, et al. Changes in cytokines, haemodynamics and microcirculation in patients with sepsis/septic shock undergoing continuous renal replacement therapy and blood purification with cytoSorb. Blood Purif 2020;49:107-113. https://doi.org/10.1159/000502540
16. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the `Cytokine Storm' in COVID-19. J Infect 2020;80:607-613. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037
17. Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, et al. Management of COVID-19: the Zhejiang experience. J Zhejiang Univ (Med Sci) 2020;49:147-157. https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02
18. Erişkin hasta tedavisi. Erişim adresi: https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html. Erişim tarihi 24 Aralık 2020

Etik kurul onayı: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 09.06.2020 tarihinde 60116787-020/34151 sayılı Etik kurul izni alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

İ.H.A. makalenin konseptini hazırlamıştır. İ.H.A. tarafından literatür taraması ve edinilen bilgilerin yorumlanması yapılmıştır. Makale İ.H.A. tarafından yazılmıştır. İ.H.A. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmıştır. Makalenin tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Araştırma Makalesi *Research Article*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.839939

Ketamine/xylazine anesthesia is safe in hemorheological point of view: a preliminary report

Ketamin/ksilazin anestezi hemoreolojik bakış açısından güvenlidir: bir ilk rapor

Ilknur Hatice Akbudak, Ozgen Kilic Erkek, Egem Burcu Tuzcu, Hilmiye Pakyurek, Melek Bor Kucukatay

Gönderilme tarihi:15.12.2020 Kabul tarihi:11.02.2021

Abstract

Purpose: Some anesthetic drugs are known to have influence on circulation due to hemorheological effects. We aimed to investigate the possible effects of ketamin-xylazine anesthesia, which is extensively used in experimental animal laboratories on hemorheological parameters.

Materials and methods: Adult, male Wistar-Albino rats were divided into two as control (pre-anesthesia) and post-anesthesia (n=17). Ketamin-HCl/Xylazine-HCl (90 mg/kg-10 mg/kg) were injected intraperitoneally. Intracardiac heparinized blood was collected either without anesthesia (control group) or after anesthesia (post-anesthesia group) following the loss of reflexes such as righting, cornea and withdrawal. Erythrocyte deformability was determined by an ektacytometer, while WBV (at shear rates of 38, 76 and 190 s-1) and PV (at 190 s-1 shear rate) at standard (40%) and otolog hematocrit (Hct) were measured via a cone-plate rotational viscometer.

Results: Mean time taken for the disappearance of righting reflex was 4±3.6, corneal reflex 8±6.8 and for withdrawal reflex 10±6.7 min. 90 mg/kg Ketamin-10 mg/kg Xylazine administration did not affect RBC deformability, WBV and PV of the rats.

Conclusion: These results demonstrate that, use of Ketamin/Xylazine anesthesia may be recommended especially when dealing with hemorheological, cardiovascular and hematological parameters.

Key words: Ketamin/xylazine, anesthesia, erythocyte deformability, viscosity, rat.

Akbudak IH, Kilic Erkek O, Tuzcu EB, Pakyurek H, Bor Kucukatay M. Ketamine/xylazine anesthesia is safe in hemorheological point of view: a preliminary report. Pam Med J 2021;14:444-450.

Öz

Amaç: Bazı anestezik ilaçların hemoreolojik etkileri nedeniyle dolaşımı etkilediği bilinmektedir. Deney hayvan laboratuarlarında yaygın olarak kullanılan ketamin-ksilazin anestezisinin hemoreolojik parametreler üzerine olası etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Yetişkin, erkek Wistar-Albino sıçanlar kontrol (anestezi öncesi) ve anestezi sonrası (n=17) olarak ikiye ayrıldı. Ketamin-HCl/Xylazine-HCl (90 mg/kg-10 mg/kg) intraperitoneal olarak enjekte edildi. İntrakardiyak heparinize kan anestezi olmadan (kontrol grubu) veya anestezi sonrası (anestezi sonrası grup) düzeltme, kornea ve geri çekme gibi reflekslerin kaybını takiben alındı. Eritrosit deformabilitesi bir ektasitometre ile belirlendi, WBV ise (38, 76 ve 190 s-1 kesme hızlarında) ve PV (190 sn-1 kesme hızında) standartta (%40) ve otolog hematokrit (Hct) bir koni plakalı rotasyonel viskometre ile ölçülmüştür.

Bulgular: Doğrultma refleksinin kaybolması için alınan ortalama süre 4±3,6, kornea refleksi 8±6,8 ve geri çekilme refleksi 10±6,7 dakika idi. 90 mg/kg Ketamin-10 mg/kg Xylazine uygulaması, sıçanların RBC deforme olabilirliğini, WBV ve PV'sini etkilememiştir.

Sonuç: Bu sonuçlar, Ketamin/Xylazine anestezisinin özellikle hemoreolojik, kardiyovasküler ve hematolojik parametrelerle uğraşırken önerilebileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Ketamin/ksilazin, anestezi, eritrosit deformobilite, viskozite, sıçan.

Akbudak İH, Kılıç Erkek Ö, Tuzcu EB, Pakyürek H, Bor Küçükatay M. Ketamin/ksilazin anestezi hemoreolojik bakış açısından güvenlidir: bir ilk rapor. Pam Tıp Derg 2021;14:444-450.

Ilknur Hatice Akbudak, Ass. Prof. Pamukkale University Hospital, Department of Anesthesia and Reanimation, Kinikli, 20070 Denizli, Turkey, e-mail: ilhakbudak@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-9937-9169) (Corresponding Author)

Ozgen Kilic Erkek, PhD Student, Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Denizli, Turkey, e-mail: oerkek@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-8037-099X)

Egem Burcu Tuzcu, Research Ass. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Denizli, Turkey, e-mail: egemburcu.ebt@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-9499-2316)

Hilmiye Pakyurek, Research Ass. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Denizli, Turkey, e-mail: hpakyurek@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-7084-3770)

Melek Bor Kucukatay, Prof. MD. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Denizli, Turkey, e-mail: mbor@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-9366-0205)

Introduction

Ketamine, which dissolves in water and oil reaches plasma peak concentration in 1-5 minutes (min) in intravenous (i.v.) application and in 15-30 min in oral administration [1, 2]. These differences may be due to incomplete absorption from the gastrointestinal tract and the first pass through the liver [3]. Ketamine is commonly used for sedation in short-term medical processes as endoscopy and circumcision during which striped muscle relaxation is unnecessary. It is also approved alone or in combination with other drugs for general anesthesia [4-7]. It binds to N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in the posterior cornu of the medulla spinalis and provides long-term analgesic efficacy with a single application [8]. In humans, ketamine is used for short-term interventions such as circumcision and endoscopy for sedation.

Xylazine is a widely used transclysing agent for premedication. Sheep and goats are extremely sensitive to the influence of this substance [9]. A single bolus injection of the combination of ketamine and xylazine has advantages such as observation of the effect in a short time and duration. On the other hand; repeated doses and continuous infusion cause delays in recovery from anesthesia [10]. It has been reported that xylazine causes a decrease in heart rate and cardiac output, as well as a temporary hypertension and subsequent hypotension [9].

Main components of hemorheology are flow, erythrocyte deformability and aggregation [11] whereas hematocrit (Hct) and plasma viscosity (PV) are determinants of whole blood viscosity (WBV). Capillary diameter is smaller than that of the red blood cell (RBC) in many parts of the circulation. For this reason, erythrocytes need to change their shape in order to maintain tissue oxygenation [12]. Although some anesthetic drugs were demonstrated to cause microcirculatory disorders through cardiovascular and hemorheological effects [13-16], the influence of ketamine/xylazine anesthesia, on hemorheological parameters remains unknown. In order to minimize or eliminate side effects of ketamine such as high muscular tone, chills, increase in body temperature, increase in intraocular and arterial pressure, it is often used in combination with xylazine [17]. Ketamine/xylazine anesthesia is often used in laboratory animal studies [18]. If this combination affects hemodynamics of the animal like other anesthetics outlined above, having this knowledge would be important to discuss the results of especially cardiovascular, hemorheological studies. Therefore, we aimed to investigate the effects of ketamine/xylazine (90 mg/kg ketamine-HCl/10 mg/kg xylazine-HCl) anesthesia, on RBC deformability, WBV and PV in rats. Ketamine and Xylazine doses and way of delivery were selected based on the doses and application way frequently used for anesthesia during experimental studies.

Material and methods

Adult, male 250-300 g, 4-6 months old Wistar-Albino rats were used in experiments. Ketamine-HCl/Xylazine-HCl (90 mg/kg/10 mg/kg) were injected intraperitoneally. Rats were randomly grouped as control (pre-anesthesia, n=17) and post-anesthesia. Heparinized (15 IU/ml) blood was drawn either without anesthesia (control group) or following anesthesia after the loss of righting, corneal and withdrawal reflexes (post-anesthesia group). Equal amount of subcutan (s.c.) saline was injected after intracardiac blood collection to prevent rats from dehydration. Disappearing time of reflexes was determined as the period from injection of the anesthetic agent (ketamine/xylazine) to the loss of reflexes. The animal was placed on its back and failure to right itself was considered as the loss of righting reflex. The animal that rights itself was deemed as being awake. The corneal reflex was evaluated by gently pressing on the cornea with a piece of cotton. The paw withdrawal reflex was evaluated by pressing interdigital hind paw skin with hemostatic forceps in a manner that would not cause tissue damage [19].

Animals were provided by Pamukkale University Experimental Animals Research Unit (DEHAB). The animals were examined closely while under anesthesia and after the recovery from anesthesia. The study was approved by Animal Experiments Ethics Committee and conducted in accordance with the guidelines of this committee.

Erythrocyte deformability measurements

Erythrocyte deformability was measured using an ectacytometer (LORCA; RRMechatronics, Hoorn, The Netherlands) at various fluid shear stresses between 0.3 and 30 Pa [20]. All measurements were performed out at 37°C. A low hematocrit (Hct) erythrocyte suspension in an isotonic polyvinylpyrrolidone medium (4% polyvinylpyrrolidone 360 solution; MW 360kD; Sigma P 5288; St. Louis, MI) was sheared in a device involving a glass cup and a precisely fitting bob, with a gap of 0.3 mm. After the direction of a laser beam, the diffraction pattern produced by the deformed cells was analyzed. An elongation index (EI) was calculated as EI=(L-W)/(L+W), where L and W are the length and width of the diffraction pattern.

Determination of whole blood and plasma viscosities

WBV [at shear rates of 38, 76 and 190 s^{-1} at autologous and standard (40%) Hct] and PV (at 190 s^{-1} shear rate) were determined with a Wells-Brookfield cone-plate rotational viscometer (model DV-II+Pro; Brookfield Engineering Labs, Middleboro, MA) at 37°C. The Hct value was adjusted to 0.4 L/L by removing or adding a calculated amount of autologous plasma obtained after centrifugation at 1400×g, 6 min. Hct was measured by a Hct ruler.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using SPSS 25.0 software (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.). Given that the difference between independent groups would have a large effect size (d=0.89), a power analysis was performed before the study. It was observed that when at least 34 rats were included (at least 17 rats per group), that would result in 80% power with a confidence level of 95%. Continuous data were reported as mean ± standard deviation (SD). For testing normality, Shapiro Wilk test was used. If parametric test conditions were satisfied Paired Samples t test; and if parametric test conditions were not satisfied Wilcoxon signed rank test was used for pairwise comparisons. $P<0.05$ was considered statistically significant.

Results

Disappearing time of reflexes after ketamine/xylazine (90 mg/kg-10 mg/kg) anesthesia are demonstrated in Table 1. RBC deformability (i.e., the elongation index, EI) was measured at 9 shear stresses between 0.3 and 30.0 pascal (Pa) and shown in Table 2. Ketamine/xylazine anesthesia applied in the current study, did not cause any statistically significant alteration in RBC deformability. Table 3 demonstrates that the anesthesia yielded no statistically significant change in WBVs determined at 3 shear rates between 38 and 190 s^{-1} and PV measured at 190 s^{-1}.

Table 1. Disappearing time of reflexes after ketamine/xylazine (90 mg/kg/10 mg/kg) anesthesia

Disappearing Time of Reflexes	After Anesthesia Mean ± Standard Deviation (min)
Righting Reflex	4.040±3.600
Corneal Reflex	8.020±6.800
Withdrawal Reflex	10.340±6.720

Table 2. RBC deformability measurements before and after ketamine/xylazine (90 mg/kg/10 mg/kg) anesthesia

EI (Pa)	Before Anesthesia Mean ± Standard Deviation	After Anesthesia Mean ± Standard Deviation	*p* value
0.30	0.101±0.025	0.113±0.020	0.149
0.53	0.161±0.031	0.167±0.026	0.486
0.95	0.251±0.032	0.251±0.031	0.942
1.69	0.347±0.026	0.335±0.0431	0.301
3.00	0.431±0.023	0.419±0.038	0.244
5.33	0.495±0.019	0.479±0.042	0.209
9.49	0.539±0.018	0.521±0.045	0.088
16.87	0.573±0.017	0.551±0.047	0.058
30.00	0.596±0.020	0.575±0.040	0.061

Table 3. Whole blood viscosity (WBV), plasma viscosity (PV) and hematocrit (Hct) measurements before and after ketamine/xylazine (90 mg/kg/10 mg/kg) anesthesia

	Before Anesthesia Mean ± Standard Deviation	After Anesthesia Mean ± Standard Deviation	*p* value
WBV at native Hct (38 s^{-1})	5.738±0.401	5.530±0.665	0.343
WBV at native Hct (76 s^{-1})	4.528±0.368	4.470±0.531	0.257
WBV at native Hct (190 s^{-1})	4.123±0.687	3.754±0.673	0.081
WBV at standard (%40) Hct (38 s^{-1})	6.010±0.506	5.510±0.682	0.800
WBV at standard (%40) Hct (76 s^{-1})	4.935±0.292	4.288±0.697	0.857
WBV at standard (%40) Hct (190 s^{-1})	4.317±0.530	3.714±0.710	0.537
PV (190 s^{-1})	1.925±0.254	1.808±0.233	0.589
Hct (%)	40.929±5.061	40.294±6.362	0.736

Discussion

Ketamine is widely used due to its analgesic and antiarrhythmic anesthetic effects. It shows its effect faster and quicker than other anesthetics [21]. Although ketamine has side effects such as bradycardia, conduction disorders, hypotension, respiratory depression and hypoxia, It is frequently used for its sedative, analgesic and musculorelaxane effects [21, 22]. Ketamine is known to interact with NMDA receptors, voltage sensitive calcium channel receptors, opioid, monoaminergic and muscarinic receptors. Unlike other injectable anesthetics ketamine stimulates alpha-2 adrenergic receptors without interacting with GABA receptors. Ketamine is one of the first anesthetics used in veterinary medicine for analgesic and sedative purposes [23, 24]. Xylazine hydrochloride is defined as the general name of 2- (2.6, dimethylphenylamino) -4H-5.6 dihydro-1.3 thiazin hydrochloride, which is a commonly used drug in veterinary practice due to its intensive sedative, analgesic and myorelaxane properties [25]. Its sedative and analgesic effect is caused by the stimulation of α2 adrenoreceptors in central nervous system (CNS). The muscle relaxant effect occurs by preventing intraneuronal transmission in CNS [26]. The cardiovascular system depression or arrhythmia observed following treatment with xylazine alone or in combination may limit its use [27]. Acquisition and interpretation of data, technical procedures When xylazine is administered as an i.v bolus injection, bradycardia and short-term (5-10 min) hypertension, followed by a decrease in cardiac output and blood pressure over a longer period of time occurs [28]. These effects are observed in almost all species [29]. Ketamine-HCl/Xylazine-HCl combination is commonly used for anesthetic purposes in experimental animal studies. Results of the current study

demonstrate for the first time that despite their cardiovascular side effects, i.p. administration of Ketamine-HCl/Xylazine-HCl (90 mg/kg-10 mg/kg) does not affect RBC deformability, WBV, PV and Hct values. Ketamine and Xylazine doses were selected based on the doses commonly used for anesthesia in our laboratory.

Disappearing time of reflexes was investigated in order to determine the beginning of the anesthesia period. Janssen et al. [30] injected 80 mg/kg ketamine and 10 mg/kg xylazin to rats and found that righting reflex was lost after 3±1.3 min. Giroux et al. [31] also injected the same dose of i.p. ketamine and xylazine to 3, 6, 12 and 18 months old rats. They noted that, both corneal and withdrawal reflexes were absent on the 15th min. When the same authors injected i.p. 125 mg/kg ketamine and 10 mg/kg xylazine to 3, 6, 12 months old rats, they once more observed disappearance time of corneal and withdrawal reflexes at the 15th min [19]. They concluded that, age of rats and the doses of anesthesia injected mostly affects the recovery time of the reflexes, but not the disappearance time. Our findings, partly similar to the results of the studies discussed above indicated the loss of righting reflex as 4±3.6 min, corneal reflex as 8±6.8 min, and withdrawal reflex as 10±6.7 min in response to i.p. administration of ketamine-HCl/xylazine-HCl (90 mg/kg-10 mg/kg) to 4-6 months old rats.

Effectual blood supply plays an important role in proper maintenance of tissue metabolism and thus, function. Blood supply and the metabolic tissues demand are kept in balance by vascular control mechanisms [32]. Much importance was not given to the hemorheological parameters as determinants of resistance to flow for many decades. On the other hand, vascular component has been studied extensively. Impaired hemorheological properties are known to affect tissue perfusion negatively [33, 34]. The high deformability of the RBC facilitates blood flow even at high hematocrit, particularly in the microcirculation [35].In addition, the ability of the entire RBC to deform is of crucial importance for performing its function in oxygen delivery. Deformability is also a determinant of the cell survival time in the circulation [11]. WBV is one of the components of the resistance to blood flow and perfusion of the microcirculation, although other factors such as pressure difference, sympathetic system activity, resistance of arterioles, local metabolic demand, local vasodilators such as nitric oxide and prostacyclin and other factors take place in the whole picture [36, 37]. The main determinants of WBV are PV, Hct, shear stress and shear rate, RBC deformability, RBC aggregation, fibrinogen concentration. and temperature [36]. This is why we measured WBV at otolog and standard Hct at different shear rates. Erythrocyte deformability is known as a major determinant at high shear stress whereas erythrocyte aggregation determines the WBV at low shear stress [38].

Some anesthetics are known to alter hemorheological parameters [16]. 40 mg/kg morphine injection caused decrement in erythrocyte deformability and increment in RBC membrane fluidity. In line with these results, it has been suggested that the secondary structure of erythrocyte membrane proteins changes and RBC membrane opioid receptors are directly affected. Morphine is an amphipathic substance and its hydrophobic part can penetrate the lipid barrier. A decrease in membrane lipid fluidity and an increase in osmotic fragility yields hemolysis easily [15]. The time-dependent effects of in vitro propofol on RBC aggregation, erythrocyte deformability and morphology at plasma concentrations required for sedation and general anesthesia were investigated in another study. Blood samples obtained from healthy individuals were incubated with propofol at plasma concentrations of 0, 2, 4 μg/ml for 1, 2 and 4 hours in a 37°C water bath. Similar to our results, propofol did not affect erythrocyte deformability, aggregation and morphology over a 4 hour incubation period, indicating that that propofol does not negatively affect microcirculation at normal clinical doses [39]. Mokken et al. [13] compared hemorheological parameters of patients who were anesthetized with fentanyl alone and propofol fentanyl combination. Postoperative hematocrit value was found to be decreased. A significant increase was found in all shear rates in WBV corrected for low hematocrit value in propofol + fentanyl group. No significant alteration in RBC deformability was observed. On the other hand, when WBV in chronic heroin users was evaluated, a significant reduction in WBV at all shear stresses and an increase in erythrocyte

aggregation was observed [40]. Combined halothane and pentobarbital administration was shown to cause decrement in erythrocyte deformability and antioxidant enzymes [14].

In conclusion, results of the current study demonstrate that Ketamine-HCl/Xylazine-HCl anesthesia at a dose of 90 mg/kg-10 mg/kg is safe in hemorheological point of view. This type of anesthesia may be preferred especially when dealing with hemorheological, cardiovascular and hematological parameters. On the other hand, current study may be accepted as a preliminary one. Studies investigating effects of Ketamine-HCl/Xylazine-HCl combination on hemorheological parameters in other species, with different doses and application ways may be conducted in order to clarify the subject.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Lauretti GR, Lima IC, Reis MP, Prado WA, Pereira NL. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. Anesthesiology 1999;90:1528-1533. https//doi.org/10.1097/00000542-199906000-00005
2. Azevedo VM, Lauretti GR, Pereira NL, Reis MP. Transdermal ketamine as an adjuvant for postoperative analgesia after abdominal gynecological surgery using lidocaine epidural blockade. Anesth Analg 2000;91:1479-1482. https//doi.org/10.1097/00000539-200012000-00034
3. Grant IS, Nimmo WS, Clements JA. Pharmacokinetics and analgesic effects of i.m. and oral ketamine. Br J Anaesth 1981;53:805-810. https//doi.org/10.1093/bja/53.8.805
4. Duman RS. The dazzling promise of ketamine. Cerebrum 2018;2018:04-18.
5. Anghelescu DL, Tesney JM. Neuropathic pain in pediatric oncology: a clinical decision algorithm. Paediatr Drugs 2019;21:59-70. https//doi.org/10.1007/s40272-018-00324-4
6. Chomchai S, Phuditshinnapatra J, Mekavuthikul P, Chomchai C. Effects of unconventional recreational drug use in pregnancy. Semin Fetal Neonatal Med 2019;24:142-148. https//doi.org/10.1016/j.siny.2019.01.010
7. Louer R, McKinney RC, Abu Sultaneh S, Lutfi R, Abulebda K. Safety and efficacy of a propofol and ketamine based procedural sedation protocol in children with cerebral palsy undergoing botulinum toxin a injections. PM R 2019;11:1320-1325. https//doi.org/10.1002/pmrj.12146
8. Malinovsky JM, Lepage JY, Cozian A, Mussini JM, Pinaudt M, Souron R. Is ketamine or its preservative responsible for neurotoxicity in the rabbit? Anesthesiology 1993;78:109-115. https//doi.org/10.1097/00000542-199301000-00016
9. Grant C, Upton RN. Cardiovascular and haemodynamic effects of intramuscular doses of xylazine in conscious sheep. Aust Vet J 2001;79:58-60. https//doi.org/10.1111/j.1751-0813.2001.tb10642.x
10. Lin HC, Purohit RC, Powe TA. Anesthesia in sheep with propofol or with xylazine-ketamine followed by halothane. Vet Surg 1997;26:247-252. https//doi.org/10.1111/j.1532-950x.1997.tb01494.x
11. Stuart J, Nash GB. Red cell deformability and haematological disorders. Blood Rev 1990;4:141-147. https//doi.org/10.1016/0268-960x(90)90041-p
12. Gyawali P, Richards RS, Bwititi PT, Nwose EU. Association of abnormal erythrocyte morphology with oxidative stress and inflammation in metabolic syndrome. Blood Cells Mol Dis 2015;54:360-363. https//doi.org/10.1016/j.bcmd.2015.01.005
13. Mokken FC, Henny CP, Gelb AW, et al. The effects of propofol compared to high-dose fentanyl anesthesia on rheologic parameters in coronary artery surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 1993;7:10-16. https//doi.org/10.1016/1053-0770(93)90111-w
14. Yesilkaya A, Ertug Z, Yegin A, Melikoglu M, Baskurt OK. Deformability and oxidant stress in red blood cells under the influence of halothane and isoflurane anesthesia. Gen Pharmacol 1998;31:33-36. https//doi.org/10.1016/s0306-3623(97)00426-6
15. Nie X, Wen ZY, Yan ZY, Huang L, Sun D, Cheng B. Effects of morphine on rheological properties of rat red blood cells, Clin Hemorheol Microcirc 2000;22:189-195.
16. Alet AI, Basso SS, Castellini HV, Delannoy M, Alet N, D'Arrigo M, Riquelme BD. Hemorheological in vitro action of propofol on erythrocytes from healthy donors and diabetic patients. Clin Hemorheol Microcirc 2016;64:157-165. https://doi.org/10.3233/ch-162054
17. Afshar SF, Baniadam A, Marashıpour PS. Effect of xylazine-ketamine on arterial blood pressure, arterial blood pH, blood gases, rectal temperature, heart and respiratory rates in goats, Bull Vet Inst Pulawy 2005;49:481-484.
18. Fish E, Brown MJ, anneman PJ. Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals, 2nd ed. In: San Diego: American College of Laboratory Animal Medicine Series: Academic Press, 2008.
19. Giroux MC, Hélie P, Burns P, Vachon P. Anesthetic and pathological changes following high doses of ketamine and xylazine in Sprague Dawley rats. Exp Anim 2015;64:253-260. https://doi.org/10.1538/expanim.14-0088

20. Hardeman MR, Goedhart PT. Methods in Hemorheology. In: Handbook of Hemorheology and Hemodynamics, Baskurt OK, Hardeman MR, Rampling MW, Meiselman HJ. (eds), IOS Press: Netherlands, 2007.
21. Haskins SC. Anaesthetic management of patients with cardiopulmonary disorders. In: World Veterinary Congress Proceedings, Tokyo,1995:195.
22. Rohrbach H, Korpivaara T, Schatzmann U, Spadavecchia C. Comparison of the effects of the alpha-2 agonists detomidine, romifidine and xylazine on nociceptive withdrawal reflex and temporal summation in horses. Vet Anaesth Analg 2009;36:384-395. https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2009.00466.x
23. Hall LW, Clarke KW. Veterinary anaesthesia. 9th ed. London: Baillière Tindall. 1991:25-29.
24. Paddleford RR, Harvey RC. Alpha 2 agonists and antagonists, Vet Clin North Am Small Anim Pract 1999;29:737-745. https://doi.org/10.1016/s0195-5616(99)50058-2
25. Clarke KW. and Hall LW. A survey of anaesthesia in small animal practice: AVA/BSAVA Report Vet Anaesth Analg 1990;17:4-10. https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.1990.tb00380.x
26. Gokhan GA, Gurer IE, Akyuz M, Tuncer R. A case of extraventricular neurocytoma of the spinal cord, Neuropathology 2008;28:322-325. https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2007.00843.x
27. Cassu RN, Melchert A, Canoa JT, Martins PD. Sedative and clinical effects of the pharmacopuncture with xylazine in dogs. Acta Cir Bras 2014;29:47-52. https://doi.org/10.1590/S0102-86502014000100007
28. Sinclair MD. A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. Can Vet J 2003;44:885-897.
29. Gaynor JS, Muir W. Handbook of Veterinary Pain Management. London, Mosby, 2000.
30. Janssen CF, Maiello P, Wright MJ, Kracinovsky KB, Newsome JT. Comparison of atipamezole with yohimbine for antagonism of xylazine in mice anesthetized with ketamine and xylazine. J Am Assoc Lab Anim Sci 2017;56:142-147.
31. Giroux MC, Santamaria R, Hélie P, Burns P, Beaudry F, Vachon P. Physiological, pharmacokinetic and liver metabolism comparisons between 3-, 6-, 12- and 18-month-old male Sprague Dawley rats under ketamine-xylazine anesthesia. Exp Anim 2016;65:63-75. https://doi.org/10.1538/expanim.15-0039
32. Akbudak IH, Kucukatay V, Kilic Erkek O, Ozdemir Y, Bor Kucukatay M. Investigation of the effects of major ozone autohemotherapy application on erythrocyte deformability and aggregation. Clin Hemorheol Microcirc 2019;71:365-372. https://doi.org/10.3233/CH-180417
33. Chien S. Biophysical behavior of red cells in suspensions in: the red blood cells. In: Surgenor DM (ed), 2.Academic Press, New York, 1975:1031-1133.
34. Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. Semin Thromb Hemost 2003;29:435-450. https://doi.org/10.1055/s-2003-44551
35. El Sayed MS. Effects of exercise and training on blood rheology. Sports Med 1998;26:281-292. https://doi.org/10.2165/00007256-199826050-00001
36. Bagher PI, Segal SS. Regulation of blood flow in the microcirculation: role of conducted vasodilation. Acta Physiol (Oxf) 2011;202:271-284. https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2010.02244.x
37. Hellsten Y, Nyberg M, Jensen LG, Mortensen SP. Vasodilator interactions in skeletal muscle blood flow regulation. J Physiol 2012;590:6297-6305. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.240762
38. Herńandez GN, Dabin C, Gayol del MC, Rasia ML. Haemorheological variables in a rat model of hypertriglyceridaemic obesity and diabetes. Vet Res Commun 2002;26:625-635. https://doi.org/10.1023/a:1020920820767
39. Kim YH, Chung HG, Myung SA. In vitro effect of clinical propofol concentrations on red blood cell aggregation and deformability. Clin Hemorheol Microcirc 2012;51:287-292. https://doi.org/10.3233/CH-2012-1535
40. Antonova N, Zvetkova E, Ivanov I, Savov Y. Hemorheological changes and characteristic parameters derived from whole blood viscometry in chronic heroin addicts. Clin Hemorheol Microcirc 2008;39:53-61.

Ethics committee approval: The study was approved by Pamukkale University Animal Experiments Ethics Committee (PAUHADYEK-32244, 03.06.2020) and conducted in accordance with the guidelines of this committee.

Contributions of authors

I.H.A. conceptualized and designed the article, I.H.A., M.B.K., O.K.E. coordinated and collected the clinical data, reviewed the literature, wrote and drafted the initial manuscript. O.K.E., E.B.T., H.A. kept statistics, I.H.A., E.B.T., M.B.K. wrote text evaluation and discussion. All authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

Araştırma Makalesi *Research Article*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.748871

Decrease in inflammation markers with ustekinumab treatment in moderate-severe psoriasis

Orta şiddette ve şiddetli psoriasis hastalarında ustekinumab tedavisi sonrası inflamatuar belirteçlerde azalma

Banu Taşkın, Bachar Memet, Eren Vurgun, Sibel Alper

Gönderilme tarihi:07.06.2020 Kabul tarihi:18.02.2021

Abstract

Purpose: Psoriasis is a chronic, inflammatory, and systemic disease. The disease activity is usually measured by Psoriasis Area and Severity Index (PASI), however, further objective laboratory tools are needed. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR) and mean platelet volume (MPV) are objectively calculated markers that increase in inflammation. This study aimed to investigate the utility of these markers for follow-up of systemic inflammation and response to treatment.

Material and methods: A total of 25 patients who had moderate or severe psoriasis vulgaris, who received ustekinumab treatment were retrospectively evaluated in the study. In patients, pre-treatment PASI, complete blood count parameters, serum CRP levels and NLR, PLR and MPV values in the follow up when they achieved PASI 75 and/or more improvement were recorded. Patients with an additional inflammatory disease or accompanying infection were excluded from the study.

Results: While a statistically significant decline was recorded in NLR and PLR (p<0.05), no significant change was observed in MPV and CRP after the therapy success where patients achieved an improvement greater than or equal to PASI 75.

Conclusion: We conclude that the correlation with the response to treatment and NLR and PLR levels show that these markers may be beneficial for assessment of disease severity either in combination with current scores or alone. These markers are cost effective predictors that can easily be measured in routine practice.

Key words: Psoriasis, treatment, neutrophil-lymphocyte ratio.

Taskin B, Memet B, Vurgun E, Alper S. Decrease in inflammation markers with ustekinumab treatment in moderate-severe psoriasis. Pam Med J 2021;14:452-459.

Öz

Giriş: Psoriasis kronik, inflamatuar ve sistemik bir hastalıktır.Psoriasiste hastalık şiddetini ölçmek için Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) yanı sıra daha objektif laboratuar araçlarına ihtiyaç vardır. Nötrofil lenfosit oranı (NLO), trombosit lenfosit oranı (TLO) ve ortalama trombosit hacmi (OTH) çeşitli inflamatuar hastalıklarda arttığı bilinen belirteçlerdir. Bu çalışmada amacımız orta şiddette ve şiddetli psoriasis vulgarisi olan hastalarda NLO, TLO ve OTH değerlerinin ustekinumab tedavisi ile değişimlerini araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışmada orta şiddette veya şiddetli psoriasis vulgarisi olup, ustekinumab tedavisi verilen kronik plak tipi psoriasis tanılı 25 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların tedavi öncesi PAŞİ, tam kan sayımı parametreleri, serum CRP seviyeleri ve PAŞİ 75 ve/veya üzeri başarı elde edildikleri kontrollerindeki değerleri kaydedilmiştir. Tam kan sayımı belirteçleri, OTH ve CRP değeri determine edilmiştir. Ek inflamatuar hastalığı ve eşlik eden enfeksiyonu olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Bulgular: Hastaların PAŞİ 75 başarı ve üzeri elde ettikleri incelemelerde NLO, TLO oranlarında istatistiksel olarak anlamlı düşme (p<0,05) saptanırken OTH ve CRP değerlerinde tedavi başarısı sonrası anlamlı değişiklik izlenmemiştir.

Sonuç: NLO ve TLO değerlerinde tedavi yanıtı alınmasıyla anlamlı düşme olduğu gösterdik. Bu göstergeler rutin pratikte kolay ölçülebilen ve maliyet açısından verimli belirteçlerdir.

Anahtar kelimeler: Psoriasis, tedavi, nötrofil lenfosit oranı.

Taşkın B, Memet B, Vurgun E, Alper S. Orta şiddette ve şiddetli psoriasis hastalarında ustekinumab tedavisi sonrası inflamatuar belirteçlerde azalma. Pam Tıp Derg 2021;14:452-459.

Banu Taşkın, MD, Koç University Hospital, Department of Dermatology, Istanbul, Turkey, e-mail: drbanutaskin@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-9651-9258) (Corresponding Author)

Bachar Memet, MD, Koç University Hospital, Department of Dermatology, Istanbul, Turkey, e-mail: dr.bachar@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-7731-943X)

Eren Vurgun, MD, Sorgun State Hospital, Department of Medical Biochemistry, Yozgat, Turkey, e-mail: eren_vurgun@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-2288-1123)

Sibel Alper, PhD, Koç University Hospital, Department of Dermatology, Istanbul, Turkey, e-mail: sibelalper2010@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-9086-2250)

Introduction

Psoriasis affects skin with erythematous scaly plaques characterized by immune-mediated chronic inflammation. Recent genome wide association studies have shown that in patients with psoriasis vulgaris there is a strong association IL12/1L23 and IL17 pathway, HLA-Cw0602 and ERAP1 gene [1, 2]. The cellular infiltration consists mainly of CD4 and CD8 T cells and polymorphonuclear leukocytes. Increased proliferation of keratinocytes is observed as parakeratosis in histopathology and subcorneal microabcesses may be detected in skin biopsies. Comorbidity studies have shown association with metabolic syndrome, coronary heart disease in psoriasis. Psoriasis vulgaris is considered as a systemic inflammatory disease in recent years [1].

The severity of the disease must be determined in order to help the patient receive a suitable, efficient and safe therapy. However, there is no method which can thoroughly determine the severity of the disease. The most common scale used to determine the severity of psoriasis is Psoriasis Area Surface Index (PASI). PASI ranks the symptoms of erythema, desquamation [scaling] and induration [infiltration] according to their prevalence on anatomic localization. It is commonly used in the follow-up of the therapy. Another assessment method is Body Surface Area (BSA) which is calculated according to the distribution of the lesions [3]. However, both methods are subjective and in same patient the score may differ depending on the clinician. Moreover, they cannot evaluate the underlying chronic microvascular inflammation [4]. Neutrophils-lymphocytes ratio (NLR), mean platelet volume (MPV) and platelets-lymphocytes ratio (PLR) are simple markers that show systemic inflammatory response and that can be measured with hemogram. NLR is obtained by dividing the number of neutrophils by the number of lymphocytes and PLR by dividing the platelet count by the number of lymphocytes. Recently, NLR and PLR have been accepted as subclinical inflammatory markers and commonly used in several chronic inflammatory conditions such as cardiovascular diseases [5, 6], rheumatoid arthritis [7], inflammatory bowel diseases [8] and malignancies. MPV is a marker of thrombocyte activation. MPV value increases in acute coronary syndrome and is asserted to be a marker for early detection of other cardiovascular risk factors such as atherosclerosis [9], metabolic syndrome, diabetes mellitus [10] and hyperlipidemia [9-11]. It is also asserted that there is relationship between PLR and C reactive protein (CRP) value of NLR and PLR [12].

This study aimed to compare NLR, PLR and MPV values and serum CRP levels in patients with moderate or severe psoriasis before and after ustekinumab therapy to assess their utility in disease management.

Material and methods

A total of 25 patients with moderate or severe chronic plaque psoriasis, who received ustekinumab therapy were retrospectively analysed in this study. Approval was obtained from the scientific research ethics committee. In patients, pre-treatment PASI, complete blood count parameters, serum CRP levels (CRP-Latex, normal range <0.5 mg/dL; <0.1 mg/dL low risk, 0.1-0.3 mg/dL medium risk, >0.3 mg/dL high risk) in the follow ups when they achieved PASI 75 improvement were recorded. Hemoglobin (Hb), neutrophils, lymphocytes, leukocytes, erythrocytes, platelets, MPV were determined in complete blood count. NLR was obtained by dividing the number of neutrophils by the number of lymphocytes and PLR by dividing the platelet count by the number of lymphocytes.

Ustekinumab was administered to the patients every 12 weeks after an induction dose in months 0 and 1. The dose of ustekinumab was 90mg for patients who weighed 100kg or more and 45mg for patients who weighed below 100kg. Patients under the age of 18, pregnant and lactating women, patients who had a disease other than psoriasis, and patients with active infection history were excluded from the study. Patients who had erythrodermic and arthropathic psoriasis were also excluded from the study. All blood tests were analysed in the same laboratory.

Statistical analysis was performed with SPSS 17.0 program. For normally distributed parameters Student-t test was used while Mann-Whitney U test was used for non-normally distributed parameters. Normally distributed parameters were expressed as mean ± standard

deviation values, whereas non-normally distributed parameters were expressed as median values (25th percentile-75th percentile). Shapiro-Wilk test, dependent samples t test for normally distributed parameters and Wilcoxon test for non-normally distributed parameters were used for the differences between pre-treatment and post-treatment parameters. Spearman Rank Correlation was used to find correlations between PASI and CRP values.

Results

Mean age of the patients included in the study was 42.52 (±12.6). Ten patients (%40) were female and 15 patients (%60) were male. Mean duration of the disease was 11.48 years [±7.09] and mean PASI score was 17.02.

Pre-treatment and post-treatment blood count parameters are given in Table 1. Pre-treatment NLR was 2.34 (median 1.71-2.73) and NLR after PASI 75 was achieved was 1.93 [median 1.59-2.75]. The difference was statistically significant (p=0.023) (Figure 1). A significant difference was recorded between pre-treatment PLR value (125.8; med 87.5-143.5) and post-treatment PLR value (107.5; med 83.2-137.9). MPV value was 9.77 μm^3 (±0.89) before the therapy and 9.83 μm^3 (±1.28) after the therapy. The difference was not significant (p=0.76).

Pre-treatment CRP level was 0.28ng/dL (med 0.09-0.69) and post-treatment CRP level was 0.22ng/dL (med 0.06-0.57). The difference was not statistically significant (p=0.25). No significant relationship was found between pre-treatment and post-treatment PASI and CRP values.

When female and male genders were compared pre-treatment PASI value was found statistically significantly higher in male patients (p=0.043). No difference was recorded between female and male genders in terms of NLR, PLR and MPV values (Table 2).

Table 1. Pre-treatment and post-treatment parameters

Parameters	n	Pre-treatment	Post-treatment	*p*
Hb (g/dL)	25	14.88±1.25	14.80±1.35	0.55
WBC (10^3 /mm^3)	25	8.61±2.74	8.50±1.78	0.84
Nc (10^3 /mm^3)	25	4.95 (4.18-6.77)	4.86 (4.32-5.82)	0.08
Lc (10^3 /mm^3)	25	2.40±0.68	2.52±0.83	0.25
N/L ratio	25	2.34 (1.71-2.73)	1.93 (1.59-2.75)	**0.023**
Pc (10^3 /mm^3)	25	262 (219-312)	247 (220-288)	**0.04**
MPV (μm^3)	25	9.77±0.89	9.83±1.28	0.76
P/L ratio	25	125.8 (87.5-143.5)	107.5 (83.2-137.9)	**0.04**
CRP	25	0.28 (0.09-0.69)	0.22 (0.06-0.57)	0.25

Hb, hemoglobin; WBC, white blood cell count; Nc, neutrophil count; Lc, lymphocyte count; N/L ratio, neutrophil to lymphocyte ratio; P/L ratio, platelet to lymphocyte ratio; Pc, platelets count; MPV, mean platelet volume; CRP, C-reactive protein
Hb, WBC, Lc, and MPV were expressed as mean±SD. CRP, PLR, Nc, N/L and Pc were expressed as median (25th percentile-75th percentile)

Table 2. Comparative clinical and biochemical characteristics of patients according to gender

	Male (n=15)	Female (n=10)	*p*
Age	42.5±10.1	42.6±16.9	0.98
Duration of psoriasis (months)	9.3±6.8	14.7±7.0	0.07
PASI	16.6 (13.5-19.8)	12.6 (11.0-15.0)	**0.043**
Hb (g/dL)	15.2±1.1	14.3±1.2	0.053
WBC ($10^3/mm^3$)	8.65±3.15	8.56±2.16	0.94
Nc ($10^3/mm^3$)	5.14 (4.31-6.62)	4.90 (3.85-7.25)	0.82
Lc ($10^3/mm^3$)	2.47±0.70	2.32±0.68	0.60
N/L ratio	2.32 (1.67-2.85)	2.40 (1.87-2.97)	0.70
Pc ($10^3/mm^3$)	264 (241-308)	227 (205-316)	0.21
MPV (μm^3)	9.78±1.0	9.76±0.75	0.96

Hb, hemoglobin; WBC, white blood cell count; Nc, neutrophil count; Lc, lymphocyte count; N/L ratio, neutrophil to lymphocyte ratio; Pc, platelets count; MPV, mean platelet volume; Hb, WBC, Lc, and MPV were expressed as mean±SD, PLR, Nc, N/L ratio and Pc were expressed as median (25^{th} percentile-75^{th} percentile).

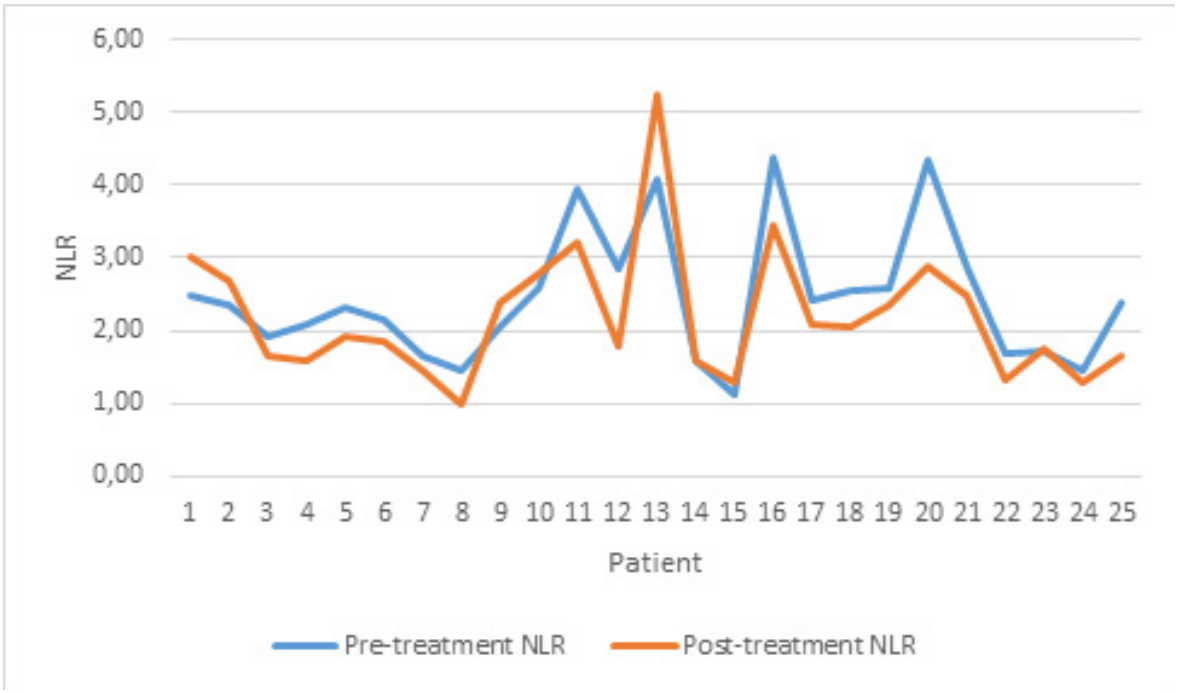


Figure 1. Comparison of pre-treatment and post-treatment NLR

Discussion

Although there are not clinically significant biomarkers for psoriasis, the fact that inflammatory markers in peripheral circulation are high, suggests that the disease is deeply associated with various systemic diseases [12]. It was revealed in various studies on this context that thrombocyte activation increased in patients with psoriasis [13, 14]. MPV value is the simplest parameter to analyzed to predict thrombocyte activation among the wide variety of methods measuring thrombocyte activation [15]. However, contradictory results related to MPV value were observed in patients with psoriasis in the studies. Karabudak et al. [16] found that MPV level was higher in patients with mild/moderate psoriasis compared to the control group. Canpolat et al. [17] and Kim et al. [18] found that MPV was higher in patients with psoriasis and revealed a positive correlation with the severity of the disease. On the other hand, Saleh et al. [19] and Işık et al. [20] did not find a significant difference between

patients with psoriasis and the control group in terms of MPV. Işık et al. [20] found a weak relationship between PASI and MPV. They reported that MPV was effected by lifestyle, diet, and diseases such as hyperlipidemia, DM, etc. and suggested that these findings were present in increased rates among patients with psoriasis compared to the normal population, causing the higher MVP value. Beyan et al. [21] reported that MPV was not sufficient to evaluate thrombocyte activation. Since there was no control group in our study, the relationship between MVP and systemic inflammation could not be demonstrated. Furthermore, no significant difference was recorded between pre-treatment and post-treatment MVP values. The relationship between MVP elevation and severity of Psoriasis is controversial in the literature further studies with wide range of case series are needed in order to clarify the role of thrombocytes in inflammation. Asehina et al. [12] also commented that these differences in MVP were also seen in Rheumatoid artritis studies, but the exact cause of this discrepancy between clinical studies is unkown.

Neutrophils initiate the first line of defense in inflammation and lymphocytes function as regulators and protectors of inflammation. An infiltrate that is rich in T lymphocytes and neutrophils is found in psoriatic lesion while leukocyte and neutrophil values are high in peripheral blood with the effect of chemotactic factors [22]. Leukocytes, monocytes and neutrophils were significantly high and lymphocytes were low in the blood of patients with psoriasis compared to the control group [23]. Kim et al. [24], Sen et al. [25], Unal et al. [26] and Polat et al. [4] found NLR higher in patients with psoriasis compared to the control group and revealed that there was a positive correlation between NLR and PASI. On the other hand, Ataseven et al. [27] could not find any correlation with PASI although they found NLR levels higher in patients with psoriasis compared to the control group. Even though there is a strong relationship between psoriasis disease activity and NLR in most of the studies, there are few studies showing the relationship between this value and treatment. Zhang et al. investigated the level of NLR in the use of therapeutic antibodies, 18 patients on brodilumab and 12 patients on ustekinumab, and showed significant reduction in NLR of anti-body treated patients compared to control group [28]. Similarly, in our study, we detected a statistically significant decrease in psoriasis patients under ustekinumab treatment and concluded that NLR could be an indicator of disease activity.

Another indicator, PLR was found high in patients with coronary artery in the presence of atherosclerosis and in inflammatory diseases [29]. It was asserted that PLR had better relationships with inflammatory cytokines such as IL-6 and TNF-alpha compared to NLR and that it was thereby a better inflammation marker than NLR [30]. PLR assessment in patients with psoriasis is relatively low. PLR value was found higher in patients with psoriasis compared to the control groups in all studies [4, 24, 31, 32]. Pekdas et al. [31] revealed that the correlation of PLR value with PASI was more than that with NLR. In our study, we compared NLR and PLR values of the patients with moderate and severe psoriasis and without an additional disease, before and after biological therapy; and recorded a significant decline in these values. The fact that NLR and PLR values, which are considered to be inflammation markers in the body, decreased with treatment suggested that they can be used as an inflammation markers for psoriasis as well.

Sen et al. [25] revealed that the high-sensitive (hs)-CRP level was higher as well as the NLR level in patients with psoriasis compared to the control group and that it was in correlation with PASI and NLR. Beygi et al. [33] reported that high CRP level was associated with moderate and severe disease but not with mild disease. Moreover, they asserted that CRP-like PASI-was a value that could show the severity of the disease in non-treatable psoriatic patients without arthritis. Our study consisted of patients with moderate and severe psoriasis who did not have arthropathy; and the change in CRP after achieving PASI 75 was not significant. This can be explained by low number of patients. Moreover, hs- CRP test can give more significant results in these cases.

Asahina et al. [12] evaluated NLR, PLR, MPV and CRP values before and after various biological therapies and found higher rates in patients with psoriatic arthritis. It was concluded in the study that NLR and PLR could be used to follow up the course of the disease in order to

evaluate the inhibition of systemic inflammation especially after the therapy.

Gender-based difference of psoriasis in hematologic parameters was previously analyzed by Raghavan et al. [34] and PASI and MPV were found higher in male gender. However, the number of female patients in that study was low compared to the general distribution. In our study, we found PASI level statistically significantly higher in male gender, which is consistent with literature [35]. However, we found no difference in hematologic parameters, NLR, MPV and PLR values between the genders.

Limitations of our study are as follows; the number of the patients was relatively low and we did not perform any comparison with other systemic therapies. Multicenter and prospective studies with higher number of patients are needed in the future.

As conclusion, we revealed in our study that there was no significant change in MPV and CRP values before and after ustekinumab in patients with moderate and severe psoriasis vulgaris, however, that a significant decline was recorded in NLR and PLR values after the patients responded to the therapy. Although there are many studies that correlate these indicators with disease activity, there are few studies on post-treatment values. These markers are cost effective predictors that can easily be measured in routine practice. NLR and PLR can also be used while following up the course of the disease to evaluate the inhibition of systemic inflammation especially after the therapy. Further studies are needed for the use of these new biomarkers in proper management of psoriatic patients.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. Lancet 2015;386:983-994. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61909-7
2. Wiśniewski A, Matusiak Ł, Szczerkowska Dobosz A, Nowak I, Łuszczek W, Kuśnierczyk P. The association of ERAP1 and ERAP2 single nucleotide polymorphisms and their haplotypes with psoriasis vulgaris is dependent on the presence or absence of the HLA-C*06:02 allele and age at disease onset. Hum Immunol 2018;79:109-116. https://doi.org/10.1016/j.humimm.2017.11.010
3. Paul C, Gourraud PA, Bronsard V, et al. Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:2-9. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03561.x
4. Polat M, Bugdayci G, Kaya H, Oğuzman H. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in Turkish patients with chronic plaque psoriasis. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat 2017;26:97-100. https://doi.org/10.15570/actaapa.2017.28
5. Cho KH, Jeong MH, Ahmed K, et al. Value of early risk stratification using hemoglobin level and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2011;107:849-856. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.10.067
6. Nunez J, Nunez E, Bodi V, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. Am J Cardiol 2008;101:747-752. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.004
7. Chandrashekara S, Rajendran A, Bai Jaganath A, Krishnamurthy R. Neutrophil-lymphocyte ratio, pain perception, and disease activity score may serve as important predictive markers for sustained remission in rheumatoid arthritis. Reumatismo 2015;67:109-115. https://doi.org/10.4081/reumatismo.2015.838
8. Nishida Y, Hosomi S, Yamagami H, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio for predicting loss of response to ıłnfliximab in ulcerative colitis. PLoS One 2017;12:e0169845. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169845
9. Gulcan AR, Karakaş MS, Akdemir B, Uçar M, Altekin RE, Yılmaz H. Relation between mean platelet volume and subclinical atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. Turk Kardiyol Dern Ars 2014;42:22-28. https://doi.org/10.5543/tkda.2014.50708
10. Shah B, Sha D, Xie D, Mohler ER, Berger JS. The relationship between diabetes, metabolic syndrome, and platelet activity as measured by mean platelet volume: the National Health And Nutrition Examination Survey, 1999-2004. Diabetes Care 2012;35:1074-1078. https://doi.org/10.2337/dc11-1724
11. Korkmaz L, Korkmaz AA, Akyüz AR, et al. Association between mean platelet volume and coronary artery calcification in patients without overt cardiovascular disease: an observational study. Anadolu Kardiyol Derg 2012;12:35-39. https://doi.org/10.5152/akd.2012.007
12. Asahina A, Kubo N, Umezawa Y, Honda H, Yanaba K, Nakagawa H. Neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: response to therapy with biologics. J Dermatol 2017;44:1112-1121. https://doi.org/10.1111/1346-8138.13875

13. Berrettini M, Parise P, Constantini V, Grasselli S, Nenci GG. Platelet activation in psoriasis. Thromb Haemost 1985;53:195-197. https://doi.org/10.1055/s-0038-1661271

14. Hayashi S, Shimizu I, Miyauchi H, Watanabe S. Increased platelet aggregation in psoriasis. Acta Derm Venereol 1985;65:258-262.

15. Leader A, Pereg D, Lishner M. Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. Ann Med 2012;44:805-816. https://doi.org/10.3109/07853890.2011.653391

16. Karabudak O, Ulusoy RE, Erikci AA, Solmazgul E, Dogan B, Harmanyeri Y. Inflammation and hypercoagulable state in adult psoriatic men. Acta Derm Venereol 2008;88:337-340. https://doi.org/10.2340/00015555-0456

17. Canpolat F, Akpinar H, Eskioğlu F. Mean platelet volume in psoriasis and psoriatic arthritis. Clin Rheumatol 2010;29:325-328. https://doi.org/10.1007/s10067-009-1323-8

18. Kim DS, Lee J, Kim SH, Kim SM, Lee MG. Mean platelet volume is elevated in patients with psoriasis vulgaris. Yonsei Med J 2015;56:712-718. https://doi.org/10.3349/ymj.2015.56.3.712

19. Saleh HMA, Attia EAS, Onsy AM, Saad AA, Abd Ellah MMM. Platelet activation: a link between psoriasis per se and subclinical atherosclerosis - a case-control study. Br J Dermatol 2013;169:68-75. https://doi.org/10.1111/bjd.12285

20. Işik S, Kılıç S, Öğretmen Z, et al. The correlation between the psoriasis area severity index and ischemia-modified albumin, mean platelet volume levels in patients with psoriasis. Postepy Dermatol Alergol 2016;33:290-293. https://doi.org/10.5114/ada.2016.61606

21. Beyan C, Kaptan K, Ifran A. Platelet count, mean platelet volume, platelet distribution width, and plateletcrit do not correlate with optical platelet aggregation responses in healthy volunteers. J Thromb Thrombolysis 2006;22:161-164. https://doi.org/10.1007/s11239-006-9014-7

22. Rocha Pereira P, Santos Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. Br J Dermatol 2004;150:917-928. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.05984.x

23. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al. C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:789-796. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03527.x

24. Kim DS, Shin D, Lee MS, et al. Assessment of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. J Dermatol 2016;43:305-310. https://doi.org/10.1111/1346-8138.13061

25. Sen BB, Rifaioglu EN, Ekiz O, Inan MU, Sen T, Sen N. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. Cutan Ocul Toxicol 2014;33:223-227. https://doi.org/10.3109/15569527.2013.834498

26. Ünal M, Küçük A, Ünal GÜ, et al. Psoriasiste ortalama trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranı. Türkderm 2015;49:112-116. https://doi.org/10.4274/turkderm.57984

27. Ataseven A, Bilgin AU, Kurtipek GS. The importance of neutrophil lymphocyte ratio in patients with psoriasis. Mater Sociomed 2014;26:231-233. https://doi.org/10.5455/msm.2014.231-233

28. Zhang L, Wiles C, Martinez LR, Han G. Neutrophil-to-lymphocyte ratio decreases after treatment of psoriasis with therapeutic antibodies. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31:491-492. https://doi.org/10.1111/jdv.14334

29. Boyraz I, Koc B, Boyaci A, Tutoğlu A, Sarman H, Ozkan H. Ratio of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte in patient with ankylosing spondylitis that are treating with anti-TNF. Int J Clin Exp Med 2014;7:2912-2915. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4211808/pdf/ijcem0007-2912.pdf. Accessed Sep 15, 2014

30. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. Hemodial Int 2013;17:391-396. https://doi.org/10.1111/hdi.12040

31. Demir Pektaş S, Alataş ET, Yılmaz N. Plateletcrit is potential biomarker for presence and severity of psoriasis vulgaris. Acta Medica Mediterranea; 2016;32:1785. https://doi.org/10.19193/0393-6384_2016_6_164

32. Yurtdaş M, Yaylali YT, Kaya Y, Ozdemir M, Ozkan I, Aladağ N. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis. Echocardiography 2014;31:1095-1104. https://doi.org/10.1111/echo.12511

33. Beygi S, Lajevardi V, Abedini R. C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28:700-711. https://doi.org/10.1111/jdv.12257

34. Raghavan V, Radha RKN, Rao RK, Kuberan A. A correlative study between platelet count, mean platelet volume and red cell distribution width with the disease severity index in psoriasis patients. J Clin Diagn Res 2017;11:13-16. https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/31172.10639

35. Hägg D, Sundström A, Eriksson M, Schmitt Egenolf M. Severity of psoriasis differs between men and women: a study of the clinical outcome measure psoriasis area and severity index (PASI) in 5438 swedish register patients. Am J Clin Dermatol 2017;18:583-590. https://doi.org/10.1007/s40257-017-0274-0

Ethics committee approval: The study was approved by the ethics committee of Demiroğlu Bilim University Ethics Commitee (Decision no: 16.05.2018 / 2018-04-10).

Contributions of the authors to the article

B.T. is the lead scientist who initiated the study. B.T. and B.M. developed the theory and edited the material method section. E.V. evaluated the data in the results section, and S.A. acted as the theoretical consultant. In addition, all authors discussed the entire study and confirmed its final version.

Araştırma Makalesi *Research Article*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.881115

Çocuklarda böbrekte basit kist

Simple renal cyst in children

Berfin Uysal

Gönderilme tarihi:16.02.2021 Kabul tarihi:18.03.2021

Öz

Amaç: Erişkinlerde sık görülen ve ilerleyen yaş ile insidansı artan böbrek kistleri çocuklarda göreceli olarak nadirdir. Düşük malignite riski nedeni ile erişkinlerde takip önerilmeyen basit kistlerin çocuklardaki takibi ile ilgili uzlaşılmamıştır. Bu çalışmada basit böbrek kistinin tanısı, takibi ve izlemde karşılaşılabilecek sorunlara değinilmiştir.

Gereç ve yöntem: Basit böbrek kisti tanısı ile Aralık 2016-Aralık 2020 tarihleri arasında tek merkezden en az 1 yıl boyunca izlenmiş 18 yaş altı hastalar retrospektif olarak incelenmiş, hastaların demografik, klinik ve radyolojik verileri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Yirmi yedisi erkek, toplam 48 hastanın tanı anında yaş ortalaması 87,96±54,82 ay, ortalama takip süresi 29,72±17,63 ay olarak bulundu. Yirmi dokuz hastanın başvuru esnasında şikâyeti yokken (farklı endikasyonlar nedeni ile yapılan US'de farkedilen) 11 hastada karın ağrısı, 4 hastada idrar yolu enfeksiyonu, 4 hastada enürezis mevcut idi. Otuz altı hastada tam idrar tetkiki normal, 5 hastada piyüri, 3 hastada hematüri, 1 hastada proteinüri, 3 hastada piyüri ve hematüri birlikteliği mevcut idi. Kistlerin %41,7'si üst pol, %27'si alt pol, %31,3'ü mediorenal yerleşimli, 24 hastanın kisti sağ tarafta iken, 21 hastanın sol tarafta ve 3 hastanın bilateral yerleşimli olarak bulundu. Başvuru esnasında ortalama kist çapı 20,38±12,87 mm olarak ölçüldü. Takipte 9 hastada kist boyutlarında artış görülürken, izlemde 1 hastanın kistinin kaybolduğu görüldü.

Sonuç: Sonuç olarak, ayrıntılı bir ultrasonografik inceleme ile tanı alabilecek evre 1 ve evre 2 basit böbrek kistlerinde malign dönüşüm ve cerrahi endikasyon gerekliliği nadiren görülse de, takiplerinde evre artışı, ODPKB hastalığı, hipertansiyon ya da böbrek fonksiyon bozukluğu gibi ortaya çıkabilecek durumlar nedeni ile izlemleri gereklidir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, böbrek, basit kist.

Uysal B. Çocuklarda böbrekte basit kist. Pam Tıp Derg 2021;14:460-465.

Abstract

Purpose: Renal cysts, which are common in adults are relatively rare in children. Due to the low risk of malignancy, follow-up of simple renal cysts in adults is not recommended where as there is no consensus on the follow-up of children with simple renal cysts. In this study, diagnosis, folllow-up and the problems that may be encountered through the follow-up of simple renal cysts are discussed.

Materials and methods: Children under 18 years of age who were monitored at a single center for at least 1 year between 2016-2020 with the diagnosis of simple renal cyst were retrospectively examined and demographic, clinical and radiological data were evaluated.

Results: A total of 48 patients (27 boys) had a mean age of 87.96±54.82 months at the time of diagnosis, and a mean follow-up period of 29.72±17.63 months. Twenty-nine patients had no complaints at the time of admission, 11 patients had abdominal pain, 4 patients had urinary tract infection, and 4 patients had enuresis. Urinalysis was normal in 36 patients 5 patients had pyuria, 3 patients had hematuria, 1 patient had proteinuria, 3 patients had pyuria and hematuria. The cysts of 24 patients were located on the right side, 21 patients were located on the left side and 3 patients were located bilaterally, while 41.7% of the cysts were located in the upper pole 27% in the lower pole, 31.3% in the mediorenal. The mean diameter of the cyst at presentation was measured as 20.38±12.87 mm. While an increase in the size of the cyst was observed in 9 patients, it was observed that the cyst of 1 patient disappeared in the follow-up.

Conclusion: Although malignant transformation and the necessity of surgical indication are rarely seen in stage 1 and stage 2 simple renal cysts that can be diagnosed with a detailed ultrasonographic examination, follow-up is required because of conditions that may occur such as increased stage, ADPKD disease, hypertension or renal dysfunction.

Key words: Children, kidney, simple cyst.

Uysal B. Simple renal cyst in children. Pam Med J 2021;14:460-465.

Berfin Uysal, Uzm. Dr. Dörtçelik Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye, e-posta: berfing@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0001-6267-0454) (Sorumlu Yazar)

Giriş

Erişkinlerde sık görülen ve ilerleyen yaş ile insidansı artan böbrek kistleri çocuklarda göreceli olarak nadirdir [1-3]. Radyolojik görüntülemenin yaygın kullanılması ile birlikte genellikle asemptomatik olan ve farklı endikasyonlar nedeni ile inceleme yapılırken fark edilen böbrek kisti tanısı giderek artmaktadır [4, 5]. Düşük malignite riski nedeni ile erişkinlerde takip önerilmeyen basit kistlerin çocuklardaki takibi ile ilgili uzlaşılmamıştır [6]. Pediyatrik yaş grubunda, böbrek kistleri genetik veya sendromik hastalıklara bağlı görülebilir ve literatürde böbrek fonksiyonlarında bozulma görülen basit kist tanılı hastalar bildirilmiştir [7, 8]. Bu hastaların prognozunu belirgin şekilde etkileyeceği için böbrek kistlerine ayrıntılı ve hassas bir bakış açısı önemlidir. Bu çalışmada merkezimizde basit böbrek kisti tanısı alan çocukların klinik özellikleri ve izlem sonuçları araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem

Bu çalışma, Bursa Dörtçelik Çocuk Hastanesi ve Bursa Şehir Hastanesi çocuk nefroloji polikliniklerinde Aralık 2016-Aralık 2020 tarihleri arasında böbreğin basit kisti tanısı ile en az 1 yıl süre boyunca izlenen 18 yaş altı çocuk hastaları kapsamaktadır. Multikistik displastik böbrek hastalığı (MKDBH), otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPKBH) ve otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ODPKBH) nedeni ile izlenen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. İzlemlerinin sırasıyla 11. ve 23. aylarında ODPKBH tanısı alan iki hasta çalışma dışı bırakıldı.

Basit kist tanısı, ultrasonografik inceleme ile konmuş, US ile septasyon ve/veya kalsifikasyon saptanan veya izleminde kist boyutlarında artış saptanan hastalara manyetik rezonans (MR) görüntüleme yapılmıştır.

Basit kist; modifiye Bosniak sınıflamasında (Tablo 1) evre 1 ve evre 2 olarak isimlendirilen, düzgün sınırlı, ince duvarlı, ekojen odak içermeyen, homojen içerikli, kontrastlı görüntülemelerde kontrast tutulumu göstermeyen veya kist duvarında minimal kalınlaşma veya kanlanma göstermeyen ince septasyon (Doppler US ile teyid edilen) veya minimal kalsifikasyon (bilgisayarlı tomografi ile teyid edilen) gösteren yapı olarak kabul edildi [9]. Her hastanın ebeveyn US'si değerlendirildi. Kan basıncı, ölçülen üç ortalama değer alınarak oskültasyon metodu ile ölçülerek, Amerikan Pediatri Akademisinin 2017 yılında güncellenen kılavuzuna göre değerlendirildi [10]. Hastaların böbrek fonksiyonları Schwartz formülü (eGFR=0,413 x boy/serum kreatinin (mg/dl)) ile hesaplanarak glomerül filtrasyon hızı (GFR) >90 ml/min/1,73 m² olması normal böbrek fonksiyonu olarak değerlendirildi [11].

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 24.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma, frekans tabloları tanımlandı.

Tablo 1. Modifiye Bosniak sınıflaması

Evre	Tanım
I	Yuvarlak, düzgün, ince duvar yapısı. US ile görüntülemede ekojen odak yoktur. Su dansitesi ile uyumlu homojenite ve kontrastlı BT ile boyanma olmaması.
II*	Duvarında veya septa(larında) hafif/düzgün kalınlaşma ile birlikte olan veya olmayan ince septalı kist. BT'de kalsifikasyon ve kontrast uygulaması sonrası boyanmama. Doppler US ile kist duvarı veya septasyonlarda akım saptanmaması.
III	Kalın veya düzensiz septasyonlar. BT'de kalın/düzensiz kalsifikasyonlar. Kist veya septa duvarında IV kontrast ile boyanma. Doppler US ile kist veya septa duvarında akım alınması. US bulguları evre 3'ü destekliyorsa, kontrastlı aksiyal görüntüleme yapılması mutlaka düşünülmelidir.
IV	Kalın duvar, katı içerik veya nodüler alanlara sahip kistik kitle. Kontrast ile heterojen boyanma. Kist duvarı, septasyonlar, nodüler içerikte Doppler US ile akım alınması. US bulguları evre 4'ü destekliyorsa, kontrastlı aksiyal görüntüleme yapılması mutlaka düşünülmelidir**.**

Hem US hem BT/MR çekilip tutarsızlık olduğu durumda sınıflama için, kontrastlı aksiyal **g**örüntüleme esas alınmalıdır.
Böbrek kisti tanısı alan çocuklar böbreğin herediter kistik hastalıkları açısından değerlendirilmelidir.
*Bu sınıflama sistemi ile ileri tecrübe kazanılıncaya kadar evre 2 kist olarak tanı alan çocuklar düzenli aralıklar ile değerlendirilmelidir. US; ultrasonografi, BT; bilgisayarlı tomografi, IV; intravenöz, MR; manyetik rezonans

Çalışma için, Bursa Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Bulgular

Yirmi yedisi erkek, toplam 48 hastanın tanı anında yaş ortalaması 87,96±54,82 ay olarak bulundu. Ortalama takip süresi 29,72±17,63 ay idi. Yirmi dokuz hastanın başvuru esnasında şikayeti yokken (farklı endikasyonlar nedeni ile yapılan US'de fark edilen) 11 hastada karın ağrısı, 4 hastada idrar yolu enfeksiyonu, 4 hastada enürezis mevcut idi. Otuz altı hastada tam idrar tetkiki normal iken, 5 hastada piyüri, 3 hastada hematüri, 1 hastada proteinüri, 3 hastada piyüri ve hematüri birlikteliği mevcut idi (Tablo 2).

Obeziteleri de olan, kist çapları 18 ve 23 mm ölçülen 2 hasta hipertansif olarak değerlendirildi ve takiplerinde anti-hipertansif tedavi ihtiyaçları oldu.

Hastaların %89,5'unda aile öyküsü yokken, 4 hastada anne veya babada böbrekte basit kist öyküsü alındı, 1 hastanın aile öyküsü bilinmiyordu. İzlemlerinde ODPKBH tanısı alan ve çalışma dışı bırakılan 2 hastanın aile öyküleri olmaması nedeni ile de novo mutasyon olarak değerlendirildi.

Kistlerin %41,7'si üst pol, %27'si alt pol, %31,3'ü mediorenal yerleşimli, 24 hastanın kisti sağ tarafta iken 21 hastanın sol tarafta ve 3 hastanın bilateral yerleşimli olarak bulundu. Başvuru esnasında ortalama kist çapı 20,38±12,87 mm olarak ölçüldü. Takipte 9 hastada kist boyutlarında artış görülürken izlemde 1 hastanın kistinin kaybolduğu görüldü. Başvuru esnasında 2 yaş 4 aylık olan bir erkek hastanın 26 ay izlem sonrası kontrol US'lerinde sol böbrek üst polde 10 mm çapında görülen basit kist yapısı görülmedi (Tablo 3).

Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

		Hasta sayısı (n)
Cinsiyet	Kız	21
	Erkek	27
Tanı yaşı (ay)	87,96±54,82	
Takip süresi (ay)	29,72±17,63	
Başvuru şikayeti	Yok	29
	İYE	4
	Karın ağrısı	11
	Enürezis	4
Aile öyküsü	Yok	43
	Var	4
	Bilinmiyor	1
TİT bulguları	Normal	36
	Piyüri	5
	Hematüri	3
	Proteinüri	1
	Proteinüri+Hematüri	3

İYE; İdrar yolu enfeksiyonu, TİT; Tam idrar tetkiki

Dört hastada kistte ince septasyon, 2 hastada minimal kalsifikasyon saptandı. Ultrasonografide ince septasyon ve kalsifikasyon saptanan 2 hastaya, ince septasyon saptanan 2 hastaya ve kist boyutlarında artış saptanan 3 hastaya MR görüntülemesi yapıldı. Bu hastaların MR görüntülemesindeki kist boyutları US görüntülemesindeki boyutları ile uyumlu, septasyonları ince ve yine kalsifikasyonları hafif idi, kistler Bosniak Evre 2 ile uyumlu olarak MR'da kontrast tutulumu göstermediler.

Tablo 3. Radyolojik bulguların özellikleri

		Hasta sayısı (n,%)
Kistin konumu	Üst pol	20 (41,7)
	Alt pol	13 (27)
	Mediyorenal	15 (31,3)
Kistin tarafı	Sağ	24 (50)
	Sol	21 (43,7)
	Bilateral	3 (6,3)
Başvuru sırasındaki kist çapı (mm)	20,38±12,87	
Takipte kist boyutlarında artış	Var	9 (18,7)
	Yok	38 (79,2)
	Tam regresyon	1 (2)
İnce septasyon		4 (8,3)
Kalsifikasyon		2 (4,1)

Tartışma

Erişkinlerde yaş ile artan böbrek kisti insidansı 40 yaşında %20, 50 yaş ile birlikte %50 olarak bildirilmektedir [12, 13]. Böbrek kist yapısı ve malignite risk değerlendirmesi için erişkinlerde kullanılan Bosniak sınıflandırma sistemi böbrek kistlerinin bilgisayarlı tomografi ile radyografik özelliklerinin tanımlanmasına dayanır [14]. Pediyatrik yaş grubunda ise göreceli olarak daha nadir görülen böbrek kistlerinin insidansı %0,2-%5 arasında değişmektedir [1, 3, 5, 15]. Fakat böbrek kistlerinin çocuk yaş grubunda kronik böbrek hastalığına, polikistik böbrek hastalığına, malign dönüşüme ve semptomatik büyümeye ilerleyen bir seyirde görülebilmesi özellikle basit böbrek kistinin ayırımını yapmak ve izlemek açısından önem taşımaktadır [5, 16-19]. Çalışmamızda değerlendirilen toplam 48 hastanın en az 1 yıl boyunca yapılan izlemleri boyunca 9 hastanın kist boyutlarında artış olduğu görülmüş fakat malign dönüşüm saptanmamıştır, yine 48 hastanın 7'sinin evre 2 kist ile uyumlu US bulgusu olduğu için görüntüleme ihtiyaçları olmuştur.

Çocuk hastanın iyonize radyasyona maruz kalmasını azaltmak amacı ile US bulguları ile tanımlanan modifiye Bosniak sınıflaması geliştirilmiştir. Wallis ve ark. [9] 8 yıl içinde en az 6 ay boyunca izlenmiş ve kompleks böbrek kisti tanısı almış 39 çocuk hastanın görüntülemeleri doğrultusunda modifiye Bosniak sınıflamasını önermişlerdir. Bu hastaların 18'i takipte sadece US ile izlenmiş, 21'ine ise ayrıca BT veya MR görüntülemesi yapılmıştır [9]. Henüz bu sınıflamayı doğrulayan prospektif çalışma olmamasına rağmen yapılan retrospektif çalışmalarda ultrasonografik olarak tanımlanan özellikle evre 1 ve evre 2 böbrek kistlerinin tanımlanmasının ve evre 2, 3 ve 4 kistler için ileri görüntüleme ve cerrahi endikasyon ihtiyacını belirtmesinin yeterli olduğu görülmüştür [1, 20-22]. Bizim çalışmamızda da US'de ince septasyon ve kalsifikasyon saptanan 2 hastaya, ince septasyon saptanan 2 hastaya ve kist boyutlarında artış saptanan 3 hastaya MR görüntülemesi yapıldı ve bu hastalar eşlik eden ince septasyon ve ince kalsifikasyonları nedeni ile evre 2 böbrek kisti olarak kabul edildi.

Böbrek kisti oluşumunun mekanizması net olarak bilinmemekle beraber yaşa bağlı nefron kaybı, hormonal ve çevresel etkenler sorumlu tutulmuş ve basit kistlerin erkeklerde daha sıklıkla görüldüğü belirtilmiştir [23]. Bizim çalışmamızda da Koutlidis ve ark.'nın [6] ve Eroğlu ve ark.'nın [8] çalışmalarına benzer şekilde erkek/kız oranı 1,28 ve kist lokalizasyonu literatür ile uyumlu olarak sıklıkla sağ böbrek üst polde bulundu [6, 8, 22].

Eroğlu ve ark.'nın [8] yaptığı çalışmada tüm hastaların idrar analizleri normalken Bayram ve ark.'nın [22] çalışmasında bu oran %84 olarak bulunmuştur [8, 22]. Bizim çalışmamızda ise hastaların %75'inde idrar analizi normaldi. Yine Bayram ve ark.'nın [22] çalışması ile korele olarak çalışmamızda karın ağrısı şikayeti ile başvurduktan sonra böbrek kisti tanısı alan 11 hasta (%23) tanımlandı. Başvuru şikayeti olmaksızın farklı endikasyonlar nedeni ile yapılan US sonucunda basit böbrek kisti tanısı alan 29 hasta (%60) saptandı. Bayram ve ark.'nın [22]

çalışmasında bu oran %31 olarak verilmiştir. Bizim çalışmamızdaki bu yüksek oran, devlet hastanesi US istem endikasyonlarının üniversite hastanesine oranla daha geniş olması ile ilişkili olabilir.

Çocuklarda basit böbrek kisti ve nefrolitiazis ilişkisi ile ilgili bir çalışma bulunmamakla beraber özellikle erişkinlerde böbrek taşlarının basit böbrek kistleri için risk faktörü olabileceğini iddia eden araştırmalar mevcuttur [24, 25]. Çalışmamızda 5 hastada gerilemiş nefrolitiazis öyküsü, 6 hastada ipsilateral tarafta kalkül mevcut idi. İpsilateral tarafta kalkül saptanan hastaların 3'ünde eşlik eden hematüri, 3'ünde hematüri ve piyüri eşlik etmekteydi. Çocuk yaş grubunda böbrek taşları dahil olmak üzere basit böbrek kisti oluşumu için risk faktörü olabilecek etmenler daha geniş vaka grupları ile değerlendirilmelidir.

Yine erişkinlerde basit böbrek kistleri ile hipertansiyon ve bozulmuş renal fonksiyon ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur [26-28]. Eroğlu ve ark.'nın [8] çalışmasında da çocuk hastaların %22'sinde basit böbrek kistine eşlik eden nedeni açıklanamayan böbrek fonksiyon bozukluğu olduğu görülmüş ve bu hastalara uzun dönem takip önerilmiştir. Çalışmamızda hastaların böbrek fonksiyonları normal olarak değerlendirilmiş, obezitesi olan 2 hasta basit böbrek kistine eşlik eden hipertansiyon tanısı almıştır.

Basit böbrek kistleri ile ayırıcı tanıya giren önemli bir kistik böbrek hastalığı ODPKB hastalığıdır. Rediger ve ark.'nın [16] yaptığı tek merkezli retrospektif bir çalışmada 10 yıl boyunca böbrek kisti nedeni ile izlenen 87 hastanın %12,6'sı ortalama 2,2 yıl izlem sonrası ODPKB hastalığı tanısı almıştır. İzlemde tanı alan 11 hastanın 4'ünde aile öyküsü tariflenmemiştir [16]. Çalışmamızda takiplerinin 11. ve 23. aylarında ODPKB hastalığı tanısı alan ve çalışma dışı bırakılan 2 hastada aile öyküsü yok idi.

Çalışmamızda evre 1 ve evre 2 böbrek kisti tanısı ile izlenen 48 çocuk hastanın ortalama 29,72±17,63 ay izlemi esnasında malign dönüşüm görülmedi ve cerrahi endikasyon gelişmedi. Wang ve ark.'nın [2] yaptığı pediyatrik nefrolog ve ürologların da dahil edildiği bir anket çalışmasında böbrek kist takip aralığı pediyatrik nefrologlar tarafından ağırlıklı olarak 1 ila 2 yılda bir, pediyatrik ürologlar tarafından ise ağırlıklı olarak 6-12 ayda 1 olarak cevaplanmıştır. Çalışmamızda takip aralığı 6 ayda 1 olarak yapılmıştır.

Tek merkezli olması, retrospektif olması ve dosya taramalarında kist çapında artış hızının incelenmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Ayrıca MR görüntülemelerinde teyid edilmelerine rağmen, septasyonlar için renal doppler US ve kalsifikasyonlar için BT görüntülemesi yapılmamış olması çalışmanın kısıtlılıklarından biridir.

Sonuç olarak, ayrıntılı bir ultrasonografik inceleme ile tanı alabilecek evre 1 ve evre 2 basit böbrek kistlerinde; malign dönüşüm ve cerrahi endikasyon gerekliliği nadiren görülse de takiplerinde evre artışı, ODPKB hastalığı, hipertansiyon ya da böbrek fonksiyon bozukluğu gibi ortaya çıkabilecek durumlar nedeni ile mutlaka izlem gereklidir.

Çıkar ilişkisi: Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Kaynaklar

1. Karmazyn B, Tawadros A, Delaney LR, et al. Ultrasound classification of solitary renal cysts in children. J Pediatr Urol 2015;11:149.e1-6 https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2015.03.001
2. Wang ZTP, Chan EP, Moreno NV, et al. What to Do With Renal Cysts in Children? Urology 2020;140:138-142. https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.03.001
3. O'Kelly F, McAlpine K, Abdeen N, Keays MA, Leonard MP, Guerra LA. The prevalence, clinicodemographics, and outcomes of incidental and symptomatic renal cysts in a pediatric cohort undergoing ultrasonography. J Urol 2019;202:394-399. https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000264
4. Eknoyan G. A clinical view of simple and complex renal cysts. J Am Soc Nephrol 2009;20:1874-1876. https://doi.org/10.1681/ASN.2008040441
5. McHugh K, Stringer DA, Hebert D, Babiak CA. Simple renal cysts in children: diagnosis and follow-up with US. Radiology 1991;178:383-385. https://doi.org/10.1148/radiology.178.2.1987597
6. Koutlidis N, Joyeux L, Mejean N, Sapin E. Management of simple renal cyst in children: French multicenter experience of 36 cases and review of the literature. J Pediatr Urol 2015;11:113-117. https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2015.03.003

7. Cramer MT, Guay Woodford LM. Cystic kidney disease: a primer. Adv Chronic Kidney Dis 2015;22:297-305.
8. Eroglu FK, Kargın Çakıcı E, Can G, et al. Retrospective analysis of simple and stage II renal cysts: pediatric nephrology point of view. Pediatr Int 2018;60:1068-1072. https://doi.org/10.1111/ped.13714
9. Wallis MC, Lorenzo AJ, Farhat WA, Bagli DJ, Khoury AE, Pippi Salle JL. Risk assessment of incidentally detected complex renal cysts in children: potential role for a modification of the Bosniak classification. J Urol 2008;180:317-321. https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.03.063
10. Flynn JT, Kaelber DC, Baker Smith CM, et al. Subcommittee On Screening And Management Of High Blood Pressure In Children. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2017;140:e20171904. https://doi.org/10.1542/peds.2017-1904
11. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. J Am Soc Nephrol 2009;20:629-637. https://doi.org/10.1681/ASN.2008030287
12. Tada S, Yamagishi J, Kobayashi H, Hata Y, Kobari T. The incidence of simple renal cyst by computed tomography. Clin Radiol 1983;34:437-439. https://doi.org/10.1016/s0009-9260(83)80238-4
13. Skolarikos A, Laguna MP, de la Rosette JJ. Conservative and radiological management of simple renal cysts: a comprehensive review. BJU Int 2012;110:170-178. https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10847.x
14. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. Radiology 1986;158:1-10. https://doi.org/10.1148/radiology.158.1.3510019
15. Blazer S, Zimmer EZ, Blumenfeld Z, Zelikovic I, Bronshtein M. Natural history of fetal simple renal cysts detected in early pregnancy. J Urol 1999;162:812-814. 10.1097/00005392-199909010-00066
16. Rediger C, Guerra LA, Keays MA, et al. Renal cyst evolution in childhood: a contemporary observational study. J Pediatr Urol 2019;15:188.e1-6.
17. Adachi T, Nakatani T, Minami H, et al. Renal cell carcinoma with hemorrhagic cyst formation in a 4-year-old boy. Int J Urol 2003;10:267-270. https://doi.org/10.1046/j.1442-2042.2003.00616.x
18. Kadekawa K, Miyazato M, Saito S, et al. Renal cell carcinoma originating in a renal cyst in a 12-year-old girl. J Pediatr Surg 2009;44:e5-7. https://doi.org/10.1046/10.1016/j.jpedsurg.2009.08.022
19. Henske EP, Thorner P, Patterson K, Zhuang Z, Bernstein J. Renal cell carcinoma in children with diffuse cystic hyperplasia of the kidneys. Pediatr Dev Pathol 1999;2:270-274. https://doi.org/10.1007/s100249900123
20. Peng Y, Jia L, Sun N, et al. Assessment of cystic renal masses in children: comparison of multislice computed tomography and ultrasound imaging using the Bosniak classification system. Eur J Radiol 2010;75:287-292. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.05.035
21. Saltzman AF, Carrasco Jr. A, Colvin AN, Meyers ML, Cost NG. Can a modified Bosniak classification system risk stratify pediatric cystic renal masses? J Urol 2018;200:434-439. 10.1016/j.juro.2018.03.076
21. Bayram MT, Alaygut D, Soylu A, Serdaroğlu E, Cakmakcı H, Kavukçu S. Clinical and radiological course of simple renal cysts in children. Urology 2014;83:433-437. https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.08.055
22. Simms RJ, Ong AC. How simple are 'simple renal cysts'? Nephrol Dial Transplant 2014;29:106-112. https://doi.org/10.1093/ndt/gfu106
23. Garcia Nieto V, Dublan Garcia K, Luis Yanes MI. Are simple renal cysts another manifestation of prelithiasis in infancy? Nefrologia 2010;30:337-341. https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2010.Apr.10409
24. Chang CC, Kuo JY, Chan WL, et al. Prevalence and clinical characteristics of simple renal cyst. J Chin Med Assoc 2007;11:486-491. https://doi.org/10.1016/S1726-4901(08)70046-7
25. Chin HJ, Ro H, Lee HJ, Na KY, Chae DW. The clinical significances of simple renal cyst: is it related to hypertension or renal dysfunction? Kidney Int 2006;70:1468-1473. https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001784
26. Lee CT, Yang YC, Wu JS, et al. Multiple and large simple renal cysts are associated with prehypertension and hypertension. Kidney Int 2013;83:924-930. https://doi.org/10.1038/ki.2012.481
27. Al Said J, Brumback MA, Moghazi S, Baumgarten DA, O'Neill WC. Reduced renal function in patients with simple renal cysts. Kidney Int 2004;65:2303-2308. https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00651.x

Etik kurul onayı: Çalışma, Bursa Şehir Hastanesi Etik Kurulu'nun 17.02.21 tarih ve 2021-3/16 nolu kararı ile onay almıştır.

Araştırma Makalesi *Research Article*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.796834

Detecting acute spontaneous isolated renal artery dissection with contrast enhanced multidetector computed tomography

Kontrastlı çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi ile akut spontan izole renal arter diseksiyonunun saptanması

Esra Özgül, Furkan Kaya

Gönderilme tarihi:18.09.2020 Kabul tarihi:23.11.2020

Abstract

Purpose: Spontaneous isolated renal artery dissection is a very rare but threatening condition that can be difficult to diagnose early due to nonspecific symptoms. The goal of this study is to evaluate the incidence and multidetector computed tomography (MDCT) findings of this rare and important condition.

Materials and methods: We retrospectively examined the images of all patients who underwent contrast enhanced abdominal MDCT scans due to various abdominal complaints between July 2017-July 2020. 14000 contrast enhanced MDCT scans were evaluated. Only the isolated renal artery dissections without aortic involvement were included. Age, gender, symptoms, presence of thrombosis or renal parenchymal ischemia-infarct were noted. Average extension of dissection and distance from origin were measured.

Results: 8 (0.054%) patients had spontaneous isolated renal artery dissection (5M, 3F, age range 43-61 years). The mean distance from origin was 3.7 cm and the average extension was 3.8 cm. 3 patients had kidney infarct with a focal area of decreased perfusion. Only 1 patient underwent digital subtraction angiography. Patients were started on an anticoagulation therapy. No surgical or interventional therapy was deemed necessary. Dissections completely disappeared in patients who could undergo follow-up MDCT.

Conclusion: Spontaneous isolated renal artery dissection is a very rare condition. The etiology is not well known. The initial symptoms are generally nonspecific such as severe upper abdomen or flank pain. There are several treatment options available such as medical, surgical or interventional managements. Early diagnose is important to prevent complications. It should be considered in patients with new-onset flank or abdominal pain.

Key words: Renal artery dissection, isolated, spontaneous, computed tomography.

Ozgul E, Kaya F. Detecting acute spontaneous isolated renal artery dissection with contrast enhanced multidetector computed tomography. Pam Med J 2021;14:466-472.

Öz

Amaç: Spontan izole renal arter diseksiyonu, spesifik olmayan semptomlar nedeniyle erken teşhis edilmesi zor olabilen, çok nadir fakat tehdit edici bir durumdur. Bu çalışmanın amacı, bu nadir ve önemli durumun insidansını ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) bulgularını değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Temmuz 2017-Temmuz 2020 tarihleri arasında çeşitli karın şikayetleri nedeniyle kontrastlı abdominal ÇKBT taraması yapılan tüm hastaların görüntülerini retrospektif olarak inceledik. 14000 kontrastlı ÇKBT görüntüsü değerlendirildi. Sadece aort tutulumu olmayan izole renal arter diseksiyonları dahil edildi. Yaş, cinsiyet, semptomlar, tromboz veya renal parankimal iskemi-enfarkt varlığı kaydedildi. Ortalama diseksiyon uzunluğu ve orijinden uzaklık ölçüldü.

Bulgular: 8 (%0,054) hastada spontan izole renal arter diseksiyonu (5E, 3K, yaş aralığı 43-61) vardı. Orjinden ortalama uzaklık 3,7 cm ve ortalama diseke segment uzunluğu 3,8 cm idi. 3 hastada böbrekte parankimal enfarkt vardı. Sadece 1 hastaya dijital substraksiyon anjiyografisi yapıldı. Hastalara antikoagülan tedavi başlandı. Cerrahi veya girişimsel tedaviye gerek görülmedi. ÇKBT takibi yapılabilen hastalarda diseksiyonlar tamamen kayboldu.

Sonuç: Spontan izole renal arter diseksiyonu çok nadir görülen bir durumdur. Etiyoloji iyi bilinmemektedir. İlk semptomlar genellikle nonspesifik olup şiddetli karın veya yan ağrısıdır. Tıbbi, cerrahi veya girişimsel yönetimler gibi çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Erken teşhis, komplikasyonları önlemek için önemlidir. Yeni başlayan böğür veya karın ağrısı olan hastalarda düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Renal arter diseksiyonu, izole, spontan, bilgisayarlı tomografi.

Özgül E, Kaya F. Kontrastlı çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi ile akut spontan izole renal arter diseksiyonunun saptanması. Pam Tıp Derg 2021;14:466-472.

Esra Özgül, Asisst. Prof. Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine Department of Radiology, Afyonkarahisar, Turkey, e-mail: dresrayam@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-6005-134X) (Corresponding Author)

Furkan Kaya, Asisst. Prof. Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine Department of Radiology, Afyonkarahisar, Turkey, e-mail: furkaya157@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-8619-7593)

Introduction

Isolated spontaneous renal artery dissections (SIRAD) are very rare entities. They can be a result of several underlying diseases such as atherosclerosis, malignant hypertension, fibromuscular dysplasia, and connective tissue disorders. Or they can be idiopathic without known of underlying pathology [1]. Nonspecific symptoms such as flank pain or hematuria leads to delay in the diagnosis. Gray scala and doppler ultrasound findings are insufficient for determining dissection. Contrast enhanced multidetector computed tomography (MDCT) or computed tomography angiography (CTA) can be performed for diagnosis. Digital subtraction angiography (DSA) is the gold standart imaging modality. Early diagnosis is important for preventing unnecessary medications or surgeries. Medical management or endovascular interventions are performed for treatment [2-5].

The aim of this study is to evaluate the incidence and MDCT findings of this rare and important condition.

Materials and methods

We retrospectively examined the images of all patients who underwent contrast enhanced abdominal MDCT scan due to various abdominal complaints from July 2017 to July 2020 at our radiology department. 14000 contrast enhanced MDCT scans were evaluated. Only the isolated renal artery dissections without aortic involvement were included. Aortic dissections with renal artery involvement, unenhanced MDCT images, scans with poor image quality were excluded. Patients with renal trauma were also excluded. Age, gender, symptoms, presence of thrombosis or renal parenchymal ischemia-infarct were noted. Average extension of dissection and distance from origin were measured. The study protocol was approved by the Ethical Committee of Afyonkarahisar Health Sciences University (2020/405).

CT protocol

Intravenous contrast enhanced MDCT (Toshiba Aquilion (80x2), Otawara, Japan) was performed. The patients were given iodinated nonionic contrast agent (Omnipaque, Daiichi Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan) with an iodine concentration of 300 mg/mL with mechanical injection at a flow rate of 3 mL. Patients were given 1-2 ml/kg iodinated nonionic contrast agent. CT images were obtained during patient breath holding. Contrast enhanced MDCT images had following parameters; slice thickness 2 mm, reconstruction index 1 mm, tube voltage 120 kVp, pitch 0,75. Slices were extended from diaphragmatic dome to the end of pelvis. Coronal and sagittal multiplanar reconstruction (MPR) images were obtained. MDCT images were evaluated by 12-years and 15-years experienced radiologists.

Results

8 (0.054%) patients had spontaneous isolated renal artery dissection (5 M, 3 F). Age range of patients were between 43 and 61 years (average 52). All the patients were admitted to the hospital with the sudden onset of lower quadrant abdominal or flank pain. The patients had no fever. Physical examinations were unremarkable in 7 patients. Only 1 patient had costovertebral angle tenderness and rebound in the left lower quadrant. Laboratory data revealed blood urea and creatinine were normal in all patients. There was no prior history of hypertension, fibromuscular dysplasia, atherosclerosis, vasculitis or clotting disorders. In addition, evaluation for thrombotic diathesis was negative.

MDCT images revealed isolated renal artery dissection without aortic involvement in all patients. The mean distance of dissection from renal artery origin was 3.7 cm (1-4.4 cm) and the average extension was 3.8 cm (2.5-5 cm). Five of the dissections were detected in the right renal artery and 3 in the left renal artery. Three patients had kidney infarct with a focal area of decreased perfusion (Figure 1, Figure 2).

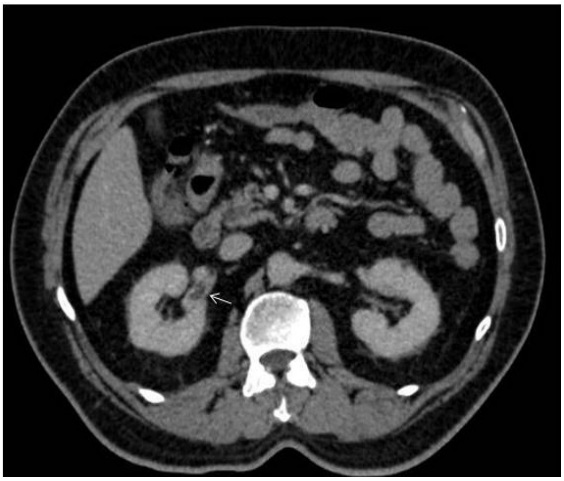
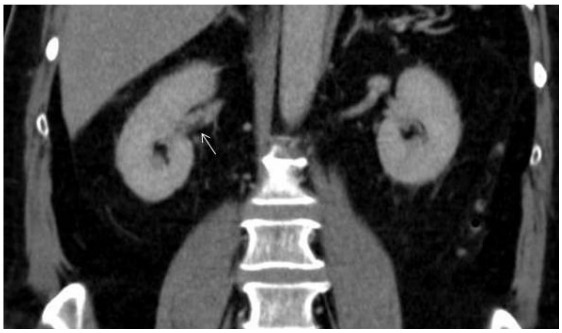


Figure 1. A 57-year-old male patient. Contrast enhanced axial **(a)** and coronal MPR



(b) MDCT images show dissection of right renal artery (arrow). There is no parenchymal infarct. Follow-up CT image performed after treatment

(c) Demonstrates normal right renal artery without evidence of dissection

All the patients started on an anticoagulation therapy (Enoxaparin 40 mg subcutaneously, once a day). Symptoms resolved in 7 patients 2-4 days after beginning therapy. No surgical or endovascular interventional therapy was deemed necessary because all of the 7 patients responded well to the medical treatment.

Only 1 patient who had persistent left lower quadrant rebound underwent DSA after MDCT scan because the symptoms did not decrease with the medical treatment. DSA was performed with femoral catheterization by using digital subtraction technique. Aortograms were obtained, followed by selective catheterization of the renal arteries. Images were then obtained in anteroposterior, lateral, and bilateral oblique projections (+ 45º and - 45º) for each catheterization. DSA images showed the dissection of upper polar branch of left renal artery like MDCT findings. It was observed that the dissection did not cause severe obstruction or stenosis and did not prevent flow. Therefore, no interventional therapy was made, it was decided to continue medical treatment. Follow-up MDCT scan noted normal renal artery without evidence of dissection (Figure 3).

Figure 2. A 48-year-old female patient. Contrast enhanced axial **(a, b, c, d)** and sagittal MPR

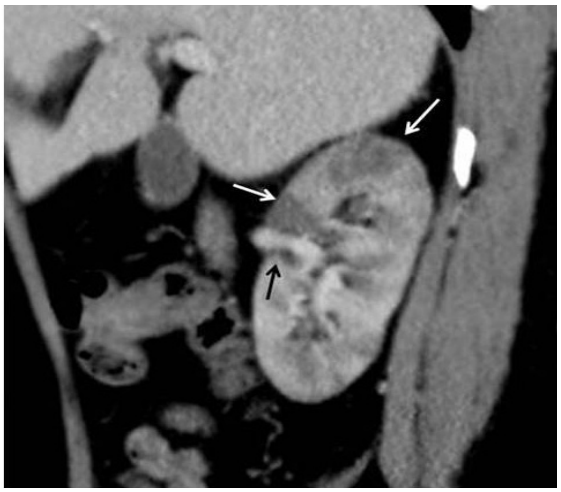


Figure 2. (e) MDCT images reveal partial thrombosed isolated dissection of right renal artery (white arrows). Also focal parenchymal infarctions of right upper pole kidney is noted (black arrows). Follow-up CT image performed after treatment

Figure 2. (f) demonstrates normal right renal artery without evidence of dissection

Figure 3. A 43-year-old male patient
Contrast enhanced axial MDCT **(a, b)** images demonstrate partial thrombosed dissection of the upper polar branch of left renal artery (white arrows). A left kidney infarct with a focal area of decreased perfusion at the superolateral aspect (black arrows) is also seen. Dissection is seen in DSA image

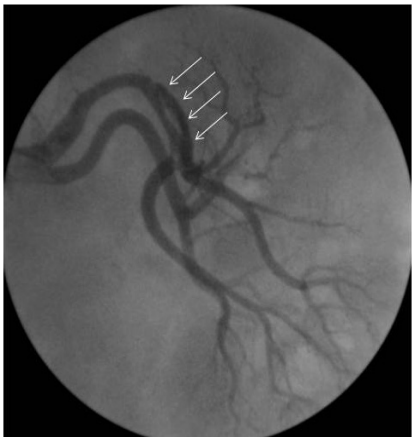


Figure 3. (c) without evidence of severe stenosis (white arrows). Follow-up CT images performed after treatment

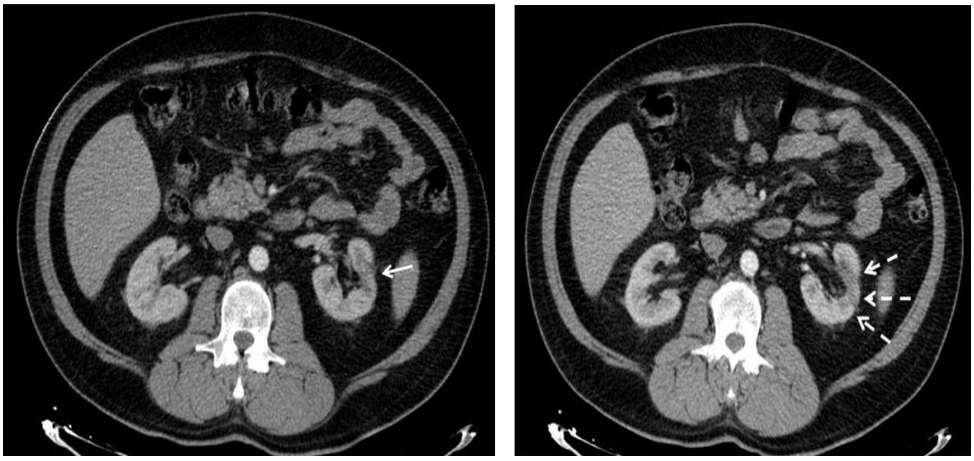


Figure 3. (d, e) noted normal left renal artery without evidence of dissection. There was a minimal hypodens wedge-shaped area with minimal cortical shrinkage in the mid-portion suitable with acute parencymal infarct sequela loss (white arrows)

Since the study was retrospective, 2 patients did not have a follow-up CT. Dissections completely disappeared in other 6 patients.

Discussion

SIRAD is a very rare condition with incidence of 0.036 to 0.049% of all arterial dissections. Renal artery dissections are generally seen with aortic dissections and in 12.4% of all aortic dissections [1]. It is frequently seen in males (male: female ratio 4:1) in their 40s-60s [2]. It is usually unilateral, but also bilateral lesions are noted in 10–15% of cases [3].

There are different classifications of renal artery dissections. They are divided into two types according to dissection's location as isolated (only seen in renal artery without aortic involvement) and combined (originating from aorta and involves renal artery). According to underlying reason, they are classified as primary (associated with hypertension or fibromuscular dysplasia); secondary or iatrogenic (associated with trauma or endovascular catheterization); idiopathic (without known underlying pathology); agonal (associated with systemic diseases such as sepsis, malignancy, cirrhosis). Spontaneous isolated renal artery dissections are seen in otherwise healthy people with acute onset. [2, 3]. SIRAD may be a primary condition, or found as an idiopathic or an, isolated situation and may as well be seen in healthy people too.

The etiology of SIRAD is not well known. Some associated conditions include severe atherosclerosis, fibromuscular dysplasia, malignant hypertension, Marfan's syndrome or Ehlers-Danlos syndrome [4]. Changes or local breakdown in intima media of the artery and rupture of vaso vasorum may be the etiologic factors [5].

The initial symptoms are generally nonspecific such as severe upper abdomen or flank pain, hematuria. In our study, all patients were admitted to hospital with nonspecific complaints such as the sudden onset of lower quadrant abdominal or flank pain. This nonspecific presentation often leads delayed diagnose. There are three clinical sequalae of renal artery dissection according to literature; 1) silent with no side effects, 2) renal infarction due to acute renal artery occlusion; 3) chronic, leading to renovascular hypertension [1]. New-onset, uncontrolled hypertension, renal failure resulting from diminished or absent blood flow and infarction of the renal parenchyma are some important complications of renal artery dissection. It may also lead to renovascular hypertension probably due to hypoperfusion and activation of the renin-angiotensin aldosterone system [3]. Early diagnosis is important to prevent complications or unnecessary treatments.

Because this condition is rare and the symptoms are vague, the diagnosis is often not considered until additional imaging studies such as contrast enhanced CT or CTA are performed. Renal ultrasound and Doppler examination are not sensitive enough to make the diagnosis. DSA is still the gold standard for diagnosis and also provides vascular intervention [1].

Once diagnosed, management can be conservative interventional, or surgical. Non-surgical conservative managements include controlling blood pressure and pain, giving angiotensin converting enzyme inhibitors, long-term anticoagulation with coumadin [6, 7]. Conservative management with or without anticoagulation has been used with good results [4]. Treatment with antiplatelet and antihypertensives therapy and followed up by CT angiography also showed good results being beneficial in 77% of patients in another small series of eight patients followed up for 72 months [7]. In our study; all the patients started on an anticoagulation therapy and symptoms resolved in 87.5% of patients 2-4 days after beginning therapy. Failure of conservative management may lead to complications of either acute infarction or chronic renovascular hypertension due to decreased renal perfusion.

Indications of surgical treatment are acute occlusion or refractory renovascular hypertension in the chronic stage [7]. Most common surgical approach is aortorenal bypass. Müller at al. [8] treated 25 patients surgically and the failure rate was 20%. In another study van Rooden et al. [9] treated 15 patients with extracorporeal reconstruction and autotransplantation, a success rate of 95% was reported with 80% patients having good control of blood pressure. Vascular reconstruction has been associated with late anastomotic stenosis and high rates of acute thrombosis [7, 10].

Percutaneous endovascular intervention is another choice for patients whose condition is refractory to medical management. Compared with surgical and conservative treatment, it has been shown to lead less use of antihypertensive medications, less complication rates and less target organ damage with long-term follow up [10]. Percutaneous coil embolization has been reported in a case of SIRAD in an accessory renal artery [11]. In our study, DSA was applied to only 1 patient because his complaints continued despite medical treatment. DSA showed that the dissection did not cause severe obstruction or stenosis and did not prevent flow. Therefore, no interventional therapy was made, it was decided to continue medical treatment.

The limitations of our study are its retrospective nature and consequently the absence of follow-up CT images in 2 patients.

In conclusion; SIRAD is a rare but important entity that may cause renal parenchymal infarcts and affect renal functions. It can be difficult to diagnose it early due to nonspecific symptoms. Early diagnosis is important for preventing unnecessary medications or surgeries and renal disfunctions. It should be considered in patients with new-on-set flank or abdominal pain, particularly when renal function is affected.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Refences

1. Tandon G, Sukhija R. Isolated spontaneous renal artery dissection: a case report and review. Int J Angiol 2012;21:99-102. https://doi.org/10.1055/s-0032-1315623
2. Regmi MR, Carbrey SA, Parajuli P, Garcia OEL, Bhattarai M. A rare case of isolated and idiopathic sp ontaneous renal artery dissection in a female patient on multiple medications. Cureus 2019;26;11:e5770. https://doi.org/10.7759/cureus.5770
3. Hasnain H, Afif N, Nicholas SB. Case report: 52-year-old male with right upper quadrant abdominal pain. J Clin Nephrol Ren Care 2018;4:1-4. https://doi.org/10.23937/2572-3286.1510040
4. Ramamoorthy SL, Vasquez JC, Taft PM, McGinn RF, Hye RJ. Nonoperative management of acute spontane ous renal artery dissection. Ann Vasc Surg 2002;16:157-162. https://doi.org/10.1007/s10016-001-0154-0
5. García Familiar A, Ortiz Gutiérrez F, De Blas Bravo M, Sánchez Abuín J, Rodríguez Sáenz de Buruaga V, Egaña Barrenechea JM. Isolated spontaneous renal a rtery dissection: endovascular management. Ann Vasc Surg 2014;28:1034.e5-e8. https://doi.org/10.1016/j.avsg.2013.06.043
6. Herd JA. Cardiovascular response to stress in man. Annu Rev Physiol 1984;46:177-185. https://doi.org/10.1146/annurev.ph.46.030184.001141
7. Mirsai V, Peyromaure M, Poiree S, Marteau V, Laurian C. Spontaneous dissection of branch renal artery - is conservative management safe and effective? J Urol 2006;176:2125-2129. https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.07.017
8. Müller BT, Reiher L, Pfeiffer T, et al. Surgical treatment of renal artery dissection in 25 patients: indications and results. J Vasc Surg 2003;37:761-768. https://doi.org/10.1067/mva.2003.171
9. Van Rooden CJ, van Baalen JM, van Bockel JH. Spontaneous dissection of renal artery: long-term results of extracorporeal reconstruction and autotransplantation1. J Vasc Surg 2003;38:116-122. https://doi.org/10.1016/s0741-5214(02)75453-0

10. Pellerin O, Garçon P, Beyssen B, et al. Spontaneous renal artery dissection: long-term outcomes after endovascular stent placement. J Vasc Interv Radiol 2009;20:1024-1030. https://doi.org/10.1016/j.jvir.2009.04.069

11. Mudrick D, Arepally A, Geschwind JF, Ronsivalle JA, Lund GB, Scheel P. Spontaneous renal artery dissection: treatment with coil embolization. J Vasc Interv Radiol 2003;14:497-500. https://doi.org/10.1097/01.rvi.0000064845.87207.70

Ethics approval: The study was approved by the Afyonkarahisar University Ethical Committee (date: 11/09/2020, number: 2020/405).

Contributions of authors

E.Ö. constructed the main idea and hypothesis of the study. F.K. developed the theory and edited the material method section. E.Ö. reviewed the literature, wrote and drafted the initial manuscript. F.K. reviewed and made the necessary corrections and approved. All authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

Araştırma Makalesi *Research Article*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.861244

The effectiveness of antioxidant drugs such as N-acetylcysteine and Ozone on the stasis zone

N-asetilsistein ve ozon gibi antioksidan ilaçların staz zonu üzerindeki etkinliği

Mustafa Atabey, Muhammed Raşid Aykota, Meriç Emre Bostancı, Ayça Taş

Gönderilme tarihi:14.01.2021 Kabul tarihi: 23.03.2021

Abstract

Purpose: Stasis zone, the zone around the coagulation zone, is important for the prevention necrosis in burns. Various drugs were studied in literature to prevent necrosis in stasis zone. The previous researches have shown the effectiveness of Nacetylcysteine treatment on both remote organs and local side in thermal injury. Demonstration of the effectiveness of N acetylcysteine and Ozone on stasis zone prevention in thermal injury was the goal of this study.

Methods: For this purpose, 24 4-month-old Wistar albino type female rats weighing 200±20 g were used in the study. Compound burning model was made in these rats. Next, the compound was applied to the combustion model to compare the effectiveness of N-acetylcysteine and Ozone. To identfy histopathological destruction severity a scoring method was applied. Malondialdhyede (MDA), Glutathione Peroxidase (GPx), Superoksid dismutase (SOD), and catalase (CAT) levels were analyzed in serum samples of the rats to find out the alterations in the balance between oxidatitaion and antioxidation system.

Results: While the highest MDA levels were observed in group I, the decrease was significant in group II and III (p=0.03 and p<0.02). SOD levels were significantly higher in group III compared to group II (p<0.05). CAT levels were higher in group II and III than group I (p<0.001, p<0.001). GPx levels were higher in group II (p<0.001), and group III (p<0.001). Histopathological scores were lower in group III than group I (p=0.001).

Conclusion: This study showed that both Ozone and N-acetylcysteine are effective agents in rescuing the stasis site. It was also concluded that Ozone might be more beneficial than N-acetylcysteine.

Key words: Burn, zone of stasis, antioxidan, ozone, oxidant.

Atabey M, Aykota MR, Bostanci ME, Tas A. The effectiveness of antioxidant drugs such as N-acetylcysteine and Ozone on the stasis zone. Pam Med J 2021;14:474-480.

Öz

Amaç: Pıhtılaşma bölgesi etrafındaki bölge olan durağanlık bölgesi, yanıklarda nekrozun önlenmesi için önemlidir. Literatürde staz bölgesinde nekrozu önlemek için çeşitli ilaçlar çalışılmıştır. Önceki araştırmalar, termal yaralanmada N-asetilsistein tedavisinin hem uzak organlarda hem de lokal tarafta etkinliğini göstermiştir. Buna bağlı olarak, N-asetilsistein ve Ozonun termal yaralanma durağan bölgesi önleme etkinliğinde gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu amaçla çalışmada, ağırlıkları 200±20 g olan 24 adet 4 aylık Wistar albino tipi dişi sıçan kullanıldı. Bu sıçanlarda bileşik yanma modeli yapıldı. Sonra N-asetilsistein ve Ozonun etkililiğini karşılaştırmak için bileşik yanma modeline uygulandı. Histopatolojik yıkım şiddetini belirlemek için bir skorlama yöntemi uygulandı. Oksidasyon ve antioksidasyon sistemi arasındaki dengede meydana gelen değişiklikleri saptamak için sıçanların serum örneklerinde Malondialdehid (MDA), Glutatyon Perpxidaz (GPx), Superoksid dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) seviyeleri analiz edildi.

Bulgular: Grup I'de en yüksek MDA düzeyleri gözlenirken, grup II ve III'te azalma anlamlıydı (p=0.03 and p<0.02). SOD düzeyleri grup III'te grup II'ye göre anlamlı olarak yüksekti (p<0,05). CAT seviyeleri grup II ve III'te grup I'den daha yüksekti (p<0,001, p<0,001). GPx düzeyleri grup II (p<0,001) ve grup III (p<0,001)'de daha yüksekti. Histopatolojik skorlar Grup III'de grup I'den daha düşüktü (p=0,001).

Sonuç: Bu çalışmada, hem Ozon hem de N-asetilsisteinin, staz bölgesinin kurtarılmasında etkili ajanlar olduğunu göstermiştir. Ayrıca Ozon, N-asetilsisteinden daha faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Yanık, staz bölgesi, antioksidan, ozon, oksidan.

Atabey M, Aykota MR, Bostancı ME, Taş A. N-asetilsistein ve ozon gibi antioksidan ilaçların staz zonu üzerindeki etkinliği. Pam Tıp Derg 2021;14:474-480.

Mustafa Atabey, Ass. Prof. Biruni University, Faculty of Medicine, Deparment of General Surgery, Istanbul, Turkey, e-mail: atabey21@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-9226-4358)

Muhammed Raşid Aykota, Ass. Prof. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Deparment of General Surgery, Denizli, Turkey, e-mail: maykota@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0003-1862-6186)

Meriç Emre Bostancı, MD. Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Medicine, Deparment of Surgical Oncology, Sivas, Turkey, e-mail: drmericemrebostanci@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-0429-9834)

Ayça Taş, Ass. Prof. Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Health Science, Department of Nutrition and Diet, Sivas, Turkey, e-mail: aycatas@cumhuriyet.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-7132-1325) (Corresponding Author)

Introduction

Severe thermal damage causes destruction of tissues and local infection, whereas excessive inflammation may cause remote organ injury [1]. Severe thermal injury causes three different types of destruction on the burned side. The zone around the coagulation is known as the stasis zone. Absolute loss of tissues is seen in this zone [2]. Oxidative stress is the leading cause of ischemia-induced necrobiosis. Thermally injured tissues release mediators continuously that promotes ongoing destruction in stasis zone following the first 24 hours of initial trauma [3, 4]. Protection of this stasis zone from running on damage is a challenging problem and is still in the area of active research [5-7]. A variety of different treatment modalities for stasis zone in addition to sufficient electrolyte and fluid replacement can found in the literature [8, 9]. N-acetylcysteine (NAC) not only as a direct scavenger but also as a well-known precursor of glutathione peroxidase (GPx) was the subject of many previous studies. Former studies demonstrated that a strong antioxidant NAC administration diminishes the release of the cytokine on the zone of stasis [10-12]. Ozone was originally applied in medicine in an empirical and rather imprecise manner for the last about 200 years since the first report for sterilization in 1826; and the mechanisms of Ozone's action are omnifarious involved in direct antimicrobial effect, immunoregulation, antioxidant defenses, epigenetic modification, even more, other potent properties such as biosynthetic, analgesic and vasodilative effects [13, 14].

Lipid peroxidation causes the formation of MDA. The severity of necrobiosis due to oxidative stress may be monitored by analyzing the level of MDA. The enzymatic activities antioxidants as if SOD, CAT, GPx in thermal injury-induced damaged tissues may decrease the density of oxidative stress [15, 16]. In this study, our goal was to show and compare the beneficial effects of drugs known as Ozone and N acetylcysteine on the stasis zone in a rat mode.

Materials and methods

Animal material

Female Sprague-Dawley rats (n=24), weighing 200±20 gr were used in the study (Sivas Cumhuriyet University, Animal Ethics Committee. The rats were accommodated in cages in an environment of 22ºC with a cycle of half daylight and dark. Animals were feed and watered in a standard manner. Three equal groups consisting of eight animals in each were formed. Intraperitoneal ketamine 30 mg/kg, and 0.005 kg/kg xylazine was administered as anesthetic agents during burning procedure. Morphine (1 mg/kg) was used intramuscularly manner before the contact of the coombs device.

Stasis zone model

As established by Regas and Ehrlich [17] in their previous study the thermal wound formatted by brass comb. The brass comb has four prongs (0.5 cm x 2cm) separated by three 5-mm notches to create four distinctive burn areas divided by three interspaces (1 cm x 2 cm) of unburned skin. The interspaces represent the zones of stasis, and the burned areas represent the coagulation zones (Figures 1 and 2). Ringer Lactate 10 ml/kg intraperitoneally was used for liquid resuscitation following the thermal injury. No treatment was administered in group I (control group). Group II underwent NAC therapy intraperitoneal (100 mg/kg/day) 10 days long, whereas group III underwent Ozon therapy intraperitoneal (10 µg/mL/day) for the same period. A general anesthetic, thiopental sodium, 50 mg/kg was used for scarificatio of rats on the 10th day.

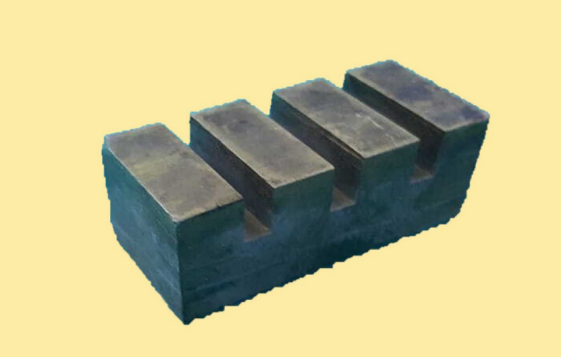


Figure 1. The probe that was used in the experiment

Figure 2. The “comb burn” model was applied to the dorsum of the rat to perform the burn injury

Collection of blood samples

No anticoagulant was administered for the collection of serum samples. Approximately half an hour waited for clotting at 25ºC. At 4ºC samples of serums centrifuged at 2000xg for a quarter-hour. Without disturbing the white buffy layers, serum layers were pipetted off. Afterward, samples were frozen at minus 80ºC and serums stored on the cubes of ice.

Biochemical analysis

Serum samples from animals were taken into tubes for biochemical analysis. Biopsies of skins were performed. Levels of MDA, SOD, and activities of CAT, GPx were measured in serums in each group.

Malondialdehyde (MDA) pmol/ml assay

MDA levels were made according to the Yagi K. method. Solutions of 0,084 M sulfuric acid, 10% phosphotungstic acid and thiobarbituric acid were prepared [18].

Superoxide dismutase (SOD) nmol/min/ml assay

The serum samples that were taken were prepared according to the method of McCords and Fridowich. Pipetting was performed according to the following table. The cuvettes were again compared, reading the initial absorbance (A1) at 505 nm and 37°C after a 30 s of delay phase, and reading the final absorbance after 3 min (A2) [19].

Catalase nmol/min/ml assay

Catalase activity was calculated using Aebi’s method. A 50 mM of pH 7.0 phosphate buffer was prepared. A 30 mM hydrogen peroxide solution was also prepared, and the solutions were prepared at the ratios given in table. The sample was diluted 50-fold. As soon as hydrogen peroxide was added, the absorbance values were read kinetically at 240 nm [20].

Glutathione peroxidase (GPx) nmol/min/ml assay

This was prepared according to the method of Goldberg and Spooner. The catalytic activity was determined by following the reduction kinetically at 340 nm due to the oxidation of the absorbance of NADPH [21].

Histopathological analysis

A histopathologicall scoring method is a tool by which semi-quantitative data can be obtained from tissues. Histopathological evaluation was performed on basis of a scoring system (Table 1). Tissue samples in the form of a ribbon were taken from the burn line of the rats. The samples were nestled in 10% formaldehyde, and paraffin blocks were prepared by passing the coagulation zone and ischemia (stasis) zone through routine tissue monitoring procedures. Sections with a thickness of 6 µ taken from the prepared paraffin blocks were stained with hematoxylin and eosin for histopathological examination. Based on the intensity of histopathological lesions, healing of the burn wound was scored as 0= none, 1= mild, 2= moderate, and 3= dense 4= extremely dense (Table 1) by checking the amount of edema, hyperemia, epithelial degeneration necrosis, MNH infiltration, polymorphonuclear neutrophil leukocytes (PMNL) infiltration, and fibroblast-fibrocyte on microscopic examinations.

Table 1. Inflammation and destruction scores

Pathologic lesion	Score
Edema	2
Hyperemia	2
Epithelial degeneration	3
Necrosis	4
Polymorph nuclear infiltration	2
Mononuclear infiltration	4
Connective tissue growth	4
Total	20

Statistical analysis

The data were obtained with the measurement since the parametric test assumptions were met (Kolmogorov-Smirnov) in the evaluation of the data by uploading the data to the SPSS 22.0 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA) program. Chi-square test and Fisher's exact tests were performed for the statistical evaluation of histopathological findings. Mean±standard deviation (SD) was denoted for values. In addition, independent Student's t test was applied when the parametric test assumptions were met. Data were expressed as number as mean±standard deviation values. When comparing two independent samples in terms of a variable, the significance test of the difference between the two means was used, and the error level was taken as 0.05. Value of $p<0.05$ was considered statistically significant.

Results

No mortality detected in animals in the time elapsed between the burn trauma and scarification.

Serum oxidative and antioxidative marker levels, MDA, SOD, CAT, and GPx level can be seen Table 2. The highest MDA levels was in group I, and the decrease was significant in group II and III ($p=0.03$ and $p<0.02$). Furthermore, MDA was lower in group III than in group II ($p<0.05$). SOD levels were detected significantly high in group II and III than group I ($p=0.037$, $p=0.018$). In addition, SOD levels were significantly higher in group III compared to group II ($p<0.05$). CAT levels were higher in group II and III than group I ($p<0.001$, $p<0.001$) compared to group I. GPx levels were higher in group II ($p<0.001$), and group III ($p<0.001$) than group I. In addition, GPx levels were higher in group III ($p=0.002$) when compared to group II. Figure 3 demonstrated the scores of histopathology in specimens. Histopathological scores were denoted statistically lower in group II than in group I ($p=0.015$). Also, scores were lower in group III than group I ($p=0.001$). The histopathological scores were lower in group III compared to group II ($p=0.013$).

Table 2. MDA, SOD, CAT and GPx levels in serum

Parameters	Group I (n=8)	Group II (n=8) (mean ±SD*)	Group III (n=8)
MDA (pmol/ml)	12.29±3.02	6.25±1.56[a]	3.00±0.67[a,b]
SOD (nmol/min/ml)	13.84±6.73	26.12±5.42[a]	39.29±6.74[a,b]
CAT (nmol/min/ml)	3.51±1.47	20.45±6.08[a]	34.54±15.08[a,b]
GPx (nmol/min/ml)	16.74±12.21	56.15±26.18[a]	128.10±90.95[a,b]

[a] $p<0.001$.vs group I (Mann–Whitney U test), [b] $p<0.05$ vs. group II (Mann–Whitney U test), * SD: standard deviation

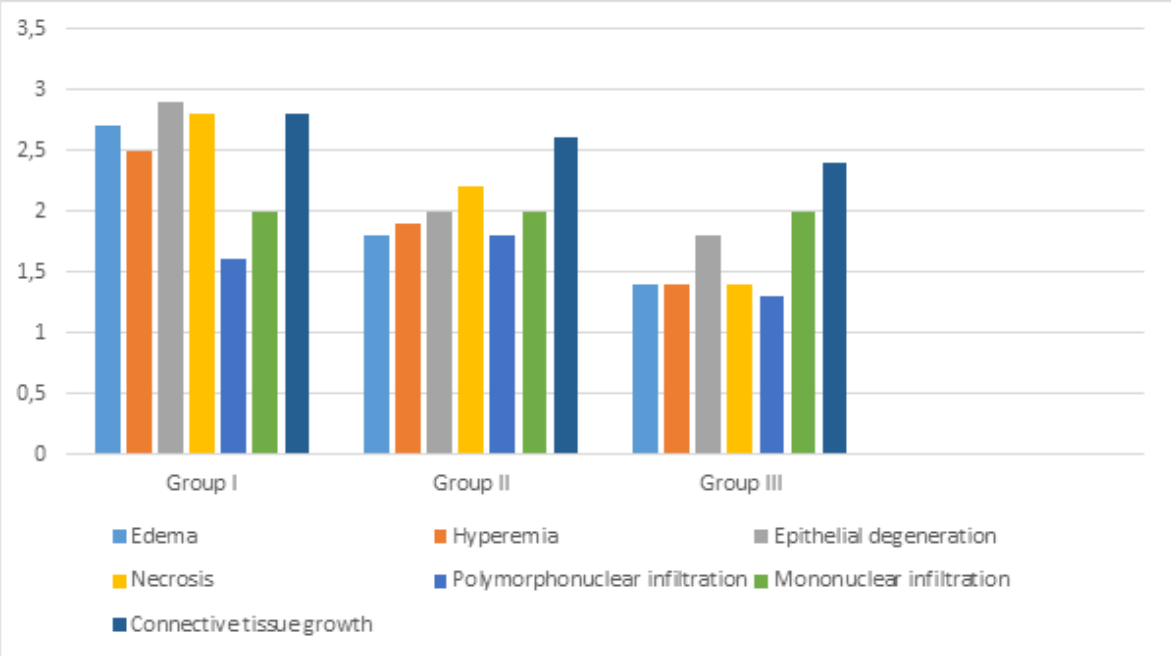


Figure 3. Scoring of burn wound healing according to the intensity of histopathological lesions

Discussion

Severe thermal injuries can cause to start many mechanisms and biochemical pathways, which are prone to cell death, and difficult for the host to balance and respond appropriately Necrobiosis in the zone of stasis due to swelling and apoptosis was shown in a previous study [22]. Time depended on three different types of apoptosis as immediate (first 30 min), intermediate (30 min-4 h), and delayed (after 4 h) were named by Godar [23]. İmmediate one occurs due to the direct hit of burn injury whereas delayed one may be considered as a result of the combined effect of both primary and secondary hit of burn trauma. Secondary trauma triggers the infiltration of inflammatory cells, alteration in microcirculation, and release of oxygen-derived free radicals (ROS) [12, 16]. ROS has a key role in the zone of stasis in terms of oxidative stress [8, 9].

Notable ROS are superoxide radical (O_2), hydrogen peroxide (H_2O_2), and hydroxyl radical (OH). Thermal energy, increased activity of xanthine oxidase and phagocyte-related NADPH oxidase are the causes of oxidative stress after burn [24]. Normally, a cell has defense mechanisms against damaging oxidants and there is a balance between generating and clearing of oxidants. The increase in the account of oxidants causes damage in DNA, lipids and proteins leading to cell death directly and indirectly. Antioxidants prevent the potential cellular damage resulting from ROS [1]. Cellular redox homeostasis is carefully maintained by an elaborate endogenous antioxidant defense system, which includes endogenous antioxidant enzymes such as SOD, CAT, GPx, glutathione (GSH), proteins, and low molecular-weight scavengers, like uric acid, coenzymeQ, and lipoic acid [25]. The promotion of the activities of SOD, GPx, and CAT may oppose oxidative injury-induced cell death in burn-related trauma [15, 16, 26]. In the present study, a significant increase was noted in SOD, CAT and GPx levels in the ozone-treated groups. CAT and GPx levels were increased in the groups given NAC. Ozone exerts its beneficial effects by decreasing the levels of free oxygen radicals, induction of the local migration of polymorphonuclear leukocytes and promotion of oxygen supply to tissues exposed to injury [27]. Therefore, we can say that ozone exerts this effect by antioxidant defense system enzymes. Sulfhydryl groups in NAC are capable of detoxifying free oxygen radicals and enhancing natural antioxidant capacity by increasing intracellular reduced glutathione concentration. Attributed to the effects of thiol group and nitric oxide, NAC may diminish the formation of nitrite and peroxynitrite [28, 29]. Also, MDA formates at the end of the lipid peroxidation and known as an acceptable

marker of oxidative injury-induced cell death [17]. In this study, a significant decrease was observed in MDA levels in the NAC and ozone groups. Therefore, it can be said that these agents are effective in saving the stasis area.

Our study demonstrated that the necrosis of the zone of stasis was saved by NAC and Ozone in group II and group III following the sacrificing the animals on the 10th day. These beneficial effects of NAC and Ozone can be due to the mechanism of NAC which is known to act against kidney, liver, lung failures in septic shock which may be caused by a burn or the drugs [12] whereas Ozone's role in the immunoregulation by increasing the number of leukocytes, enhances the phagocytic capacity of granulocytes, facilitates the formation of monocytes and activates T cells. Moreover, Ozone boosts the release of cytokines such as interferon and interleukin triggering antibody-dependent cellular cytotoxicity [14]. The superiority of Ozone over NAC may be due to this immunoregulatory effect.

In conclusion, the decrease in thermal injury width with using NAC and Ozone were shown in the current experimental animal study. Ozone therapy seems as if it's superior to NAC. These findings may suggest that NAC and Ozone treatment will be acceptable alternatives for other studies.

Conflict of interest: The authors declare no competing interests.

References

1. Parihar A, Parihar MS, Milner S, Bhat S. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury. Burns 2008;34:6-17. https://doi.org/10.1016/j.burns.2007.04.009
2. Jackson DM. The diagnosis of the depth of burning. Br J Surg 1953;40:588-596. https://doi.org/10.1002/bjs.18004016413
3. Tunali T, Sener G, Yarat A, Emekli N. Melatonin reduces oxidative damage to skin and normalizes blood coagulation in a rat model of thermal injury. Life Sci 2005;76:1259-1265. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.08.024
4. Vorauer Uhl K, Fürnschlief E, Wagner A, Ferko B, Katinger H. Reepithelialization of experimental scalds effected by topically applied superoxide dismutase: controlled animal studies. Wound Repair Regen 2002;10:366-371. https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.2002.t01-1-10605.x
5. Kaufman T, Neuman RA, Weinberg A. Is post burn dermal ischemia enhanced by oxygen free radicals? Burns 1989;15:291-294. https://doi.org/10.1016/0305-4179(89)90004-1
6. Choi M, Ehrlich HP. U75412E, a lazaroid, prevents progressive burn ischemia in a rat burn model. Am J Pathol 1993;142:519-528. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1886741/pdf/amjpathol00074-0169.pdf/?tool=EBI. Accessed Feb 01, 1993
7. Işik S, Şahin Ü, Ilgan S, Güler M, Günalp B, Selmanpakoğlu N. Saving the zone of stasis in burns with recombinant tissue-type plasminogen activator (r-tPA): an experimental study in rats. Burns 1998;24:217-223. https://doi.org/10.1016/S0305-4179(97)00116-2
8. Deniz M, Borman H, Seyhan T, Haberal M. An effective antioxidant drug on prevention of the necrosis of zone of stasis: N-acetylcysteine. Burns 2013;39:320-325. https://doi.org/10.1016/j.burns.2012.06.015
9. Nguyen TT, Cox CS, Traber DL, et al. Free radical activity and loss of plasma antioxidants, vitamin E, and sulfhydryl groups in patients with burns: the 1993 Moyer Award. J Burn Care Rehabil 1993;14:602-609. https://doi.org/10.1097/00004630-199311000-00004
10. Ozturk O, Eroglu HA, Ustebay S, Kuzucu M, Adali Y. An experimental study on the preventive effects of N-acetyl cysteine and ozone treatment against contrast-induced nephropathy. Acta Cir Bras 2018;33:508-517. http://dx.doi.org/10.1590/s0102-865020180060000005
11. Ritter C, Andrades ME, Reinke A, Menna Barreto S, Moreira JCF, Dal Pizzol F. Treatment with N-acetylcysteine plus deferoxamine protects rats against oxidative stress and improves survival in sepsis. Critl Care Med 2004;32:342-349. https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000109454.13145.CA
12. Gürer A, Ozdoğan M, Gökakin AK, et al. Tissue oxidative stress level and remote organ injury in two-hit trauma model of sequential burn injury and peritoneal sepsis are attenuated with N-acetylcysteine treatment in rats. Turk J Trau Emerg Surg TJTES 2009;15:1-6. Available at: https://europepmc.org/article/med/19130331. Accessed Jan 01, 2009
13. Travagli V, Zanardi I, Valacchi G, Bocci V. Ozone and ozonated oils in skin diseases: a review. Mediators Inflamm 2010;2010:1-9. https://doi.org/10.1155/2010/610418
14. Zeng J, Lu J. Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases. Int Immunopharmacol 2018;56:235-241. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.01.040
15. Thérond P, Bonnefont Rousselot D, Davit Spraul A, Conti M, Legrand A. Biomarkers of oxidative stress: an analytical approach. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2000;3:373-384. https://doi.org/10.1097/00075197-200009000-00009

16. Gökakın AK, Atabey M, Deveci K, et al. The effects of sildenafil in liver and kidney injury in a rat model of severe scald burn: a biochemical and histopathological study. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2014;20:319-327. https://doi.org/10.5505/tjtes.2014.39586
17. Regas FC, Ehrlich HP. Elucidating the vascular response to burns with a new rat model. J Trauma 1992;32:557-563. https://doi.org/10.1097/00005373-199205000-00004
18. Stevenson JM, Gamelli RL, Shankar R. A mouse model of burn wounding and sepsis. Methods Mol Med 2003;78:95-105. https://doi.org/10.1385/1-59259-332-1:95
19. Nishikimi M, Rao NA, Yagi K. The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenazine methosulfate and molecular oxygen. Biochem Biophys Res Commun 1972;46:849-854. https://doi.org/10.1016/s0006-291x(72)80218-3
20. Aebi H. Catalase in vitro. Meth Enzymol 1984;105:121-126. https://doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05016-3
21. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. J Lab Clin Med 1967;70:158-169. https://doi.org/10.5555/uri:pii:0022214367900765
22. Singer AJ, McClain SA, Taira BR, Guerriero JL, Zong W. Apoptosis and necrosis in the ischemic zone adjacent to third degree burns. Acad Emerg Med 2008;15:549-554. https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2008.00115.x
23. Godar DE. Preprogrammed and programmed cell death mechanisms of apoptosis: UV-induced immediate and delayed apoptosis. Photochem Photobiol 1996;63:825-830. https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1996.tb09638.x
24. Shupp JW, Nasabzadeh TJ, Rosenthal DS, Jordan MH, Fidler P, Jeng JC. A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression. J Burn Care Res 2010;31:849-873. https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181f93571
25. Halliwell, B. Free radicals and antioxidants–quo vadis? Trends Pharmacol Sci 2011;32:125-130. https://doi.org/10.1016/j.tips.2010.12.002
26. Lubos E, Loscalzo J, Handy DE. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. Antioxid Redox Signal 2011;15;1957-1997. https://doi.org/10.1089/ars.2010.3586
27. Chen H, Xing B, Liu X, et al. Ozone oxidative preconditioning inhibits inflammation and apoptosis in a rat model of renal ischemia/reperfusion injury. Eur J Pharmacol 2008;581:306-314. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.050
28. Demir M, Kutlucan A, Akin H, Aydin O, Sezer T. Comparison of different agents on radiographic contrast agent induced nephropathy. Eur J Gen Med 2008;5:222-227. https://doi.org/10.29333/ejgm/82611
29. Diaz Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiographyrelated renal tissue injury (the apart trial). Am J Cardiol 2002;89:356-358. https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)02243-3

Acknowledgments: We would like to thank Dr. Ziynet Cinar for her support for the statistical analysis. In addition, Histopathological examinations made by Dr. Mehmet Tuzcu. Thank you to him.

Ethics committee approval: Our institute's Ethics Committee approved the study (Sivas Cumhuriyet University, Animal Ethics Committee; date: 01.03.2018; number: 65202830-050.04.04-150).

Contributions of the authors to the article

M.A. and M.E.B. set up the main idea and hypothesis of the study. M.R.A. developed the theory and edited the material method section. A.T. made the evaluation of the data in the results section. The discussion part of the article was written by M.A., M.R.A., M.E.B. and A.T., M.A. reviewed, made necessary corrections and approved. In addition, all authors discussed the entire study and approved its final version.

Araştırma Makalesi *Research Article*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.813095

Yüksek fruktoz diyeti metabolik sendrom modelinde artmış kan glikozuna neuromedin U yanıtının araştırılması

Investigation of neuromedin U response to increased blood glucose in high fructose diet metabolic syndrome model

Rıza Altınel, Erol Nizamoğlu, Melek Tunç Ata, Vural Küçükatay

Gönderilme tarihi:19.10.2020 Kabul tarihi: 21.12.2020

Öz

Amaç: Metabolik sendrom (MetS) bir endokrinopatidir. Nöromedin U (NMU), üst GIS bölgesinden salgılandığı bilinen bir dekretin hormon adayıdır ve yapılan çalışmalar NMU'nun glikoz uyarımlı insülin sekresyonunu baskıladığını gösterdi. Çalışmamızda yüksek fruktoz diyeti (YFD)'ne bağlı MetS modelinde bazal NMU düzeylerini ve oral glikoz tolerans testi (OGTT)'ne verilen NMU yanıtını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmada, kontrol grubu (K) (n=13) ve metabolik sendrom (MetS) (n=13) grubu olmak üzere toplam 26 adet Wistar albino erkek sıçan kullanıldı. MetS modeli, 3 aylık sıçanların içme suyuna 19 hafta boyunca %20 oranında fruktoz karıştırılarak oluşturuldu. K grubuna ise sadece normal su verildi. Deney süresi sonunda her iki grupta; vücut ağırlıkları, TCHOL, TG, HDL abdominal obezite, plazma insülin düzeyi, OGTT, HOMA-IR skoru ve plazma NMU düzeyi değerlendirildi.

Bulgular: Elde edilen veriler, YFD ile beslenen MetS sıçanlarında, bazal ve OGTT'nin 60. ve 120. dakikalarındaki NMU düzeyinin, K grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu gösterdi (p<0,05). Her iki grup arasında vücut ağırlıkları, TCHOL, TG, HDL, retroperitoneal yağ miktarı, insülin düzeyi, OGTT, HOMA-IR skoru açısından anlamlı farklılık bulunamadı (p>0,05).

Sonuç: YFD ile beslenen sıçanlarda etkili bir MetS modeli oluşturulamadı. MetS grubunda OGTT'ye NMU yanıtının hem bazal hem de uyarılmış düzeyde artışı, hiperinsülinemiyi önlemeye yönelik kompanse edici bir yanıt olarak düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Yüksek fruktoz diyeti, neuromedin U, dekretin.

Altınel R, Nizamoğlu E, Tunç Ata M, Küçükatay V. Yüksek fruktoz diyeti metabolik sendrom modelinde artmış kan glikozuna neuromedin U yanıtının araştırılması. Pam Tıp Derg 2021;14:482-493.

Abstract

Purpose: Metabolic syndrome (MetS) is an endocrinopathy. Neuromedin U (NMU) is a candidate decretin hormone known to be secreted from the upper GIS region, and studies have shown that NMU suppresses glucose-stimulated insulin secretion. In our study, we aimed to determine the basal NMU levels and NMU response to the oral glucose tolerance test (OGTT) in the MetS model based on high fructose diet.

Materials and methods: A total of 26 Wistar albino male rats, including the control group (C) (n=13) and the metabolic syndrome (MetS) (n=13) group, were used in the study. The MetS model was created by mixing 20% fructose into the water of 3-month-old rats for 19 weeks. Group C was given only normal water. At the end of the experiment, in both groups; body weight, TCHOL, TG, HDL abdominal obesity, plasma insulin level, OGTT, HOMA-IR score and plasma NMU level were evaluated.

Results: The data obtained showed that in MetS rats fed high fructose diet, the NMU levels at the 60th and 120th minutes of basal and OGTT were significantly higher than in the C group (p<0.05). No significant difference was found between the two groups in terms of body weight, TCHOL, TG, HDL, retroperitoneal fat amount, insulin level, OGTT, HOMA-IR score (p>0.05).

Conclusion: An effective MetS model could not be established in rats fed a high fructose diet. The increase in NMU response to OGTT at both basal and stimulated levels in the MetS group was considered as a compensatory response to prevent hyperinsulinemia.

Key words: High fructose diet, neuromedin U, decretin.

Altınel R, Nizamoğlu E, Tunç Ata M, Küçükatay V. Investigation of neuromedin U response to increased blood glucose in high fructose diet metabolic syndrome model. Pam Med J 2021;14:482-493.

Rıza Altınel, Fizyoterapist, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: raltinel35@outlook.com (orcid.org/0000-0003-0616-0374)

Erol Nizamoğlu, Laboratuvar Teknikeri, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye, e-posta: enizamoglu@akdeniz.edu.tr (orcid.org/0000-0002-4427-1617)

Melek Tunç Ata, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: melekt@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-0384-2356)

Vural Küçükatay, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: vkucukatay@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-6850-6281) (Sorumlu Yazar)

Giriş

Metabolik sendrom (MetS), insülin direnciyle başlayan ve sonuçları ölümcül olabilen bir endokrinopatidir [1]. Bu tablonun gelişiminde abdominal obezite, hareketsiz yaşam tarzı, yaşlanma, hormonal bozukluklar ve genetik faktörler rol oynamaktadır [2]. Mets; insülin direnci, hipertansiyon, glikoz intoleransı, dislipidemi, hipertrigliseridemi ve abdominal obeziteyi içine alan hastalıklar kümesidir. Tanı için belirtilen 5 metabolik anormallikten üçünün varlığı yeterlidir [3].

MetS'in patofizyolojisini tanımlamak için kabul gören hipotezlerden biri insülin direncidir. MetS'in insülin direnci sendromu olarak da bilinmesinin nedeni budur. İnsülin direnci, öglisemin sürdürülmesi için gerekli olan, hiperinsülinemiye yol açan bir kusur olarak tanımlanmaktadır. İnsülin direncine yol açan temel nedenin ise, abdominal obezite (visseral yağlanma) olduğu düşünülmektedir. Diğer taraftan dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin artışının MetS patogenezinde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Abdominal obezite ile hücrelerin insülin uyarımlı glikoz alımı azalmakta, yağ dokusundan anormal olarak esterleşmemiş yağ asidi salınımı olmakta, kas hücresi ve karaciğerde yağlanma meydana gelmekte, insülin direnci ve dislipideminin ortaya çıkması bu etkilerle daha da kolaylaşmaktadır [4].

Obezite ve Tip 2 diyabet gibi MetS ile ilişkili patolojilerin tüm dünya ülkelerinin sağlık sistemlerini önemli oranda tehdit eder boyutlarda seyretmesi ve dünya çapında MetS'li hasta sayısının gün geçtikçe artması vücut ağırlığını ve kan şekerini düzenleyen fizyolojik sistemlerin ortaya çıkarılması yönündeki çabaları arttırdı [5]. MetS için birçok tedavi yaklaşımı kullanılmaktadır. Bunlar; yaşam tarzı değişikliği, diyet, kilo kaybı, egzersiz, davranış terapisi, farmakolojik yaklaşımlar ve metabolik cerrahidir. MetS'li hastaların klinik olarak tanımlanması, tedavilerin uygun şekilde uygulanması ve ortaya çıkabilecek hastalık risklerini azaltma adına önem kazanmaktadır [6]. Bu amaçla merkezi sinir sistemi ve periferdeki enerji homeostazını düzenleyen çeşitli peptiderjik sistemler, obezite ve MetS için potansiyel tedaviler olarak araştırılmaktadır. Enerji homeostazisi ve sağlıklı bir metabolizma için bağırsak ve yağ dokusunun önemi ise her geçen gün daha iyi anlaşılmaktadır. Bağırsaklardan salgılanan ve metabolizmanın sağlıklı sürdürülmesinde rol oynadığı düşünülen hormonlardan biri NMU'dur. NmU ilk olarak domuzdan elde edilmiş bir nöropetiddir ve çeşitli türlerde uterus düz kasını kontrakte ettiği için NmU olarak isimlendirildi [7]. NmU dağılımı pek çok memelide araştırıldı ve büyük oranda beyin ve bağırsak dokusunda bulunduğu gösterildi, bu yüzden de bağırsak-beyin peptidi olarak da isimlendirildi [8]. NmU'nun besin alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesine katkı sağladığı ortaya konuldu. Yapılan çalışmalarda, NMU düzeyi transgenik olarak overeksprese edilmiş farelerde, zayıflık ve Hipofaji gözlenirken, NMU ekspresyonu azaltılmış hayvanlarda ise hiperinsülinemi, hiperlipidemi ve artmış adipozite saptandı [9, 10]. Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamız, yüksek früktoz diyeti ile MetS oluşturarak, bazal ve oral glikoz testine yanıt olarak NMU'nun plazmaki değişiminin kontrol sıçanları ile karşılaştırarak tespit edilmesi amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Araştırma Fizyoloji Anabilim Dalı ve Deneysel Araştırma Birimi'nde yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan çalışmanın yapılmasında etik açıdan herhangi bir sakınca olmadığına dair onay alındı (PAUHADYEK-2018/16).

Deney hayvanlarının hazırlanması

Çalışmada kullanılacak deney hayvanı olan Wistar albino cinsi erkek sıçanlar (n=26), deney hayvanları biriminden temin edildi. Hayvanlar yem ve su alımında serbest bırakıldı. Hayvanların tamamı çalışma süresi boyunca oda sıcaklığında (ortalama 22^0), %50 nem ortamında 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüsü bulunan odalarda bakıma alındı. Hayvanlara yapılan tüm işlemler hijyenik kurallara uygun olarak veteriner hekim kontrolünde gerçekleştirildi.

Deney gruplarının oluşturulması

Çalışmanın deney grupları aşağıdaki gibi oluşturuldu;

1- Kontrol grubu (K) (Herhangi bir müdahalenin yapılmadığı grup)

2- Metabolik sendrom grubu (MetS) (içme suyuna %20 fruktoz ilave edilen grup)

Metabolik sendrom modeli oluşturma ve deney düzeni

MetS modeli oluşturma adına, 4 ayrı kafeste bulunan 3 aylık sıçanların içme suyuna 19 hafta boyunca %20 fruktoz ilave ederek içmeleri sağlandı. K grubu hayvanları ise aynı şartlar altında normal içme suyu aldı. Deney süresi sonunda her iki grupta; vücut ağırlıkları (haftalık), TCHOL, TG, HDL, abdominal obezite (retroperitoneal yağ miktarı tartılarak), plazma insülin düzeyi, OGTT, HOMA-IR skoru ve plazma NMU düzeyi değerlendirildi.

Biyokimyasal parametrelerin ölçümü

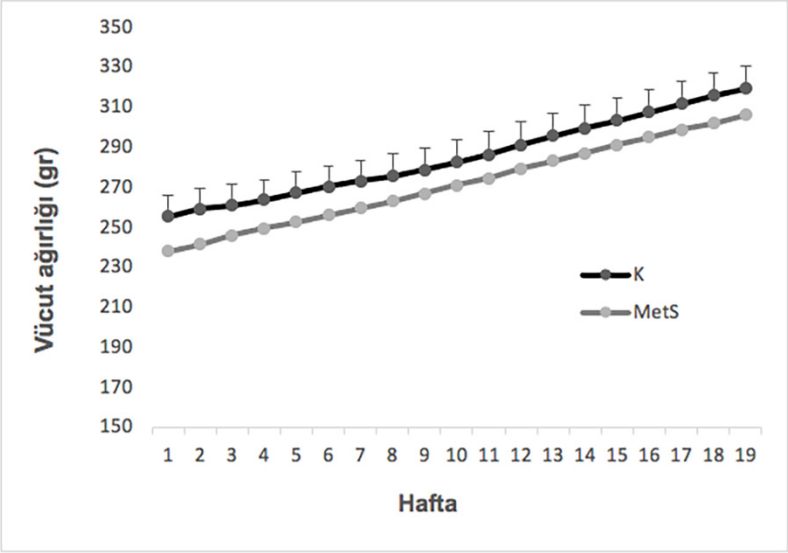
Dekapitasyona kadar her iki gruptaki hayvanların haftalık vücut ağırlıkları tartıldı ve sonuçları kayıt edildi. 12 saatlik açlık sonrası sıçanların femoral venine yerleştirilen kanül ile alınan kan örneklerinden elde edilen plazmadan TCHOL, TG, HDL düzeyleri (Bioassay Technology Laboratary, E0197Ra, E0249Ra, E0254Ra), bazal ve uyarılmış insülin (Elabscience, E-EL-R2466) ve NMU seviyesi (Elabscience, E-PP-1602) ELISA kiti ile kullanılarak ölçüldü. Abdominal obezitenin tespiti için ise retroperitoneal yağ kitlesi tartıldı. OGTT için gece boyu açlığı takiben sıçanlara vücut ağırlığı başına 2 mg/g dozda glikoz oral gavaj yoluyla verildi ve 0, 30, 60, 120. dakikalarda alınan kan örneklerinden parmak ucu kan ölçüm cihazı (ACCU-CHEK Performa Nano) ile ölçüm yapıldı. İnsülin direncinin varlığını tespit etmek için HOMA-IR ölçümü yapıldı. HOMAIR skoru= açlık insülin düzeyi (mU/mL) x açlık kan şekeri (mmol) / 22,5 formülü kullanılarak hesap edildi.

İstatistik

Veriler SPSS 25.0 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart hata olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. Parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

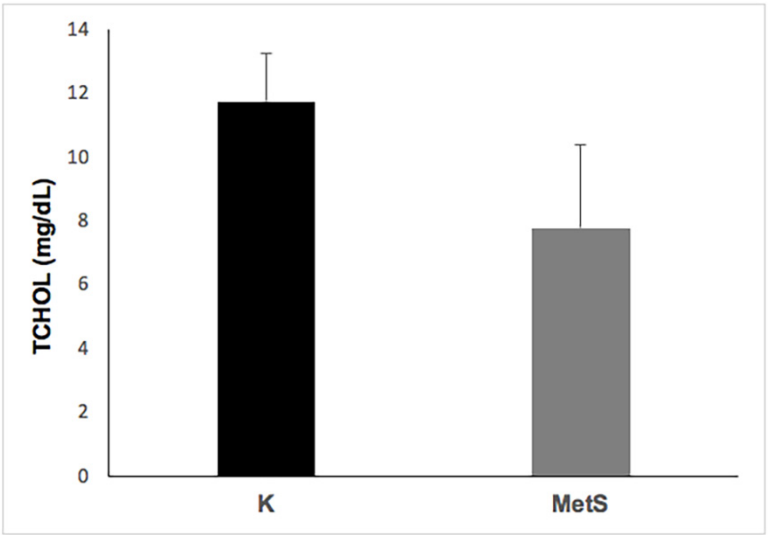
Bulgular

MetS oluşması için belirlenen 19 haftalık süre boyunca, K ve MetS grubundaki hayvanların deney sürecinin ilk haftasından itibaren haftalık vücut ağırlıkları tartıldı. Bu tartımlar sonucunda MetS grubu hayvanlarının K grubuna göre daha zayıf oldukları fakat gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı gözlendi ($p>0,05$) (Şekil 1). Plazma TCHOL, TG, HDL düzeyleri açısından incelendiğinde K ve MetS grupları arasında bu parametreler açısından anlamlı bir farkın olmadığı görüldü ($p>0,05$) (sırasıyla Şekil 2, 3, 4). Retroperitoneal yağ ağırlığı, MetS grubunda K grubuna göre daha yüksek seyretmiş olmasına rağmen istatiksel analizlerde herhangi bir anlamlılık bulunamadı ($p>0,05$) (Şekil 5). Açlık kan glikozu düzeyinin her iki grupta birbirine yakın paternde olduğu ve istatistiksel olarak anlamlılığın olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Şekil 6). Açlık insülin düzeylerinin incelemesinde MetS grubunda K grubuna göre daha yüksek bir insülin yanıtı gözlendi ancak istatiksel analizlerde herhangi anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Şekil 7). K ve MetS gruplarındaki hayvanlara yapılan OGTT sonuçları, verilen glikoz yanıtlarının farklı zaman noktalarında iki grup arasında yakın değerlerde olduğunu gösterdi (Şekil 8). Oral glikoz tolerans testine verilen insülin yanıtlarının ise MetS grubunda, K grubuna göre 0, 30, 60. dakikalarda daha yüksek olduğu, hiperinsülinemik bir yanıt olduğu gözlense de, istatiksel analizlerde gruplar arasında anlamlılık bulunamadı ($p>0,05$) (Şekil 9). İnsülin direncinin belirlendiği HOMA-IR skoru sonuçlarına göre, MetS grubunda K grubuna göre daha yüksek bir skor gözlenmesine rağmen, farkın iki grup arasında anlamlı olmadığı belirlendi (Şekil 10). Oral glikoz tolerans testine verilen NMU yanıtının sonuçları, MetS grubunda K grubuna göre 0, 60, 120. dakikalarda daha yüksek seyreden bir NMU yanıtının olduğunu gösterdi ve iki grup arasında yapılan istatiksel analizlerde farkın anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$) (Şekil 11).



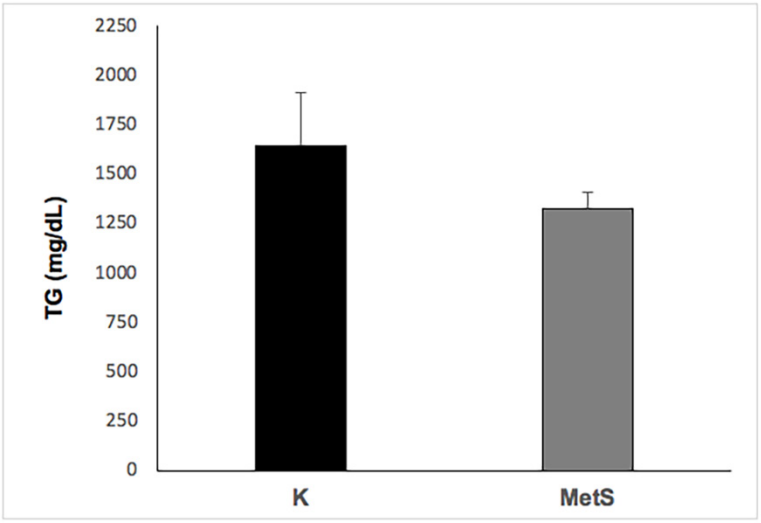
Şekil 1. K ve MetS gruplarına ait haftalık vücut ağırlık ölçümleri

p>0,05; K: kontrol; Mets: metabolik sendrom



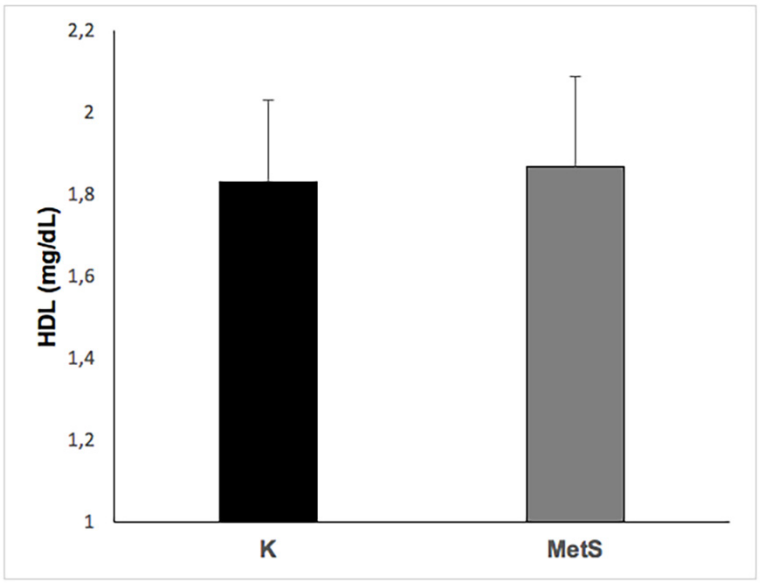
Şekil 2. K ve MetS gruplarına ait TCHOL ölçümleri

p>0,05; K: kontrol; Mets: metabolik sendrom



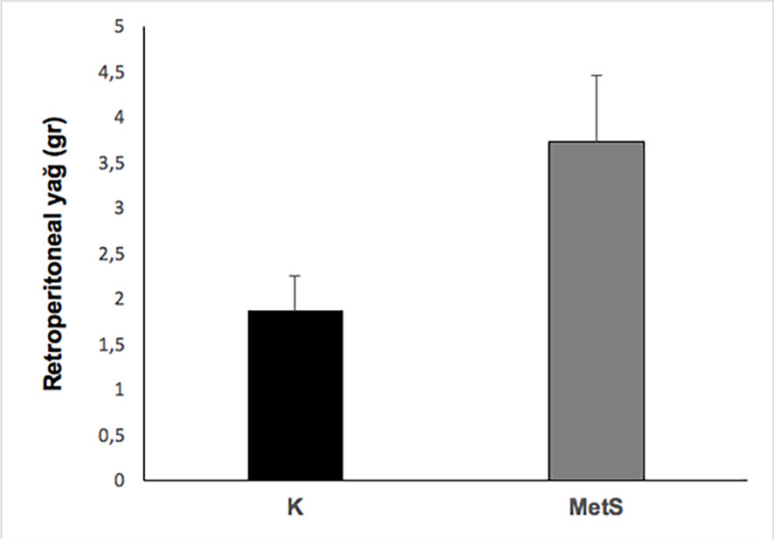
Şekil 3. K ve MetS gruplarına ait TG ölçümleri

p>0,05; K: kontrol; Mets: metabolik sendrom



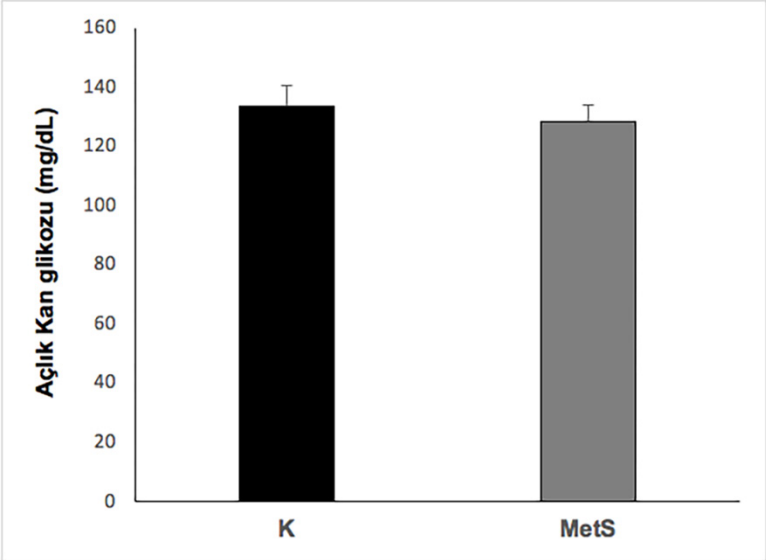
Şekil 4. K ve MetS gruplarına ait HDL ölçümleri

p>0,05; K: kontrol; Mets: metabolik sendrom



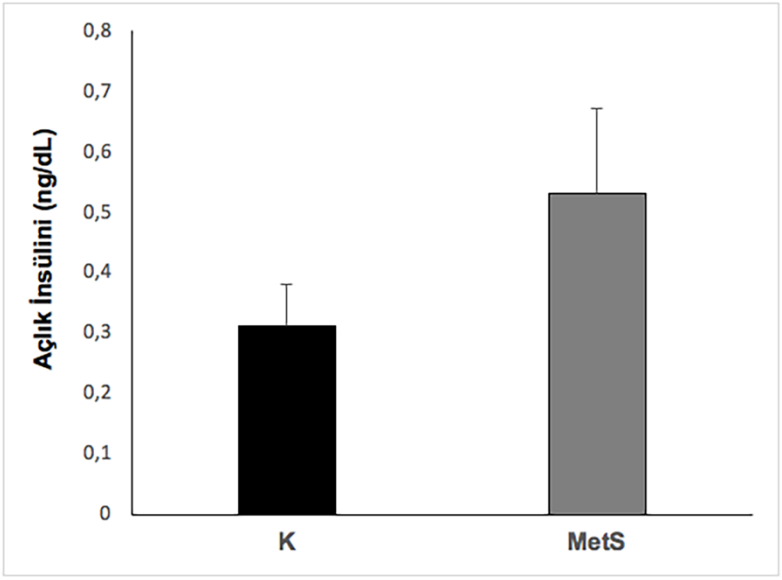
Şekil 5. K ve MetS gruplarına ait retroperitoneal yağ ölçümleri

p>0,05; K: kontrol; Mets: metabolik sendrom



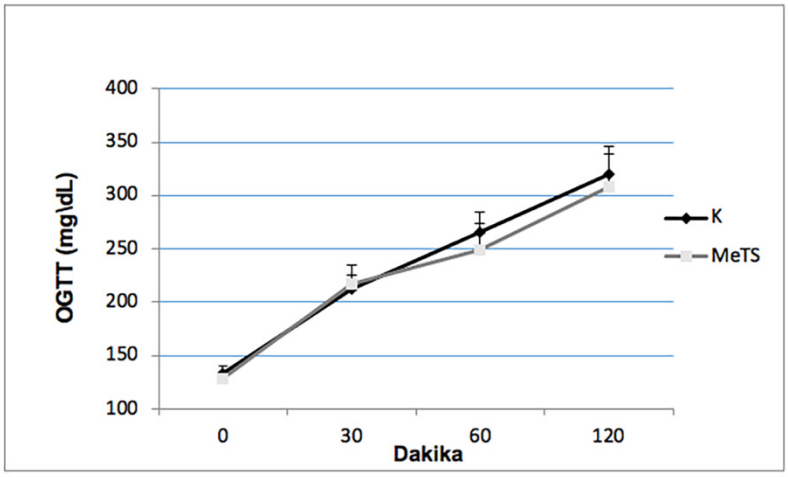
Şekil 6. Kontrol ve MetS gruplarına ait açlık kan glikoz değerleri

p>0,05; K: kontrol; Mets: metabolik sendrom



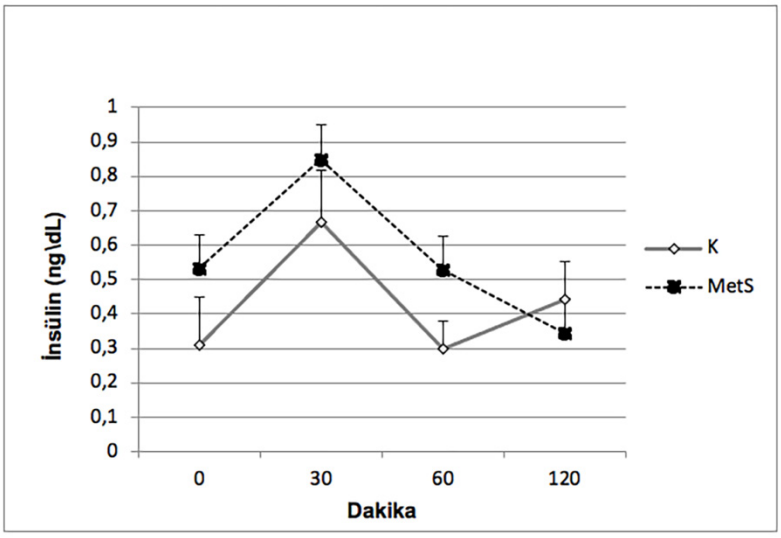
Şekil 7. Kontrol ve MetS gruplarına ait açlık insülin değerleri

p>0,05; K: kontrol; Mets: metabolik sendrom



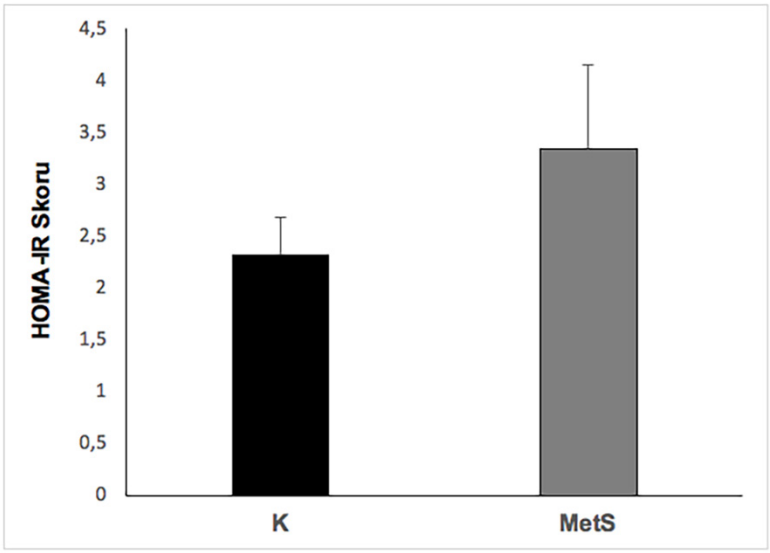
Şekil 8. Kontrol ve MetS gruplarına ait OGTT değerleri

p>0,05; K: kontrol; Mets: metabolik sendrom



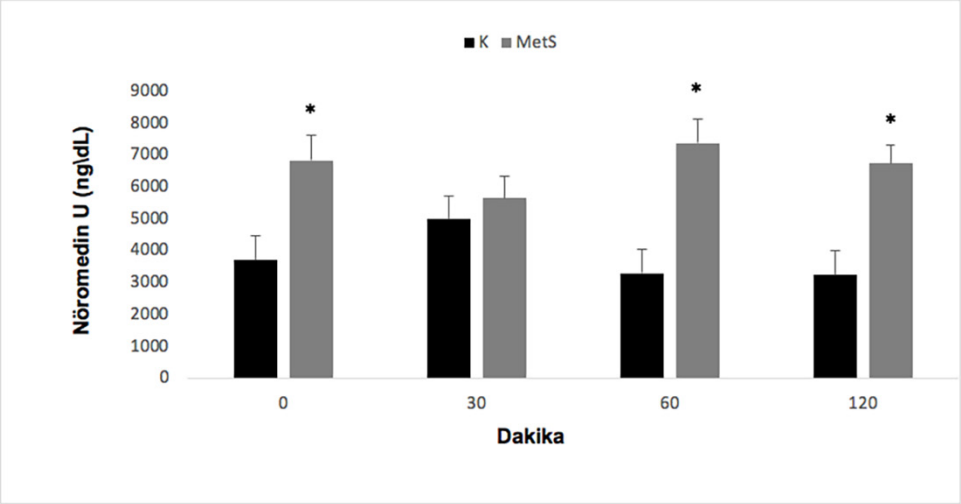
Şekil 9. Kontrol ve MetS gruplarına ait uyarılmış insülin düzeyleri

p>0,05; K: kontrol; Mets: metabolik sendrom



Şekil 10. Kontrol ve MetS gruplarına ait HOMA-IR skorları

p>0,05, K: kontrol; Mets: metabolik sendrom



Şekil 11. Kontrol ve MetS gruplarının bazal ve uyarılmış Neuromedin U düzeyleri
p<0,05; *: K grubu arasındaki anlamlılığı ifade eder; K: kontrol; Mets: metabolik sendrom

Tartışma

Bağırsaklardan salınarak insülin sinyali ve glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde farklı etkilere sahip hormon veya benzeri proteinlerin etkileri MetS'de iyi bilinen bir konu değildir. Bu çalışmada, ön bağırsaktan salgılandığı ve insülin salınımı üzerine etkilerinin olduğu bildirilen NMU'nun, MetS'li sıçanlarda bazal ve uyarılmış plazma düzeylerinin tespit edilmesi ve MetS parametreleri üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Bu amaç için 3 aylık sağlıklı sıçanlara yüksek fruktoz diyeti (YFD) 19 hafta boyunca verildi. Hayvanların içme suyuna fruktoz ilavesi ile MetS oluşturma literatürde sıkça yapılan yöntemlerden biridir. Çalışmamızda içme suyuna %20 oranında fruktoz karıştırılarak MetS oluşturma modeli kullanıldı. Fruktoz, metabolizmada bazı sinyalleri bozarak MetS için risk faktörü oluşturur. Daha önce yapılan çalışmalarda YFD'nin sıçanlarda kısa sürede hiperinsülinemi, insülin direnci, yüksek TG seviyesine neden olduğu ve bu sıçanlarda MetS oluşturduğu gözlendi [12, 13]. Örneğin Sprague Dawley ve Wistar Albino sıçanlarında 2 hafta gibi kısa sürede yüksek fruktoz diyeti ile MetS oluştuğu belirlendi [14].

MetS'in varlığına ait farklı tanımlamalar bulunmaktadır. Bu tanımlamaların temel öğelerini ise bel çevresi kalınlığı, insülin direnci, kan basıncı yüksekliği ve dislipidemi (yüksek TG, düşük HDL kolesterol) oluşturmaktadır [11]. Tanı için ise bu parametrelerden en az 3'nün varlığı yeterli olarak kabul edilmektedir. Bel çevresi için retropertoneal yağ miktarını, dislipidemi için plazma TCHOL, TG ve HDL parametrelerini, insülin direncini göstermek için de HOMA-IR skorunu kullanarak modelimizin MetS kriterlerini sağlayıp sağlamadığını göstermeye çalıştık. Tüm parametreler ele alındığında, 19 hafta boyunca %20'lik fruktoz diyeti verilen sıçanlarda etkin bir MetS modelinin oluşmadığı görüldü. MetS tanısının 5 kardinal bulgusundan en az üçünün varlığı, yani dislipidemi, insülin direnci ve bel bölgesindeki yağlanma gösterilemedi. Bu durumda sonuçlarımız MetS yerine YFD ile beslenen sıçanlarda bazal ve OGTT'ye verilen nöromedin yanıtının ne olduğunu göstermiştir diyebiliriz.

YFD'nin lipit metabolizması üzerinde de olumsuz etkileri vardır. Aşırı fruktoz tüketimi serbest yağ asitlerini, adiponektin seviyelerini artırak insülin direncine zemin hazırlar [15]. Yapılan bir çalışmada %20 fruktoz diyetiyle beslenen sıçanlarda 6 ayın sonunda normal yem ile beslenen kontrol grubuna göre ağırlık artışının daha fazla olduğu ve obezite geliştiği gözlendi [16]. Başka bir deneyde %66'lık fruktoz diyetiyle beslenen sıçanlarda, sadece normal yem ile beslenen kontrol grubuna göre daha yüksek TG seviyesi gözlendi [17]. İnsanlarda da birçok çalışma yüksek fruktozlu gıdalar tüketmenin obezite, insülin direnci, Tip 2 diyabet oluşumuyla ilişkili olduğunu gösterdi [18]. Sonuç olarak yüksek fruktozla beslenmenin metabolik bozukluklara sebep olduğu bunun da enerji alımında ve vücut ağırlığındaki değişimlerde etkili olduğu belirlendi [19]. Çalışmamızda %20

fruktoz ile beslenen sıçanlarda bu verilerin aksine herhangi bir ağırlık artışı saptanamadı.

Literatürde fruktoz verilmesiyle dislipidemi gelişimi arasındaki bağlantıyı gösteren pek çok çalışma vardır [20]. Yüksek fruktoz tüketiminin visseral adipositeye, artmış serum TG, TCHOL ve LDL düzeyine, azalmış HDL düzeyine neden olduğu gösterildi [21]. Ayrıca artmış kan basıncı ve insülin direncinin geliştiğini gösteren çalışmalar göz önüne alınırsa fruktoz verilen sıçanlarda etkili bir şekilde MetS geliştirilebildiği söylenebilir [22, 23]. Bizim çalışmamızda plazma TCHOL, TG ve HDL düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı ve dislipidemi gelişmediği tespit edildi.

Araştırmamızın bu parametreler için sonuçları kullandığımız yöntem ile efektif bir şekilde lipid metabolizmasında bozukluk gelişmediğini gösterdi. Bel çevresindeki yağlanmanın pek çok deneysel obezite modellinde özellikle de monosodyum glutamat ile oluşturulan obezite modelinde arttığı bilinir [24]. Bu yağlanma artışı insülin direnci ile yakın ilişkilidir. Biz de kontrol ve %20 fruktoz verilen deney grubunda retroperitoneal yağ miktarını ölçtük. Deney grubunda retroperitoneal yağ miktarı kontrole göre yüksek miktarda olsa da grupların birbirlerinden istatistiksel olarak farklı anlamlılığa sahip olmadığı yerine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde birbirinden farklı olmadığı saptandı.

MetS'in bir karakteristiği de normoglisemi ve hiperinsülinemidir. Bunun teyidi için açlık kan glikoz ve insülin düzeyleri ölçüldü. Kontrol ile MetS grubu arasında açlık kan glikozu açısından bir fark yoktu. İnsülin düzeyleri açısından ise Mets grubunda artış yönünde bir eğilim izlense de kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlılık olmadığı saptandı. OGTT'ye verilen insülin yanıtının yine bu iki grup açısından farklı olmadığı saptandı. OGTT'ye verilen kan glikoz yanıtının, ilginç olarak 60. dakikadan itibaren azalması beklenirken aksine 120. dakikada dahi artış yönünde olduğu görüldü. Bu durum sıçanlara verilen anestezinin etkisinden ortaya çıkmış olabilir. Anesteziklerin kan şekeri regülasyonunu bozduğu ve anestezi altındaki deney hayvanın yüksek kan glikoz değerlerine sahip olduğu literatürde gösterildi [25]. Açlık kan insülin düzeyindeki kalıbı HOMA-IR skorunda da gözledik. MetS grubu insülin direncinin göstergesi olan yüksek bir HOMA-IR skoruna sahipken kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı.

Obezite cerrahisi diğer adıyla metabolik cerrahi temel olarak iki hipotez üzerine temellidir. Bunlar; ön bağırsak (foregut) hipotezi ve arka bağırsak (hindgut) hipotezidir. Arka bağırsak hipotezi, kısmen sindirilmiş besinlerin distal bağırsağa hızlı iletilmesi ile oluşturulan fizyolojik sinyal sonucu olumlu metabolik etkilerin ortaya çıkmasına dayanır [26]. Arka bağırsak hipotezine yönelik yapılan ameliyatların şimdiye kadar bildirilen etkilerinin ince bağırsak kaynaklı enterik hormonlar (inkretinler) nedeniyle ortaya çıktığı vurgulandı. En iyi bilinen inkretinler Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1), Glucose-dependent Insulinotropic Peptide (GIP) ve Peptit YY (PYY)'dir [27]. Ön bağırsak hipotezi besinlerin duedonum ve proksimal bağırsaklardan geçişinin hızlandırılması veya tamamen bypass edilmesinin bu bölgelerden salgılanan insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişiminde görev alan faktör/faktörlerin (dekretinler) salınmasının engellenmesi görüşüne dayanır [28]. Yukarıda sıralanan inkretin hormonlar ve çeşitli fizyolojik etkileri literatürde genişçe bir çalışma alanına sahiptir. Dekretin sınıfına giren ve bahsedilen etkilere yol açan hormon veya hormonlar henüz tam olarak tanımlanmamış ise de adaylardan biri NMU'dur.

23-25-amino asitlik bir peptit olan Neuromedin U (NMU), NMU hem merkezi sinir sisteminde hem de periferik dokularda yaygın olarak eksprese edilen bir proteindir [29]. Son zamanlarda, NMU'nun bağırsağın proksimal kısmının endokrin hücrelerinde eksprese edildiği ve insan adacıklarından insülin sekresyonunu bir dekretin mekanizması ile bastırdığı gösterildi [30]. Yine yapılan çalışmalarda NMU'nun izole sıçan adacıklarından ve perfüze sıçan pankreasından insülin salınımını azalttığı gösterildi [31]. Bu çalışmalara zıt olarak hem invivo hem de invitro NMU'nun glikoz homestazisi üzerine etkili olmadığı ve bir dekretin olarak işlev görmediği yolunda bulgular da vardır [32]. Araştırmamıza benzer bir çalışmada normal ve NMU knockout hayvanlara glikoz tolerans testi yapıldı ve NMU geni susturulmuş hayvanlarda insülin düzeyi araştırıldı. Beklenenin aksine NMU geni susturulmuş hayvanlarda insülin düzeyi yüksek bulunmamış ve NMU olmadığı halde insülin düzeyinin artmaması nedeniyle NMU'nun dekretin bir hormon olarak görev

yapmadığı sonucuna varılmıştır [33]. NMU'nun glikoz metabolizması üzerine etkisi olmadığını gösteren çalışmalarda plazma NMU düzeyi ölçülmeden, glikoz tolerans testi glikozun doğrudan kana verilmesi ile yapıldı. Glikozun oral yerine doğrudan kana verilmesi dekretin tanımı için doğru bir uygulama yöntemi değildir. Dekretin özelliğine sahip bir hormonun kandaki düzeyinin artması ve fonksiyon göstermesi için besinlerin ağız yoluyla alınması ve proksimal bağırsak ile karşılaşmaları gerekir. Biz çalışmamızda %20 fruktoz diyeti ile beslenen sıçanlarda bazal ve OGTT'ye verilen NMU yanıtının kontrol sıçanlarına göre ne olacağını araştırdık. Bazal NMU düzeyi, YFD ile beslenen sıçanlarda kontrol grubuna göre istatiksel olarak önemli oranda yüksek bulundu. Bu yükseklik OGTT'nin 30. dakikasında da yüksek bulunmuş ise de istatistiksel olarak kontrol grubundan farklı değildi. 60 ve 120. dakikalarda ise NMU plazma düzeyi yine bazaldeki gibi kontrolden anlamlı olarak yüksek bulundu. Literatürde bazal düzeydeki NMU artışının YFD ile ilgisini açıklayan bir çalışmaya rastlamadık. Bunun her ne kadar anlamlı olmasa da HOMA-IR skorundaki artma yönündeki eğilimi azaltmaya yönelik kompanse edici bir yanıt olabileceğini düşündük. 30. dakikada kan glikozundaki yükselmeye cevaben azalması kan şekerinin düzenlenmesine yönelik dekretin azalması yanıtı olabileceğini düşündük. 60. ve 120. dakikalarda NMU plazma düzeyinin kontrole göre önemli oranda artması hiperinsülinemiyi önlemeye yönelik bir yanıt olarak düşünüldü.

Sonuç olarak bulgularımız, YFD ile etkili bir MetS modelini oluşturamadığımızı göstermiş olsa da, YFD ile beslenmenin sıçanlarda oluşturduğu glikoza cevaben neuromedin U yanıtındaki değişimlerin bundan sonra yapılacak olan çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz. Bu bulgu literatürde ilk olmasından dolayı önem arz etmektedir ve bu konuda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan ederler.

Kaynaklar

1. Balkan F. Metabolik sendrom. Ank Med J 2013;13:85-90.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. Circulation 2005;112:2735-2752. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404
3. Tariq H, Nayudu S, Akella S, Glandt M, Chilimuri S. Non-alcoholic fatty pancreatic disease: a review of literature. Gastroenterol Res 2016;9:87-91. https://doi.org/10.14740/gr731w
4. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic sydrome. Dis Model Mech 2009;2:231-237. https://doi.org/10.1242/dmm.001180
5. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgey: systematic review and meta-analysis. AM J Med 2009;122:248-265. https:// doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.041
6. Wong ND. Intensified screening and treatment of the metabolic syndrome for cardiovascular risk reduction. Prev Cardiol 2005;8:47-54. https://doi.org/10.1111/j.1520-037x.2005.4073.x
7. Kangawa K, Minamino N, Fukuda A, Matsuo H. Neuromedin K: a novel mammalian tachykinin identified in porcine spinal-cord. Biochem Biophys Res Commun 1983;114:533-540. https://doi.org/10.1016/0006-291x(83)90813-6
8. Auistin C, Lo G, Nandha KA, Meleagros L, Bloom SR. Cloning and characterizion of the Cdna-encoding the human neuromedin U (NMU) precursor: Nmu expression in the human gastrointestinal tract. J Mol Endocrinol 1995;14:157-169. https://doi.org/10.1677/jme.0.0140157
9. Hanada R, Nakazato M, Murakami N, et al. A role for neuromedin U in stress response. Biochem Biophys Res Commun 2001;289:225-228. https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5945
10. Kowalski TJ, Spar BD, Markowitz L, et al. Transgenic overexpression of neuromedin U promotes leanness and hypophagia in mice. J Endocrinol 2005;185:151-164. https://doi.org/10.1677/joe.1.05948
11. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classfication of diabet mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classfication of diabet mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998;15:539-553. https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S
12. Zavaroni I, Sanders S, Scott S, Reaven GM. Effect of fructose feeding on insulin secretion and insulin action in the rat. Metabolism 1980;29:970-973. https://doi.org/10.1016/0026-0495(80)90041-4
13. Tobey TA, Mondon CE, Zavaroni I, Reaven GM. Mechanism of insulin resistance in fructose-fed rats. Metabolism 1982;31:608-612. https://doi.org/10.1016/0026-0495(82)90100-7

14. Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insülin resistance, and metabolic dyslipidemia. Nutr Metab 2005;2:5. https://doi.org/10.1186/1743-7075-2-5

15. Alzamendi A, Giovambattista A, Raschia A, et al. Fructose-rich diet-induced abdominal adipose tissue endocrine dysfunction in normal male rats. Endocrine 2009;35:227-232. https://doi.org/10.1007/s12020-008-9143-1

16. Bocarsly ME, Powell ES, Avena NM, Hoebel BG. High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels. Pharmacol Biochem Behav 2010;97:101-106. https://doi.org/10.1016\j.pbb.2010.02.012

17. Catena C, Cavarape A, Novello M, Giacchetti G, Sechi, LA. Insulin receptors and renal sodium handling in hypertensive fructose-fed rats. Kidney Int 2003;64:2163-2171. https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00313.x

18. Havel PJ. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. Nutr Rev 2005;63:133-157. https://doi.org/10.1301/nr.205.may.133-157

19. Tappy L, Le KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. Physiol Rev 2010;90:23-46. https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2009

20. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insülin resistance. Current Opinion in Lipidology 2008;19:16-24. https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3282f2b24a

21. Abdelkarem HM, Fadda LH, Hassan AAG. Potential intervention of alpha-Lipoic Acid and Carnitine on insulin sensitivity and anti-inflammatory cytokines levels in fructose-fed rats, a model of metabolic syndrome. J Diet Suppl 2017;14:54-64. https://doi.org/10.1080/19390211.2016.1203856

22. Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM. Fructose-induced insülin resistance and hypertension in rats. Hypertension 1987;10:512-516. https://doi.org/10.1161/01.hyp.10.5.512

23. Leibowitz A, Rehman A, Paradis P, Schiffrin EL. Role of T regulatory lymphocytes in the pathogenesis of high-fructose diet-induced metabolic syndrome. Hypertension 2013;61:1316-1321. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.203521

24. Nemeroff CB, Lipton MA, Kizer JS. Models of neuroendocrine regulation: use of monosodium glutamate as an investigational tool. Dev Neurosci 1978;1:102-109. https://doi.org/10.1159/00011256

25. Windeløv JA, Pedersen J. Use of anesthesia dramatically alters the oral glucose tolerance and insülin secretion in C57Bl/6 mice. Physiol Rep 2016;4:e12824. https://doi.org/10.14814/phy2.12814

26. Rubino F, Gagner M. Weight loss and plazma ghrelin levels. N Engl J Med 2002;347:1391-1381. https://doi.org/10.1056/NEJM200210243471718

27. Korner J, Bessler M, Cirilo L, et al. Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insülin. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:359-365. https://doi.org/10.1210/jc.2004-1076

28. Cummings DE, Weigle DS, Frayo S, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. N Engl J Med 2002;346:1623-1630. https://doi.org/10.1056/NEJMoa012908

29. Domin J, Benito Orfila MA, Nandha KA, Aitken A, Bloom SR. The purification and sequence-analysis of an avian neuromedin-U. Regul Pept 1992;41:1-8. https://doi.org/10.1016/0167-0115(92)90508-r

30. Alfa RW, Park S, Skelley KR, et al. Suppression of insülin production and secretion by a decretin hormone. Cell Metab 2015;21:323-334. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.01.003

31. Kaczmarek P, Kaczmarek PI, Malendowicz LK, et al. Neuromedin U receptor 1 expression in the rat endocrine pancreas and evidence suggesting neuromedin U suppressive effect on insulin secretion from isolated rat pancreatic islets. Int J Mol Med 2016;18:951-955. https://doi.org/10.3892/ijmm.18.5.951

32. Kuhre RE, Christiansen CB, Ghiasi SM, et al. Neuromedin U does not act as a decretin in rats. Cell Metab 2019;29:719-726. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.10.008

33. Ensho T, Muruyama K, Qattali AW, et al. Comparasion of glucose tolerance between wild-type and mice and mice with double knockout of neuromedin U and neuromedin S. J Vet Med Sci 2 **Destekleyen kurum:** Bu çalışma, PAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No:2018SABE030).

Etik kurul onayı: Pamukkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından PAU-HADYEK-2018\16 nolu çalışmamız 06\07\2018 tarihinde onaylanmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

V.K. ve R.A. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamış/kurgulamışlardır. M.T.A. ve E.N. teoriyi geliştirmiş ve materyel metod bölümünü düzenlemiş/düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini V.K. ve R.A. yapmış/yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü V.K. ve R.A. tarafından yazılmış, M.T.A. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Olgu Sunumu *Case Report*
Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal
doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.746163

Nadir bir akut karın nedeni: apendiks vermiformis divertikülit

A rare cause of acute abdomen: appendix vermiformis diverticulitis

Sezai Kantar

Gönderilme tarihi:01.06.2020 Kabul tarihi: 18.01.2021

Öz
Akut apandisit, akut batının en sık nedeni olmakla beraber, appendiküler divertikülite bağlı akut batın tablosu oldukça nadir görülmektedir. Appendiküler divertikülitin görülme sıklığı %0,004 ile %2,1 arasında değişiklik göstermektedir. Genel cerrahi uzmanları appendiküler divertikülit tanısını kolaylıkla atlayabilmektedirler. Bundan dolayı çoğunlukla cerrahi sonrası patolojik inceleme sonunda tanı konulabilmektedir. Bu sunumda akut apandisit nedeni ile opere edilen ve patolojik incelemesinde appendiküler divertikülit olarak değerlendirilen bir olgu tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Appendiküler divertikülit, akut batın, akut apandisit.

Kantar S. Nadir bir akut karın nedeni: apendiks vermiformis divertikülit. Pam Tıp Derg 2021;14:494-495.

Abstract
Although acute appendicitis is the most common cause of acute abdomen, acute abdomen due to appendicular diverticulitis is extremely rare. The frequency of appendicular diverticulitis varies between 0,004% and 2,1%. General surgery specialists can easily skip the diagnosis of appendicular diverticulitis. For this reason, diagnosis can be made mostly after the pathological examination after surgery. In this presentation, a patient who was operated for acute appendicitis and evaluated as appendicular diverticulitis on his pathological examination was discussed.

Key words: Appendicular diverticulitis, acute abdomen, acute appendicitis.

Kantar S. A rare cause of acute abdomen: appendix vermiformis diverticulitis. Pam Med J 2021;14:494-495.

Giriş

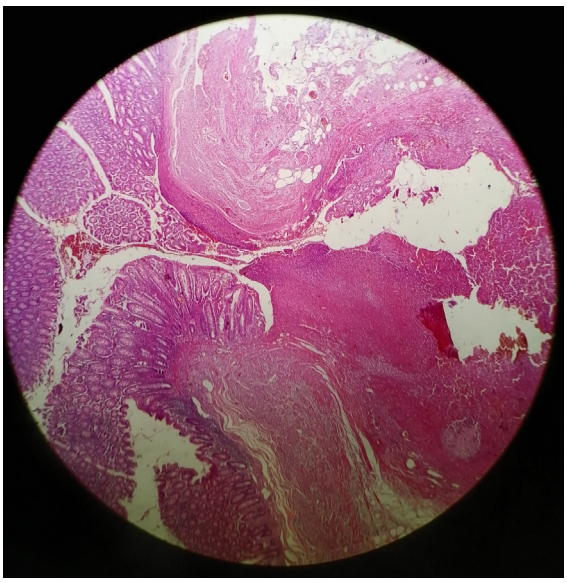
Yaşam boyu apandisit gelişme riski ikinci ve üçüncü dekatlarda en yüksek olmak üzere erkeklerde %8,6 kadınlarda ise %6,7 oranındadır [1]. Erişkinde appendiksin ortalama uzunluğu 6-9 cm'dir ancak < 1 cm ile > 30 cm'e kadar farklılık gösterebilir. Dış çapı 3-8 mm arasında değişirken, lümen çapı 1-3 mm arasında olabilir [2]. Diğer barsak segmentleri gibi appendiks de divertikül formasyonuna uygun olmakla birlikte, bu organın gerçek doğumsal divertikülü ender olarak bildirilmiştir [3]. Appendiks vermiformiste yer alan divertiküller ilk kez 1893 yılında Kelynak tarafından tanımlanmıştır. Diğer tüm divertiküller gibi appendiks divertikülleri de, konjenital ya da edinsel olarak sınıflandırılmaktadırlar [4, 5]. Appendiks divertikülitinin görülme sıklığı %0,004 ile %2,1 arasında değişiklik göstermektedir [6].

Olgu

Sağ alt kadran ağrısı nedeni ile acil servise başvuran 49 yaşında erkek hastanın fizik muayenesinde sağ alt kadranda defans ve hassasiyet mevcuttu. Karaciğer sirozu şüphesi ile takip edilen, alkol kullanımı öyküsü olan hastanın laboratuvar sonuçlarında; wbc: 11000, nötrofil: 7600, hg: 15, plt: 222, ast: 166, alt: 229, ggt: 293 olarak saptandı. Çekilen tüm abdomen ultrasonunda; sağ alt kadranda etrafı inflame olan ve 7 mm çapa ulaşan duvarı ödemli apandisit ile uyumlu görünüm izlendi. Hasta operasyona alındı. Yapılan batın içi gözlemde appendiks kataral evrede ve appendiks mezosu oldukça ödemli idi. Laparoskopik appendektomi yapıldı. Patoloji sonucunda appendiks makroskopik olarak 5 cm uzunluğunda, en geniş yerinde 0,8 cm çapında, serozası yer yer fibrin ile örtülü, olarak izlendi. Distalde serozadan yağ doku içerisine uzanım gösteren kanamalı bir alan

Sezai Kantar, Uzm. Dr. Merzifon Kara Mustafa Paşa Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Merzifon, Amasya, Türkiye, e-posta: sezaikantar@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-6329-3494) (Sorumlu Yazar)

izlendi (divertikül ?, perforasyon?). Yapılan seri kesilerde appendiks lümeni açık olarak izlendi ve appendiküler divertikülit ve periappendisit ile uyumlu olarak değerlendirildi (Resim 1).



Resim 1. Divertikül ve appendiksi içeren longutudinal kesit
Appendiks mezosu içerisine doğru uzanan, perforasyona sekonder olarak devamlılığı bozulmuş mukozal tabaka ve submukozal alanda devam eden ince muskuler tabaka izlenmekte

Tartışma

Appendiksin histolojik özellikleri 3 kısımda ele alınabilir. Serozal tabaka, tam tamamlanmamış bazen de hiç bulunmayan musküler tabaka, submukoza ve mukoza [7]. Appendiks divertikülitlerinin genelde küçük olması ve mezenterik tarafta yerleşmesinden dolayı peroperatif tespit edilmesi kolay değildir. Dolayısıyla laparotomide ya da laparoskopide tanıyı koymak kolay değildir. Genelde tanı histopatolojik inceleme ile konur [8]. Bizim olgumuzda da preoperatif ya da peroperatif divertikülit tanısı koymak mümkün olmamıştır. Bununla beraber patolojik inceleme sonrası appendiks mezosu içerisine uzanan divertikülit tanısı konulmuştur.

Majeski ve ark.'nın [5] yaptığı çalışmada appendiks divertiküllerinin genellikle semptomsuz olduğu ve nadiren komplikasyonlara yol açtığı belirtilmiş, bazı yayınlarda ise hastaların üçte ikisine yakın kısmında divertikülit gelişebileceği, perforasyon riskinin yüksek olduğu, bu nedenle dikkatli olunması gerektiği belirtilmektedir [5]. Gökçe ve ark.'nın [9] yaptığı bir çalışmada appendiks divertikülitlerinde perforasyon oranı %34,3 olarak saptanmıştır [9]. Bizim olgumuzda intraop görülebilen perforasyon alanı mevcut değildi ancak patolojik değerlendirmede perforasyon ve periappendisit ile uyumlu bulgular mevcuttu.

Sonuç olarak; akut apandisit en sık akut batın nedeni olmakla beraber nadir olarak appendiküler divertikülitin de akut batına neden olabileceği unutulmamalıdır. Akut apandisite nazaran yüksek perforasyon riski nedeni ile daha temkinli olunması gerekmektedir. Olgumuzun appendiküler divertikülitlere yaklaşım konusunda litaratüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Çıkar ilişkisi: Yazar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Addis DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the unite states. Am J Epidemiol 1990;132:910-925. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115734
2. Williams RA, Myers P. Pathology of the appendix: Chapman and Hall, London, 1994;173:297. https://doi.org/10.1002/path.1711730317
3. Wetzig NR. Diverticulosis of the vermiform appendix. Med J Aust 1986;145:464-465.
4. Bozkurt MK, Teztel S, Gözübüyük SH, Taner D, Taner Ş, Öngen C. Appendiks divertiküliti. Tur J Gastroenterol 1992;3:179-181.
5. Majeski J. Diverticulum of the vermiform appendix is associated with chronic abdominal pain. Am J Surg 2003;186:129-131. https://doi.org/10.1016/s0002-9610(03)00187-9
6. Sohn TJ, Chang YS, Kang JH, et al. Clinical characteristics of acute appendiceal diverticulitis. J Korean Surg Soc 2013;84:33-37. https://doi.org/10.4174/jkss.2013.84.1.33
7. Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al. Schwartz's principles of surgery, Tenty edition. Medical 2016;30:1242-1243.
8. Kaymak Ş, Şenocak R, Alakuş Ü, Yiğit N. Apendiks divertiküliti: akut apandisitten farklı bir olgu. Cukurova Med J 2016;41:815-817. https://doi.org/10.17826/cutf.254566
9. Gökçe AH, Aren A. Akut apandisitin nadir nedeni apendiks divertikülitleri. Osmangazi Tıp Dergisi 2020;42:89-92. https://doi.org/10.20515/otd.450677

Hasta onamı: Yazılı hasta onamı hastadan alınmıştır.

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.801737

Acute multifocal osteomyelitis: Tc-99m Methylendiphosphanate, Tc-99m HMPAO leucocytes and Tc-99m (V) dimercaptosuccinic acid imaging

Akut multifokal osteomiyelit: Tc-99m Methylendiphosphanate, Tc-99m HMPAO lökosit ve Tc-99m (V) dimercaptosuccinic acid görüntüleme

Doğangün Yüksel

Gönderilme tarihi:29.09.2020 Kabul tarihi:13.11.2020

Abstract
A 13 years old male was referred to nuclear medicine department for evaluation of suspected acute multifocal osteomyelitis. The staphylococcal infection was showed by blood culture. We performed Tc- 99m methylendiphosphanate (MDP) bone scan, Tc-99m HMPAO leukocyte scan and Tc-99m (V) dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy. In this case, we were able to compare the bone and soft tissue uptakes of Tc-99m (V) DMSA with Tc-99m MDP and Tc-99m HMPAO leucocytes uptakes; simultaneously. Tc-99m (V) DMSA uptake was similar to Tc-99m MDP and Tc-99m HMPAO leucocytes.

Key words: Tc-99m (V) DMSA, osteomyelitis, Tc-99m MDP, Tc-99m HMPAO, leukocyte.

Yuksel D. Acute multifocal osteomyelitis: Tc-99m Methylendiphosphanate, Tc-99m HMPAO leucocytes and Tc-99m (V) dimercaptosuccinic acid imaging. Pam Med J 2021;14:496-498.

Öz
13 yaşındaki erkek çocuk, şüpheli akut multifokal osteomiyelit tanısı için nükleer tıp bölümüne sevk edildi. Kan kültürü ile stafilokok enfeksiyonu gösterildi. Tc-99m MDP kemik, Tc-99m HMPAO lökosit tüm vücut taraması ve Tc-99m (V) dimerkaptosüksinik asit tüm vücut sintigrafisi yapıldı. Kemik ve yumuşak doku enfeksiyonunun Tc-99m (V) DMSA tutulumu, Tc-99m MDP ve Tc-99m HMPAO lökosit tutulumları ile eş zamanlı olarak değerlendirebildi. Tc-99m (V) DMSA tutulumu, Tc-99m MDP ve Tc-99m HMPAO lökosit sintigrafisinde görülen tutuluma benzerdi.

Anahtar kelimeler: Tc-99m (V) DMSA, osteomiyelit, Tc-99m MDP, Tc-99m HMPAO, lökosit.

Yüksel D. Akut multifokal osteomiyelit: Tc-99m Methylendiphosphanate, Tc-99m HMPAO lökosit ve Tc-99m (V) dimercaptosuccinic acid görüntüleme. Pam Tıp Derg 2021;14:496-498

Introduction

Several nuclear medicine procedures are being used for the evaluation of osteomyelitis. The choice of modalities depends on whether or not the bone has been injured (previously affected by other pathologic conditions) and on the site of the suspected infection [1, 2]. Multiphase bone scanning is the imaging modality of first choice for suspected osteomyelitis. Another useful test in the diagnosis of osteomyelitis is ^{111}In oxine or ^{99m}Tc- hexamethylpropylene amine (HMPAO) labeled leukocyte imaging as specific agent for infection. ^{99m}Tc-HMPAO labeled leukocyte imaging can safely be applied in children. This agent is more accurate at localization of lesions than ^{99m}Tc-phosphanate in children and more specific in detecting infection at site of preexisting disease [3].

^{99m}Tc(V) dimercaptosuccinic acid is taken up both by the bone lesions [4-7] and by some soft tissue infections [7-11]. We present the findings of ^{99m}Tc(V)-DMSA scan as comparison with ^{99m}Tc-MDP bone scintigraphy and ^{99m}Tc-HMPAO- leukocyte imaging in the case with multifocal osteomyelitis.

Case report

A 13-years old male was referred to nuclear medicine department for evaluation of suspected acute osteomyelitis. He has suffered fever, pain and swelling on left thigh, left knee and right foot for one week. We detected acute infection findings in blood studies, as following: leukocyte count: 14000/mm^3, CRP: + + +, ESR: 60 mm/min and neutrophils 82% in blood smear. The staphylococcal infection was showed by blood culture. The patient relieved by IV vancomicine treatment.

Doğangün Yüksel, Prof. Pamukkale University Medical Faculty, Department of Nuclear Medicine, Denizli, Turkey, e-mail: dyuksel@pamukkale.edu.tr (orcid.org/0000-0003-0983-2834) (Corresponding Author)

The increased bone uptake at left sacroiliac junction, left iliac crest, left femur metaphyseal region and femoral head, distal right tibia, distal left femur and proximal left fibula were revealed by ^{99m}Tc-MDP bone scintigraphy. ^{99m}Tc-HMPAO leukocyte uptake areas in bone tissue were similar to bone scan but its accumulation intensities were less than bone scan. In addition, they were demonstrated soft tissue uptake areas in lateral of left hip, distal left tibia and proximal left fibula by the labeled leukocyte scan. ^{99m}Tc(V)-DMSA uptake in early scans (3.hr) were observed in all localizations of soft tissue infection detected by ^{99m}Tc-HMPAO leucocyte scan. ^{99m}Tc-HMPAO leucocyte uptakes were more intens than ^{99m}Tc(V)-DMSA uptakes in localizations of soft tissue infection. In the late (6.hr) ^{99m} Tc(V)-DMSA imaging, the localisation of activity accumulation were similar to ^{99m}Tc-MDP scan (Figure 1).

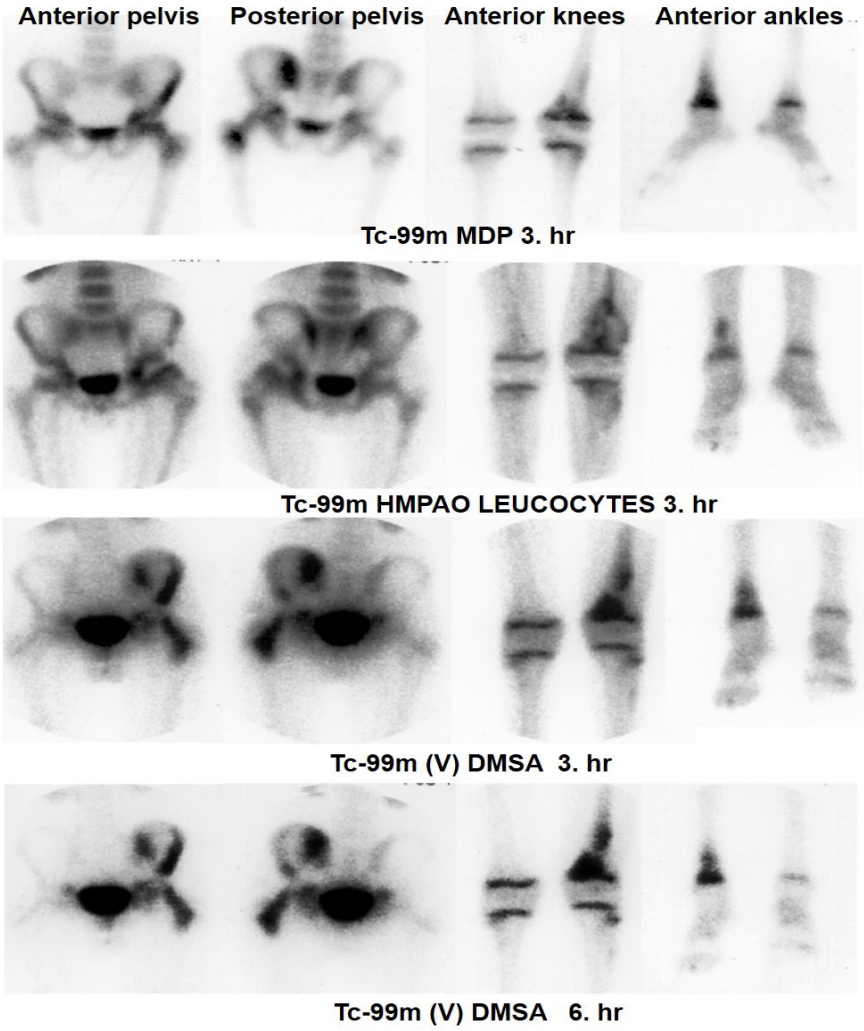


Figure 1. Bone scintigraphy, leukocyte scan and Tc-99m (V) DMSA scan were obtained using 370 MBq (10mCi) Tc-99m MDP, 185 MBq (5 mCi) Tc-99m HMPAO leucocytes and 185 MBq (5 mCi) Tc-99m (V) DMSA [14]; respectively. All of scintigraphy studies were acquired by LEAP collimator in 256 x 256 matrix size. Planar images were obtained at 3th hour for Tc-99m MDP and Tc-99m HMPAO leucocytes. Tc-99m (V) DMSA scans were performed at 3th and 6th hours. The period between scans of each radiopharmaceutical was two days. Uptake areas of Tc-99m HMPAO leucocytes in bone tissue were similar to bone scan and Tc-99m (V)-DMSA scan. Tc-99m (V) DMSA accumulation in the late (6.hr) was similar localizations to Tc-99m MDP uptakes. Tc-99m (V) DMSA uptake in early phase (3.hr) scan and late phase (6.hr) scan were observed in the all infected localizations of soft tissue and bone detected by Tc-99m HMPAO leucocyte scan

Discussion

In the case reported here, we were able to compare simultaneously ^{99m}Tc(V)-DMSA uptakes of the bone and soft tissue infection with ^{99m}Tc-MDP and ^{99m}Tc labeled WBC scintigraphies. Because normal bone uptake of ^{99m}Tc(V)-DMSA was less than ^{99m}Tc-MDP, ^{99m}Tc(V)-DMSA scan delineated bone infection areas better than ^{99m}Tc-MDP scan. Early and late ^{99m}Tc(V)-DMSA uptakes showed similar behaviors with use of ^{99m}Tc labeled WBC and ^{99m}Tc-MDP scintigraphies in the assessment of soft tissue and bone infection; respectively.

^{99m}Tc(V)-DMSA is localized in bone lesions like ^{99m}Tc-MDP localizations. Some authors have postulated that pentavalent core of ^{99m}Tc(V)-DMSA (TcO_4^{3-}) resembles the phosphate ion (PO_4^{3-}) and that it accumulates in bone lesions by a mechanism similar to that for phosphate [7, 12-14].

As a result, ^{99m}Tc(V)-DMSA scan performed at 3. hr and 6.hr was able to show the multifocal osteomyelitis foci.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the author.

References

1. Elgazzar AH, Abdel Dayem HM, Clark JD, Maxon III HR. Multimodality imaging of osteomyelitis. Eur J Nucl Med 1995;22:1043-1063. https://doi.org/10.1007/BF00808418
2. Ertay T. Enfeksiyon-enflamasyon: moleküler görüntülemede kullanılan SPECT radyofarmasötikleri. Nucl Med Semin 2016;2:63-70. https://doi.org/10.4274/nts.010
3. Lantto T, Kaukonen JP, Kokkola A, Laitinen R, Vorne M. Tc-99m HMPAO labeled leucocytes superior to bone scan in the detection of osteomyelitis in children. Clin Nucl Med 1992;17:7-10. https://doi.org/10.1097/00003072-199201000-00003
4. Jeghers O, Puttemans N, Urbain D, Ham HR. Technetium-99m DMSA uptake by metastatic carcinoma of the prostate. J Nucl Med 1986;27:1223-1224.
5. Wulfrank D, Schelstraete KH, Small F, Fallais CJ. Analogy between tumor uptake of technetium-99m (V) dimercaptosuccinic acid (DMSA) and technetium-99m-MDP. Clin Nucl Med 1989;14:588-593.
6. Sarikaya A, Sen S, Hacimahmutoglu S, Pekindil G. ^{99m}Tc(V)-DMSA scintigraphy in monitoring the response of bone disease to vitamin D3 therapy in renal osteodystrophy. Ann Nucl Med 2002;16:19-23. https://doi.org/10.1007/BF02995287
7. Devranoğlu G, Sayman HB, Sönmezoğlu K. Comparative evaluation of Tc-99m (V) DMSA with Tc-99m MDP in primary bone tumours. (Abst) Eur Nucl Med 1995;22:737 (Oral Presentation 52) 26–30 August 1995, EANM Congress Brussels, Belgium https://doi.org/10.1007/BF00845427
8. Lin WY, Chao TH, Wang SJ. Early detection of intra-abdominal abscesses with Tc-99m (V) DMSA scanning and comparison with Ga-67 imaging. Clin Nucl Med 2002;27:753-754. https://doi.org/10.1097/00003072-200210000-00022
9. Sun SS, Kao CH. Demonstration of skeletal tuberculosis with Tc-99m (V) DMSA scintigraphy and a negative Ga-67 scan. Clin Nucl Med 2002;27:539. https://doi.org/10.1097/00003072-200207000-00021
10. Lee BF, Chiu NT, Wu DC, et al. Use of 99mTc (V) DMSA scintigraphy in the detection and localization of intestinal inflammation: comparison of findings and colonoscopy and biopsy. Radiology 2001;220:381-385.
11. Lee BF, Chiu NT, Chang JK, Liu GC, Yu HS. Technetium-99m(V)-DMSA and gallium-67 in the assessment of bone and joint infection. J Nucl Med 1998;39:2128-2131.
12. Hirano T, Otake H, Yoshida I, Endo K. Primary lung cancer SPECT imaging with ^{99m}Tc pentavalent DMSA. J Nucl Med 1995;36:202-207.
13. Jeghers O, Puttemans N, Urbain D, Lefebvre J, Ham H. Comparison of ^{99m}Tc(V)-dimercaptosuccinic acid preparations. Appl Radiat Isot 1987;38:13-18. https://doi.org/10.1016/0883-2889(87)90229-2
14. Babbar A, Kashyap R, Chauhan PS. A convenient method for the preparation of ^{99m}Tc pentavalent DMSA and Its evaluation as a tumour imaging agent. J Nucl Biol Med 1991;35:100-104.

Informed consent: Since the study was conducted before 2000, consent form was not obtained.

Olgu Sunumu *Case Report*
Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal
doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.783011

Lityum kullanımına bağlı gelişen akneiform ilaç erüpsiyonu

Lithium-induced acneiform eruptions

Koray Soytürk, Çiçek Hocaoğlu

Gönderilme tarihi:20.08.2020 Kabul tarihi:04.12.2020

Öz
Lityum, ilk kez 1949 yılında Avusturyalı psikiyatr John Cade tarafından manik hastalar üzerinde denenmiştir. Birçok klinik çalışmada da etkisi kabul gören lityum, 1970 yılında FDA onayını almıştır. Lityum duygudurum düzenlemek adına kullanılan ilaçların başında gelmesine karşın dar bir terapötik aralığa sahiptir. Lityumun dermatolojik problemleri de içine alan birçok advers etkiye neden olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda lityum kullanan hastalarda dermatolojik yan etkilerin başında akne vulgaris bulunmaktadır. Bu yan etki tedavi edilmediği takdirde emosyonel ve fiziksel bozukluklara neden olarak sosyal izolasyon, iş bulma güçlüğü, depresyon ve intihar girişimine yol açabilmektedir. Çalışmamızda lityum tedavi dozu artırıldıktan sonra ortaya çıkan akne vulgaris olgusunu, nadir görülmesi ve tedavi yönünden önemli olması nedeniyle sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Lityum, akne, yan etki.

Soytürk K, Hocaoğlu Ç. Lityum kullanımına bağlı gelişen akneiform ilaç erüpsiyonu. Pam Tıp Derg 2021;14:500-504.

Abstract
Lithium was first tested on manic patients by the Austrian psychiatrist John Cade in 1949. Lithium, the effect of which is accepted in many clinical studies, was approved by the FDA in 1970. Although lithium is most valuable drug used to regulate mood, it has a narrow therapeutic range. Lithium has been reported to cause many adverse effects, including dermatological problems. Acne vulgaris is one of the dermatological side effects in patients using lithium. If this side effect is not treated, it can cause emotional and physical disorders, leading to social isolation, difficulty in finding employment, depression and suicide attempt. In our study, we aimed to present the case of acne vulgaris, which occurs after increasing the lithium treatment dose, because it is rare and important in terms of treatment.

Key words: Lithium, acne, side effect.

Soyturk K, Hocaoglu C. Lithium-induced acneiform eruptions. Pam Med J 2021;14:500-504.

Giriş

Lityum, tedavi edici dozlarda kullanıldığında fazla yan etkisi olmayan bir ilaçtır. En sık görülen ve hafif geçen yan etkileri arasında bulantı, fazla su içme ve idrara çıkma, iştah artması ve kilo alma sayılabilir. Lityumun böbrekler, tiroid fonksiyonları üzerine olan istenmeyen etkileri bilinmekle birlikte, dermatolojik yan etkileri çok fazla tanınmamakta veya göz ardı edilmektedir [1]. Akne, psöriasis benzeri lezyonlar, vajinal ve mukozal ülserasyon, hidradenitis suppurativa, likenoid stomatit, eritamatöz makulopapüler raş, saç dökülmesi, harita dil, siğillerde artış gibi lityum kullanımına bağlı ortaya çıkan dermatolojik yan etkiler mevcuttur. Lityuma bağlı dermatolojik yan etkilerin insidansı %3 ile %45 olarak bildirilmektedir [1, 2]. En sık görülen dermatolojik yan etkilerin başında akne ve psöriazis gelmektedir [1].

Akne vulgaris papül, püstül, komedon ya da nodüller gibi farklı lezyonlarla seyreden skar bırakabilen, sık görülen bir sebase bez hastalığıdır. Sebase bez aktivasyon artışı ile birlikte ergenlik sonrası ve özellikle de erkeklerde daha sık görülür. Etyolojisi ise multifaktöriyeldir [3]. Kortikosteroidler, anabolik hormonlar, lityum, tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar, antikonvülzanlar, antipsikotikler ve daha birçok ilaç akne oluşumuna neden olabilir [4].

Lityum kullanımı ile ilişkili akne oluşumunun etyopatagenezi tam olarak bilinmemekle birlikte,

Koray Soytürk, Arş. Gör. Dr. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Rize, Türkiye, e-posta: koraysoyturk16@gmail.com (0000-0001-7008-6928) (Sorumlu Yazar)

Çiçek Hocaoğlu, Prof. Dr. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Rize, Türkiye, e-posta: cicekh@gmail.com (0000-0001-6613-4317)

lityumun dolaşımdaki nötrofil kemotaksisini arttırdığı, lizozomal enzim salınımını uyardığı ve foliküler hiperkeratoza neden olduğu ileri sürülmüştür [1, 2]. Lambert ve ark. [5] ise yaptıkları çalışmada kesin patofizyolojik mekanizmanın anlaşılamadığını ancak hücre içi ve dışı katyonların yer değişiklikleri ve siklik adenozin monofosfat aracılı mekanizmalardaki eksikliğin buna neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca güncel çalışmalar akne vulgaris etiyopatogenezinde toll benzeri reseptörler ve antimikrobiyal peptidlerin de rol oynadığını göstermektedir [6]. Lityuma bağlı aknenin - tipik klinik görünümü komedon veya kistlerin varlığı olmadan, gövde, yüz ve ekstremitelerde monomorfik, papülopüstüler erüpsiyonlar şeklindedir. Lityuma bağlı ortaya çıkan akne geleneksel tedavi uygulamalarına dirençli olabilir. Ancak, ilaç kesilmesi ya da doz azaltılması ile gerileyebilir [7, 8]. Akne hastanın işlevselliğini etkileyen bir hastalıktır. Aknenin şiddeti ile anksiyete ve depresyon şiddeti arasında korelasyon bulunmaktadır. Akne aynı zamanda kötü benlik imajı ile de ilişkilidir [8]. Tedavi edilmediği zaman özellikle genç bireylerde emosyonel ve fiziksel bozukluklara neden olarak sosyal izolasyon, iş bulma güçlüğü, depresyon ve intihar girişimine yol açabilmektedir [6]. Bu çalışmada yaklaşık 10 yıldır bipolar bozukluk tanısı ile takipli, son altı yıldır düzenli lityum tedavisi alan ve lityum kullanımına bağlı akne gelişen kadın hasta literatür bulguları eşliğinde sunulmuştur.

Olgu sunumu

Bayan H., 27 yaşında, lise mezunu, bekar, ailesiyle birlikte yaşıyor. Çok konuşma, aşırı hareketlilik, uykusuzluk, sinirlilik yakınmaları ile yakını tarafından ayaktan tedavi birimimize getirilen hasta aynı gün içinde servisimize kabul edildi. İlk yakınmaları 17 yaşında konuşma miktarında artma, aşırı neşelilik hali, yerinde duramama, uzun süre dikkatini bir konuya odaklayamama, derslerini takip edememe şeklinde başlayan hastanın özellikle ilkbahar ve yaz aylarında hastalık dönemlerinin (manik dönem) olduğu ve 2011-2020 yılları arasında bipolar bozukluk tanısı ile altı kez yatarak tedavi gördüğü öğrenildi. Uzun süredir tarafımızca takipli olan hastanın yaklaşık altı yıldır lityum 600-1200 mg/gün ve ketiapin 400-800 mg/gün tedavisini kullandığı saptanmıştır.

Bir ağabeyinde şizofreni, ablası ve iki kuzeninde de bipolar bozukluk öyküsü olduğu bilinen hastanın bilinen ek hastalığı yoktur.

Vital Bulgular: Normal, Beden Kitle İndeksi:31,8, Nörolojik muayene ve diğer sistem muayeneleri doğal muayene sınırları içerisinde, elektroensefalografi (EEG) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme olağan sınırlarda, hormon tahlilleri hemogram ve biyokimyasal değerler normal olarak değerlendirildi.

Ruhsal durum muayenesi: Yaşında görünümde, giyimi renkli ve gün içi sık kıyafet değiştiriyordu. Özbakımı yerindeydi. Göz teması kuruyor ve görüşmeye istekliydi. Konuşma hızı ve miktarı artmıştı. Sorulan sorulara doğal cevaplar verebilse de devamında artmış çağrışımları nedeniyle konuşmasını sonlandıramıyordu. Affekt öforik, duygudurumu yükselmişti. Gerçeği değerlendirme yetisi ve soyut düşünce yetisi bozulmuştu. Algılamada herhangi illüzyon ve halusinasyon izlenmedi. Çağrışımları hızlanmış, fikir uçuşmaları mevcuttu. Düşünce miktarı artmış, düşünce süreci ve çağrışımları düzensizdi. Düşünce içeriğinde lise öğrenimini tamamlamak, ilgilendiği spor türü olan tekwandoda ileri seviyelere geçebilmekle ilgili düşünceler mevcuttu. Dışa vuran davranışları artmış olarak gözlendi.

Hastanın Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS):19, Young Mani Derecelendirme Ölçeği:26, Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği:26, Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği:5 puan olarak değerlendirildi.

Psikiyatrik değerlendirme sonrası Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-5)'e göre bipolar bozukluk manik dönem tanısıyla hastaya lityum 900 mg/gün, ketiapin 900 mg/gün, haloperidol 10 mg/gün, biperiden 2 mg/gün tedavisi düzenlendi. Lityum serum düzeyi 0,48 mEq/lt olarak ölçülen hastanın lityum tedavisi 1200 mg/gün olarak yeniden düzenlendi. Lityum dozu artırıldıktan beş gün sonra yüzünde -özellikle parotis ile uyumlu alanda olmak üzere- bacaklarda ve sırtta akneiform ve püstüler lezyonlar izlenen hasta dermatolojiye konsülte edildi ve lityuma bağlı akne olarak değerlendirildi (Resim 1). Topikal izotretinoin tedavisi düzenlenen ve öncesinde herhangi bir akne ya da dermatolojik hastalık öyküsü bulunmayan hastanın yaklaşık bir hafta

içinde lezyonlarında gerileme izlendi (Resim 2). Hastadan ve yakınından izin alınıp tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında karşılaştırma amaçlı plak bölgeleri fotoğraflanarak kayıt altına alındı. Çalışma yazımı öncesi de hastadan ve yakınından gerekli onam alındı.

Resim 1. Lityuma bağlı gelişen acne vulgaris görünümü, tedavi öncesi

Resim 2. Lityuma bağlı gelişen acne vulgaris görünümü, tedavi sonrası

Tartışma

Olgu sunumumuzda lityuma bağlı akne lezyonlarının lityum kullanımının altıncı yılında ve lityum dozunun hızlı arttırılması sonrası ortaya çıkması olguyu ilginç kılan özelliklerdir. Çalışmamızda lityuma bağlı dermatolojik yan etkilerin hekimlerin gözünden kaçabildiği, uzun süreli kullanım sırasında da ortaya çıkabileceği ve hastaların tedavi uyumlarını bozabileceği konusunda klinisyenlerin dikkatinin çekilmesi amaçlanmıştır.

İlk olarak Kusumi 1971'de iki hastada lityum sonrası gelişen akneiform döküntüleri bildirmiştir. Her iki vakada da lityum kesildiğinde aknelerin kaybolduğunu kaydetmiştir. Kusumi'nin raporu diğer araştırmacılar tarafından sürdürülmüş ve 17 akne veya akneiform lezyon raporlanmıştır. Beş vakada lityum sonrası lezyonların ilk kez geliştiği, iki vakada daha önce olan lezyonların şiddetini artırdığı izlenmiştir. Kalan 10 vakada ise yazar bu ayrımı yapamamıştır [9].

Yeung ve Chan'in [10] yaptığı çalışmada lityum kullanan hastalar ve diğer psikotrop ilaçları kullanan hastalardaki dermatolojik yan etkiler kıyaslanmış ve başta akne ve psöryazis olmak üzere deri reaksiyonlarının lityum kullanan grupta %45 daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada Chan ve ark. [2] , 51 lityum ve 57 başka psikotrop kullanan hasta üzerinde lityum ve diğer psikotrop ilaçların dermatolojik yan etkilerini kıyaslamış ve lityum ile tedavi edilen hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazla ikincil deri reaksiyonu geliştiği ve erkek hastalarda kadınlara göre daha fazla izlendiği gösterilmiştir. Kanzaki'nin [11] yayınladığı olguda ise 26 yaş kadın hastaya psikoz tanısı ile başlanan lityum tedavisi sonrası yüzünde, göğsünde ve sırtında akneiform lezyonlar bildirmiştir. Olgumuzda da benzer şekilde yüz, sırt ve bacaklarda ortaya çıkan akneler dikkat çekmekteydi.

Vacaflor ve ark. [12] yayınladıkları makalede 53 yaşındaki hastada yaygın makülopapüler döküntü geliştiğini belirtmişlerdir. Birden fazla ilaç kullanımı sonucu geliştiği için kaynağını kesin olarak bulabilmek adına kullandığı lityum, klorpromazin, perfenazin ilaçlarının tümünü kesip lezyonların 48 saat sonucunda iyileştiğini gözlemlemişlerdir. Ancak lityum tedavisi yeniden başlandıktan 60 dakika sonra lezyonlar yeniden ortaya çıkmıştır.

Lityum içeren ilaçların ağız yoluyla alınması deride yan etkilere neden olabilir ancak ciddi yan etkiler nadirdir. Akneiform dermatozlar en sık tarif edilmiştir. Lityum bağlı dermatolojik yan etkilerin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Günümüze kadar olan çalışmalarda bu tür dermatolojik yan etkilerin lityumun iyon taşıma sistemi üzerindeki etkisi, prostaglandin sentezinin engellenmesi, dolaşımdaki nötrofil seviyelerini yükseltmesi ve lökositlerden lizozomal salınımı desteklemesi ile oluştuğu üzerinde durulmuştur [11-13]. Özellikle akneiform erüpsiyon, folikülit ve püstüler psoriazis gibi dermatolojik yan etkilerin epidermisteki nötrofilik infiltrasyonun patolojik bulguları ile ilişkilendirilmiştir [10]. Muhtemelen serum lityum seviyesi dermatoz geliştirmede belirleyici rol oynamaktadır. Ancak, bu konu çalışmalarda yeterince araştırılmamıştır. Lityum entoksikasyonu ile dermatolojik yan etkiler arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Dermatolojik yan etkiler doza bağlı gibi görünse de, erüpsiyonların çoğu serum lityum düzeylerinin tedavi edici aralığında (0,5-1,5 mEq/L) ortaya çıktığı için bunların varlığı sistemik toksisiteye işaret etmemektedir [10]. Bununla birlikte, lityum toksisitesini dışlamak için serum lityum seviyelerini kontrol etmek yine de faydalı olacaktır. Çalışmamızda sunulan olgunun serum lityum seviyesi akut mani dönemi için önerilen 0,8-1,2 mEq/L aralığındadır. Akne oluşumu genellikle lityum başladıktan birkaç hafta sonra başlar [1]. Çalışmamızda yer alan olgunun uzun süredir lityum kullanımının olmasına rağmen, akne gelişiminin tedavinin geç döneminde hızlı doz artışı sonrası ortaya çıkması dikkat çekicidir. Öncesinde hastanın kendisinde ya da ailesinde ciddi akne öyküsünün bulunması lityuma bağlı akne gelişimi ile risk faktörü olarak bildirilmiştir [11]. Bizim olgumuzda ise öncesinde kendisinde ya da ailesinde ciddi akne öyküsü mevcut değildi.

Lityuma bağlı aknenin tedavi ilkeleri; hafif durumlar için lokal ve sistemik tedavi ile lityum dozunun azaltılmasını, tedaviye dirençli ağır koşullar için ise; lityum tedavisinin kesilmesini içerir [10]. Lityumun, serum seviyesinin terapötik aralığın alt sınırında olacak şekilde daha düşük bir dozda yeniden denenmesi ya da lityum yerine farklı bir duygudurum dengeleyici ilaç ile tedaviye devam edilmesi de başka bir seçenek olabilir [13, 14]. Lityuma bağlı gelişen aknenin tedavisinde sürekli olarak etkili olduğu gösterilmemesine rağmen, akneden kaynaklanan kozmetik defekti ve hastanın sıkıntısını azaltmak için izotreonin tedavisi kullanılabilir [10]. Ancak izotreoninin kendisi kullanım esnasında depresif belirtilere hatta intihar düşüncelerine sebep olabileceğinden hastanın ilaç kullanımı döneminde dikkatli izlenmesi gerekmektedir. Çeşitli çalışmalarda izotretinoinin kullanımı esnasında depresif bozukluk oranı %1 ile %11 arasında gösterilmektedir [15]. Yine de aknenin kendisi depresif belirtilere, düşük özgüvene, intihar riskine, sebebiyet verebileceğinden aknenin tedavisi önemlidir. Olgumuzun akne tedavisi için bir hafta süre ile topikal izotretinoin kullanımı tercih edilmiştir. Lityum ile etkileşim, ardından nefrotoksisite ve lityum seviyelerinin toksik aralığa yükselmesi nedeniyle tetrasiklinden kaçınılmalıdır [10]. Döküntü spesifik dermatolojik tedavilere kalıcı olarak zayıf bir yanıt gösteriyorsa, lityumun dozunun azaltılması veya kesilmesi gerekebilir. Olgumuzun kullanmakta olduğu lityum dozu azaltılmamıştır, akne topikal olarak tedavi edilmiştir.

Sonuç olarak; kötü benlik imajı, emosyonel bozukluklar, iş bulma güçlüğü ve sosyal izolasyona neden olabilen aknenin, hali hazırda duygudurumu labil olan hastalarda ilacın bırakılması, depresyon ve hatta intihara neden olabileceği bilinmelidir. Bu nedenle tedavi ekibi lityum kullanan hastalarda olası her türlü yan etkiye karşı dikkatli olması gerektiği gibi, gelişebilecek akne ve diğer dermatolojik problemler ve neticeleri konusunda da duyarlı olmalıdırlar.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Scarfi F, Arunachalam M. Lithium acne. CMAJ 2013;185:1525. https://doi.org/10.1503/cmaj.130009
2. Chan HHL, Wing Y, Su R, Van Krevel CV, Lee S. A control study of the cutaneous side effects of chronic lithium therapy. J Affect Disord 2000;57:107-113. https://doi.org/10.1016/s0165-0327(99)00064-6.
3. Zaenglein AI, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. Acne vulgaris and acneiform eruptions. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. (7th ed). New York: McGraw Hill. 2008:690-703.

4. Momin SB, Peterson A, Del Rosso JQ. A status report on drug-associated acne and acneiform eruptions. J Drugs Dermatol 2010;9:627-636.
5. Lambert D, Beer F, Gisselman R, Bouilly D, Chapuis JL. Manifestations cutanées des thérapeutiques par le lithium [Cutaneous lesions due to lithium therapy (author's transl)]. Ann Dermatol Venereol 1982;109:19-24.
6. Özlü E, Baykan A, Ertaş R. Akne vulgaris etyopatogenezine genel bakış. DÜ Sağlık Bil Enst Derg 2018;8:44-51.
7. Oztas P, Aksakal AB, Oztas MO, Onder M. Severe acne with lithium. Ann Pharmacother 2001;35:961-962. https://doi.org/10.1345/aph.10323
8. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. Br J Dermatol 1998;139:846-850. https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1998.02511.x
9. Sarantidis D, Waters B. A review and controlled study of cutaneous conditions associated with lithium carbonate. Br J Psychiatry 1983;143:42-50. https://doi.org/10.1192/bjp.143.1.42
10. Yeung CK, Chan HHL. Cutaneous adverse effects of lithium: epidemiology and management. Am J Clin Dermatol 2004;5:3-8. https://doi.org/10.2165/00128071-200405010-00002
11. Kanzaki T. Acneiform eruption induced by lithium carbonate. J Dermatol 1991;18:481-483. https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1991.tb03119.x
12. Vacaflor L, Lehmann HE, Ban TA. Side effects and teratogenicity of lithium carbonate treatment. J Clin Pharmacol J New Drugs 1970;10:387-389.
13. Albrecht G. Unerwünschte wirkungen von lithium an der haut [Undesirable skin reactions to lithium]. Hautarzt 1985;36:77-82.
14. Du Thanh A, Kluger N, Bensalleh H, Guillot B. Drug-induced acneiform eruption. Am J Clin Dermatol 2011;12:233-245. https://doi.org/10.2165/11588900-000000000-00000
15. Borovaya A, Olisova O, Ruzicka T, Sárdy M. Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression? Int J Dermatol 2013;52:1040-1052. https://doi.org/10.1111/ijd.12169

Hasta onamı: Hastadan yazılı olarak hasta onamı alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

K.S. ve Ç.H. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. K.S. teoriyi geliştirmiş ve materyal metot bölümünü düzenlemiştir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirilmesini Ç.H. yapmıştır. Makalenin tartışma bölümü K.S. tarafından yazılmış, Ç.H. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.758586

Hodgkin lenfoma ve akciğer tipik karsinoid tümör birlikteliği

Coexistence of hodgkin lymphoma and lung typical carcinoid tumor

Hatice Arzu Uçar, Füruzan Kacar, İrfan Yavaşoğlu

Gönderilme tarihi:06.07.2020 Kabul tarihi:21.12.2020

Öz

Akciğer tipik karsinoid tümör kendine özgü klinikopatolojik özellikleri olan düşük dereceli nöroendokrin sistem malignitesidir. Hodgkin hastalığı, yeni gelişen tedavi yöntemleri ile yüksek oranda kür sağlanabilen lenfoid sistemin malign bir hastalığıdır. Birçok çalışmada hodgkin hastalığı ile sekonder akciğer kanseri varlığı gösterilmiştir. Hodgkin lenfoma ve tipik karsinoid tümör birlikteliğini gösteren bir olgu literatürümüzde olmadığı için olgumuzu sunmayı amaçladık. Kasıkta şişlik şikâyeti ile başvuran elli yedi yaşında kadın hastanın yapılan sağ inguinal lenf nodu ekziyonel biyopsi sonucu miks sellüler hodgkın lenfoma olarak sonuçlandı. Eş zamanlı yapılan PET BT(Pozitron Emisyon Tomografisi- Bilgisayarlı Tomografi)'de akciğer parankim alanında 5,7x8,5 mm boyutlarında SUV(Standardized Uptake Value) tutulumu göstermeyen nodül saptandı. Benign özellikler göstermesi nedeniyle 6 aylık takibe alındı. Hastanın üçüncü yıl takibinde nodul boyutu 6,5x9,5 mm olarak ölçüldü. Boyutsal progresyon nedeniyle wedge rezeksiyon uygulandı. Biyopsi sonucu, tipik karsinoid tümör olarak sonuçlandı. Daha önce literatürde akciğer tipik karsinoid tümör ile hodgkin lenfoma birlikteliği gösterilmemiştir. Bu nedenle literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Sonuç olarak, hodgkin lenfoma ile eş zamanlı tespit edilen akciğer nodüllerinde senkron tümör olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hodgkin lenfoma, akciğer tipik karsinoid tümör, senkron malignite.

Uçar HA, Kaçar F, Yavaşoğlu İ. Hodgkin lenfoma ve akciğer tipik karsinoid tümör birlikteliği. Pam Tıp Derg 2021;14:506-509.

Abstract

Typical carcinoid tumor of the lung is a low-grade neuroendocrine system malignancy with distinctive clinicopathological features. Hodgkin's disease is a malignant disease of the lymphoid system that can be cured at high rate with newly developed treatment methods. Many studies have demonstrated the presence of secondary lung cancer with Hodgkin's disease. Since case with Hodgkin lymphoma and typical carcinoid tumor isn't in literature, we aimed to present a new case. Fifty-seven-year-old female patient who presented with the complaint of swelling in the groin diagnosed as a mixed cellular hodgkin lymphoma after undergoing right inguinal lymph node excisional biopsy. Simultaneous PET-CT(Positron Emission Tomography- Computer Tomography) imaging revealed a 5.7x8.5 mm nodule without SUV(Standardized Uptake Value) involvement in the lung parenchyma area. It was followed for 6 months due to its benign characteristics. At the third year of the patient's follow-up nodule size was measured as 6.5x9.5 mm. Wedge resection was performed due to the dimensional progression. Biopsy was resulted as typical carcinoid tumor. The association of lung typical carcinoid tumor and Hodgkin lymphoma has not been reported in literature before. For this reason, we presented a case that we think will contribute to the literature. In conclusion, the possibility of synchronous tumor should be considered in lung nodules detected simultaneously with Hodgkin lymphoma.

Key words: Hodgkin lymphoma, lung typical carcinoid tumor, synchronous malignancy.

Ucar HA, Kacar F, Yavasoglu I. Coexistence of hodgkin lymphoma and lung typical carcinoid tumor. Pam Med J 2021;14:506-509.

Hatice Arzu Uçar, Arş. Gör. Adnan Menderes Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye, e-posta: arzuucar45@hotmail.com (https://orcid .org/0000-0003-3242-6842) (Sorumlu Yazar)

Füruzan Kacar, Prof. Dr. Adnan Menderes Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye, e-posta: fdoger@adu.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-6687-2966)

İrfan Yavaşoğlu, Prof. Dr. Adnan Menderes Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye, e-posta: dryavas@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0003-1703-2175)

Giriş

Akciğer karsinoid tümörleri, nöroendokrin morfoloji ve diferansiasyon gösteren, pulmoner diffüz nöroendokrin sistemin matür hücrelerinden kaynaklanan, malign tümörlerdir. Kendine özgü klinikopatolojik özellikleri olan bu tümörlerin düşük dereceli olanları tipik karsinoid olarak adlandırılır. Karsinoid tümörler tüm akciğer kanserlerinin %1-2'sini oluşturur [1-3].

Hodgkin hastalığı lenfoid sistemin malign bir hastalığıdır. Bu hastalığa en çok lenf nodlarında rastlanmakla birlikte karaciğer, kemik iliği, akciğer veya dalak gibi diğer organlarda da, özellikle hastalığın ilerlemiş evrelerinde rastlanabilir.

Hodgkin lenfoma yeni gelişen tedavi yöntemleri ile yüksek oranda kür sağlanabilen bir malign hastalıktır [4]. Ancak bu tedavi rejimlerinden yıllar sonra sekonder malign neoplazmlarda artış görülebileceği düşünülmektedir [5]. Birçok çalışma göstermiştir ki, akciğer kanseri bu sekonder malignitelerin içinde en sık görülen solid tümörlerden biridir [4].

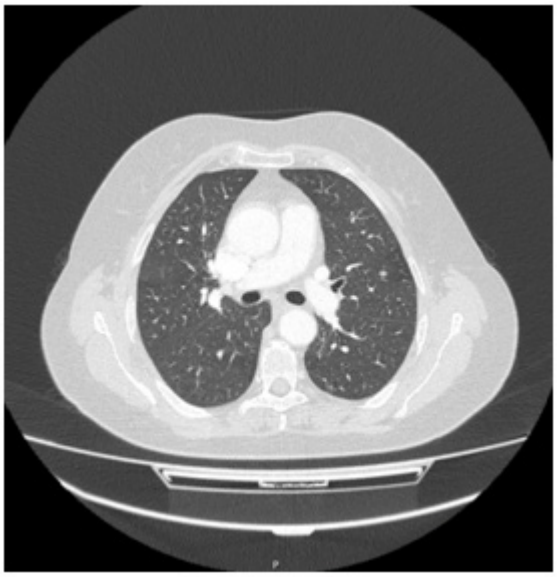
Literatürde küçük hücreli akciğer kanseri ve Hodgkin lenfoma birlikteliği [6] ve tipik karsinoid ile Non-Hodgkin lenfoma birlikteliği olan vakalar bildirilmiştir [7].

Biz de literatürde bilgilerimize göre daha önce bildirilen vaka olmadığından Hodgkin lenfoma ve tipik karsinoid tümör birlikteliği gösteren olgumuzu sunmayı amaçladık.

Olgu sunumu

Elli yedi yaşında kadın hasta, sağ kasıkta şişlik şikâyeti ile başvurdu. Ara ara gece terlemesi şikâyeti ve son bir ay içinde 4-5 kg (vücut ağırlığının %6'sı) zayıflaması olmuş. Özgeçmişinde insülin direnci mevcut olan hastanın 20 paket/ yıl sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde vitalleri stabil, baş boyun muayenesinde; sağ aksillar 1,5 cm mobil, ağrısız, yumuşak kıvamlı lenfadenopati tespit edildi. Solunum, kardiyovaskuler, gastrointestinal muayenesi olağandı. Sağ inguinal bölgede 3 adet sert, en büyüğü 3x3 cm mobil lenfadenopati tespit edildi.

Hastaya sağ inguinal bölgeden lenf nodu biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucu; miks sellüler hodgkin lenfoma olarak sonuçlandı. Evreleme amaçlı çekilen PET-BT'de sağ ana internal-eksternal iliak, sağ inguinal, femoral hipermetabolik lenf nodları (en yüksek SUV 9,8) ve 5,7x8,5 mm boyutunda SUV tutulumu göstermeyen akciğerde bir adet nodul saptandı (Şekil 1). Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde tutulum yoktu.



Şekil 1. PET-BT'de görülen 5,7x8,5 mm nodül

Benign özellikler göstermesi nedeniyle nodül açısından 6 aylık kontrol planlandı.

Hastaya Ann Arbor evre 2A tanısı ile NCCN (National Comprehensive Cancer Network)'e göre 4 kür ABVD (Doksorubisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin) protokolü uygulandı. 4 kür sonrasında tam yanıt alındığı görüldü. Hasta takibe alındı.

Akciğerde soliter pulmoner nodul olarak takip edilen hastanın üçüncü yıl takibinde nodul boyutu 6,5x9,5 mm olarak ölçüldü (Şekil 2). Nodülde boyut artışı saptandı.

Şekil 2. 2019 Toraks BT'de görülen 6,5x9,5 mm nodül

PET BT değerlendirilmesinde SUV tutulumu göstermedi. Nodül wedge rezeksiyon ile çıkarıldı. Biyopsi sonucu: TTF1 (Tiroid Transkripsiyon Faktör – 1), CD56 (Cluster of Differentiation 56), sinaptofizin pozitif tipik karsinoid tümör olarak sonuçlandı. Hastanın takibine karar verildi.

Tartışma

Hodgkin lenfoma ve tipik karsinoid tümör birlikteliğinin olduğu bir vaka saptanmamıştır. Literatürde küçük hücreli akciğer kanseri ve mikst selüler tip Hodgkin lenfoma birlikteliği [6] ve tipik karsinoid ile immünglobulin ekspresyonu (IgM lambda) ile immünoblastik non-Hodgkin lenfoma birlikteliği bildirilmiştir [7]. Literatüre katkı olarak hodgkin lenfoma ile tipik karsinoid tümör birlikteliği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Karsinoid tümörler nöroendokrin hücrelerden gelişir. Sıklıkla gastrointestinal sistemde daha az sıklıkla solunum sisteminde yerleşim gösterir. Birçok endokrin neoplazm ile birliktelik gösterebilir [8, 9]. Karsinoid tümörlerde malignite riskinin araştırıldığı bir çalışmada sadece 3 hastada non- Hodgkin lenfoma ile birlikteliği gösterilmiştir. Ancak malignite riskini arttırdığı yönde anlamlı bir bulgu saptanmamıştır [9]. Bu çalışmada da olduğu gibi gastrointestinal sistem karsinoid tümörler ile özellikle non- Hodgkin lenfoma birliktelikleri gösterilmiştir. Akciğer tipik karsinoid tümör ile Hodgkin lenfoma birlikteliği ise literatürde görülmemiştir. Bu nedenle olgumuzu literatüre faydası olacağını düşündüğümüz için sunduk.

Sonuç olarak, Hodgkin lenfoma ile eş zamanlı tespit edilen akciğer lezyonunda, senkron tümör olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Wolin EM. Advances in the diagnosis and management of well-differentiated and intermediate-differentiated neuroendocrine tumors of the lung. Chest 2017;151:1141-1146. https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.06.018
2. Galvan JA, Astudillo A, Vallina A, Crespo G, Folgueras MV, Gonzalez MV. Prognostic and diagnostic value of epithelial to mesenchymal transition markers in pulmonary neuroendocrine tumors. BMC Cancer 2014;14:855.
3. Fasano M, Corte CMD, Papaccio F, Ciardiello F, Morgilli F. Pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma: from epidemiology to therapy. J Thorac Oncol 2015;10:1133-1141. https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000589
4. Das P, Ng AK, Stevenson MA, Mauch PM. Clinical course of thoracic cancers in Hodgkin's disease survivors. Ann Oncol 2005;16:793-797. https://doi.org/10.1093/annonc/mdi155
5. Güler A, Yalnız E, Özden EP, ve ark. Bir hasta üç malignite: hodgkinlenfoma, maltoma, akciğer kanseri. Türk Toraks Der 2010;11:187-190.
6. Rubiales AS, Martinez G, Aller JL, Roig V, del Valle ML. Synchronous diagnosis of small-cell lung cancer and Hodgkin lymphoma. An Med Interna 2006;23:301-302. https://doi.org/10.4321/s0212-71992006000600022
7. Juettner FM, Fellbaum C, Popper H, et al. Synchronous pulmonary carcinoid tumour and non-Hodgkin's lymphoma: report of two cases. Thorax 1989;44:516-518. https://doi.org/10.1136/thx.44.6.516
8. Duh QY, Hybarger CP, Geist R, et al. Carcinoids associated with multiple endocrine neoplasia syndromes. Am J Surg 1987;154:142-148. https://doi.org/10.1016/0002-9610(87)90305-9
9. Westergaard T, Frisch M, Melbye M. Carcinoid tumors in Denmark 1978–1989 and the risk of subsequent cancers. A population-based study. Cancer 1995;76:106-109. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950701)76:1<106::aid-cncr2820760116>3.0.co;2-w

Hasta onamı: Hastadan yazılı olarak hasta onamı alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

Hodgkin lenfoma ve akciğer nöroendokrin tümörler senkron olarak bulunabilir. Bu teori ile literatür taraması yapıldı. H.A.U. tarafından yapılan literatür taramasında, akciğer atipik karsinoid tümör ile Hodgkin lenfoma birlikteliğine rastlanmaması nedeniyle olgumuzun literatürlere ek katkı sağlayacağı düşünüldü. Olgu tüm yazarlar tarafından tartışıldı ve son hali onaylandı.

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.761858

Hypernatremia and miliaria crystallina: a rare association

Hipernatremi ve milarya kristalina: nadir bir ilişki

Özmert M.A. Özdemir, Taner Atılgan, Ceren Çıralı, Hacer Ergin

Gönderilme tarihi:01.07.2020 Kabul tarihi:01.02.2021

Abstract
Miliaria crystallina is a common, transient and self-limited cutaneous disorder, caused by blockage within the eccrine sweat duct. Herein, we report a neonatal case with miliaria crystallina developed during treatment of severe hypernatremic dehydration. The effective treatment and prevention of miliaria crystallina is to avoid further sweating. On the basis of the presented patient, we consider that miliaria crystallina may be rarely developed in newborns with severe hypernatremia but this condition is transient and self-limited.

Key words: Hypernatremia, miliaria crystalline, newborn, treatment.

Ozdemir OMA, Atilgan T, Cirali C, Ergin H. Hypernatremia and miliaria crystallina: a rare association. Pam Med J 2021;14:510-513.

Öz
Milarya kristalina, ekrin ter kanalındaki tıkanıklığın neden olduğu yaygın, geçici ve kendi kendini sınırlayan bir kutanöz bozukluktur. Burada, ağır hipernatremik dehidratasyon tedavisi sırasında milarya kristalina gelişen bir yenidoğan olgusu sunulmaktadır. Milarya kristalinanın önlem ve tedavisi fazla terlemekten kaçınmaktır. Bu hasta sunumuyla, milarya kristalinanın ağır hipernatremisi olan yenidoğanlarda nadiren gelişebileceğini, ancak bu durumun geçici ve kendi kendini sınırlandırdığını düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Hipernatremi, milarya krsitalina, yenidoğan, tedavi.

Özdemir ÖMA, Atılgan T, Çıralı C, Ergin H. Hipernatremi ve milarya kristalina: nadir bir ilişki. Pam Tıp Derg 2021;14:510-513.

Introduction

Miliaria is a common, transient cutaneous disorder triggered by hot and humid conditions and caused by blockage within the eccrine sweat duct. There are three main types of miliaria: crystallina, rubra, and profunda [1, 2]. Miliaria crystallina (MC) is a superficial form of miliaria when sweat glands are obstructed within the stratum corneum [1]. Although there are few adult cases of MC associated with hypernatremia, there is only one neonatal case of MC associated with hypernatremic dehydration (HD) in the literature [3-5]. Herein, we report a second neonatal case with MC developed during treatment of severe HD.

Case report

A female term baby, large for gestational age with birth weight of 4150 gr was born to a second gravida, 27-year-old mother by cesarean section. When she was 13-day-old, she was brought to the emergency department with complaints of severe weight loss and dehydration. There were no any features in her pre/perinatal or postnatal history except for poor sucking. Also, no history of maternal or neonatal drug use and infection was reported. In her physical examination, general status was as moderate-good; consciousness: clear; restless; respiratory rate: 56/min; cardiac heart beat: 144/min; blood pressure: 64/44 mmHg; and body temperature: 36.9°C. She had a body weight of 2900 gr (10-25p, 30% weight loss), a

Özmert M.A. Özdemir, PhD, Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: drozmert@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-2499-4949) (Corresponding Author)

Taner Atılgan, MD, Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: drtaneratilgan@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-2293-304X)

Ceren Çıralı, MD, Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: cerencirali@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0003-0460-6045)

Hacer Ergin, PhD, Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: hacergin@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-6002-4202)

height of 50 cm (50-75p), and a head circumference of 34 cm (50-75p). She had severe decreased skin turgor, dry mucous membranes, sunken anterior fontanelle and eyes. Other physical systems' signs were normal. The laboratory tests were as follows: blood urea nitrogen 336 mg/dl, serum creatinine 3.1 mg/dl, serum Na 187 mEq/L, glucose 137 mg/dl, urine density 1024 and fractional excretion of sodium (FeNa) 0.8%, and plasma osmolality 437 mOsm/kg/H_2O. Other biochemical parameters, complete blood count, blood gases, cranial and urinary ultrasound examinations, and acute phase reactants for infection were normal. The patient was diagnosed with severe hypernatremic dehydration and acute renal failure. Intravenous electrolyte and fluid treatment was started appropriately and promptly. A few days later, a gradual decrease in serum sodium and creatinine levels was observed. On her clinical follow-up, no any seizure activity was observed, and cranial magnetic resonance imaging was normal. When she was 18-day-old, small, clear, superficial vesicles began to appear on her fore-head and neck, covering her whole body the following day (Fig. 1a and b). Skin biopsy was performed to the patient with negative serology for TORCH (toxoplasmosis, other agents, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex) infections. Histopathologic examination revealed superficial perivascular lymphocytes infiltration, edema and several red blood cells in the dermis. The vesicles resolved spontaneously 3-4 days later, along with resolution of the hypernatremia (Fig. 2). On the basis of typical cutaneous lesions, the patient was diagnosed with MC. Informed consent was obtained from the patient's father.

Figure 1. (a) Widespread lesions on the trunk

Figure 1. (b) Clear, vesicular lesions of miliaria crystallina

Figure 2. Complete resolution of the cutaneous vesicles a few days later

Discussion

It has been reported that MC develops because of a transient poral closure of the sweat duct opening, resulting in obstruction of free flow of eccrine sweat and retention in a vesicle below the skin surface [6]. Environmental heat, humidity and adrenergic/cholinergic drugs may be related to MC [1, 2, 6]. Clinical appearance of MC has translucent vesicle 1-2 mm in diameter, with an appearance of "drops of water", without an inflammatory halo [6]. Diseases of vesicular and pustular disorders such as herpes simplex, varicella, erythema toxicum neonatorum (ETN), neonatal pustular melanosis, infantile acropustulosis, and staphylococcal infectious are important for the differential diagnosis of MC [7-9]. Erythema toxicum neonatorum presents with multiple erythematous macules and papules that rapidly progress to pustules on an erythematous base,

and the rash usually resolves in five to seven days. Histopatholgical findings of this disease are of numerous eosinophils and occasional neutrophils. Neonatal pustular melanosis is less common than ETN and consists of three types of lesions. The first one is small pustules on a non-erythematous base; these usually are present at birth. The second one is erythematous to hyper pigmented macules with a surrounding collaret of scale; these develop as the pustules rupture and may persist for weeks to months. The third one is hyper pigmented macules that gradually fade over several weeks to months. Lesions in different stages may be present at the same time and microscopic examination of lesions demonstrates numerous neutrophils and, in contrast with ETN, rare eosinophils. Infantile acropustulosis is a benign vesiculopustular condition and characterized by recurrent crops of intensely pruritic vesiculopustules, mainly on the palms and soles but sometimes involving the dorsal aspect of the hands and feet and the limbs. Skin biopsy of this disease demonstrates a sub corneal pustule filled with neutrophils and eosinophils. Miliaria crystallina is characterized by small, thin-walled vesicles resembling dewdrops without inflammation and histopathological examination demonstrates sparse squamous cells and lymphocytes. The diagnosis of all these vesicular and pustular disorders is usually made based on the clinical appearance [9].

The most important differences include that, in MC, the sweat in the blisters is not colored, but clear like water, therefore; the color and the form of the lesions allow a definite clinical diagnosed [7]. The presented patient had similar cutaneous lesions of MC, however; she had no history of drug use, fever, environmental heat or humidity. In addition, TORCH serology and acute phase reactants for infectious are negatively for her, and skin biopsy demonstrates lymphocytes infiltration, therefore; the patient was diagnosed with MC. The only effective treatment and prevention is to avoid further sweating [7].

In 2012, Engür et al. [5] reported for the first time that high levels of sodium in sweat in hypernatremic dehydration might have caused eccrine duct damage, predisposing to MC. Afterward, Chao CT reported that findings of MC were observed in a male adult patient with hypernatremia, and that the vesicles were resolved spontaneously days later, along with resolution of the hypernatremia [3]. Miliaria crystallina was also developed in our neonatal case with severe hypernatremic dehydration during therapy, and the lesions were also resolved spontaneously a few days later, along with resolution of the hypernatremia. No any local or systemic treatment procedure or any other therapy modalities were used for MC in presented patient.

In conclusion, we agree with Engür and co-workers [5] that high levels of sodium in sweat due to hypernatremic dehydration may induced eccrine ductal damage. We consider that this condition is rarely occurred and that MC, transient and self-limited, may developed in newborns with severe hypernatremia.

Conflict of interest: The authors declare that there is no any conflict of interest.

References

1. Babu TA, Sharmila V. Congenital miliaria crystallina in a term neonate born to mother with chorioamnionitis. Pediatr Dermatol 2012;29:306-307. https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01435.x
2. Arpey CJ, Nagashima Whalen LS, Chren MM, Zaim MT. Congenital miliaria crystalline: case report and literature review. Pediatr Dermatol 1992;9:283-287. https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.1992.tb00349.x
3. Chao CT. Hypernatremia related miliaria crystallina. Clin Exp Nephrol 2014;18:831-832. https://doi.org/10.1007/s10157-013-0912-7
4. Wat M, Nedorost S, Honda K. Clear vesicular eruption in the intensive care unit. JAAD Case Rep 2019;5:754-756. https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2019.04.024
5. Engür D, Kaynak Türkmen M, Şavk E. Widespread miliaria crystallina in a newborn with hypernatremic dehydration. Pediatr Dermatol 2012;30:234-235. https://doi.org/10.1111/pde.12055
6. Haas N, Martens F, Henz BM. Miliaria crystallina in an intensive care setting. Clin Exp Dermatol 2004;29:32-34. https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2004.01444.x
7. Dixit S, Jain A, Datar S, Khurana VK. Congenital miliaria crystallina – A diagnostic dilemma. Med J Armed Forces India 2012;68:386-388. https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2012.01.004
8. Haas N, Henz BM, Weigel H. Congenital miliaria crystallina. J Am Acad Dermatol 2002;47:270-272. https://doi.org/10.1067/mjd.2002.108489
9. Mathes E, Howard RM. Vesicular, pustular, and bullous lesions in the newborn and infant. Available at: https://www.uptodate.com/contents/vesicular-pustular-and-bullous-lessions-in-the-newbor-and-infant. Accessed December 14, 2020

This article was reported as a poster presentation at the XXVII. National Neonatology Congress, Regnum Carya Hotel, Antalya, Turkey, April, 3-7, 2019.

Informed consent: Written informed consent was obtained from the patient.

Author Contributions

Concept: Ö.M.A.Ö., T.A., C.Ç., H.E.
Design: Ö.M.A.Ö.
Supervision: Ö.M.A.Ö.
Data Collection and/or Processing: Ö.M.A.Ö., T.A., C.Ç., H.E.
Analysis: Ö.M.A.Ö., T.A., C.Ç., H.E.
Literature Review: Ö.M.A.Ö., T.A., C.Ç
Writing: Ö.M.A.Ö.
Critical Review: Ö.M.A.Ö., T.A., C.Ç., H.E.
All co-authors take full responsibility for all aspects of the study and the final manuscript.

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.837972

DMAH tedavisi altında tekrarlayan derin ven trombozu

Recurrent deep vein thrombosis under LMWH treatment

Mehmet Kılınç, Mehmet Koray Adalı

Gönderilme tarihi:09.12.2020 Kabul tarihi:16.02.2021

Öz

Derin ven trombozu (DVT), alt veya üst ekstremite derin venlerinin trombozisi olarak tanımlanabilir. Tanı da ilk basamak renkli doppler ultrasonografi (DUSG) yer almaktadır. Tedavinin temelini antikoagülasyon oluşturmaktadır. Vakamız postpartum dönemde olan, ailesinde venöz tromboemboli öyküsü olan tekrarlayan DVT atakları olan kadın hastadır. Bu vakada tedavi edici dozlarda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) almasına rağmen tekrarlayan venöz tromboemboli (VTE) atakları olmuştur. Trombofili hastalarında gebelik ve loğusalık döneminde, tekrarlayan VTE'lerin önlenmesi için anti-Xa düzeylerine göre DMAH doz ayarı yapılması düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Derin ven trombozu, DMAH, anti-Xa.

Kılınç M, Adalı MK. DMAH tedavisi altında tekrarlayan derin ven trombozu. Pam Tıp Derg 2021;14:514-517.

Abstract

Deep venous thromobosis (DVT) affects veins of the lower or upper extremities. The color doppler ultrasonography examination is at the first step of the diagnostic process. The basis of treatment is anticoagulation. The current case is a female patient with recurrent DVT attacks, in the postpartum period, with a family history of venous thromboembolism. In this case, recurrent attacks of venous thromboembolism (VTE) occurred despite receiving therapeutic doses of Low Molecular Weight Heparin (LMWH). In pregnant and puerperal patients with thrombophilia, dose adjustment should be considered according to anti-Xa levels in order to prevent recurrent VTEs during LMWH use.

Key words: Deep vein thrombosis, LMWH, anti-Xa.

Kilinc M, Adali MK. Recurrent deep vein thrombosis under LMWH treatment. Pam Med J 2021;14:514-517.

Giriş

Derin ven trombozu (DVT), venöz sistemin herhangi bir yerinde görülebilen sistemik bir hastalıktır. DVT, alt veya üst ekstremite derin venlerinin trombozisi olarak tanımlanabilir. DVT %90 oranında alt ekstremite venöz sisteminde ortaya çıkmaktadır [1-3]. Üst ekstremitelerin venöz oklüzyonu oldukça nadirdir ve tüm vücut DVT'lerinin yaklaşık %4'ünü oluşturur [4]. Yaş, immobilizasyon, oral kontraseptif kullanımı, hamilelik, cinsiyet, cerrahi, kanser ve travmalar önemli risk faktörleridir. Hastalığın akut döneminde ağrı, ödem ve kızarıklık gibi semptomlar görülebilir. Tanı da ilk basamak renkli doppler ultrasonografi (DUSG) incelemesi yer almaktadır. Tedavinin temelini antikoagülasyon oluşturmaktadır.

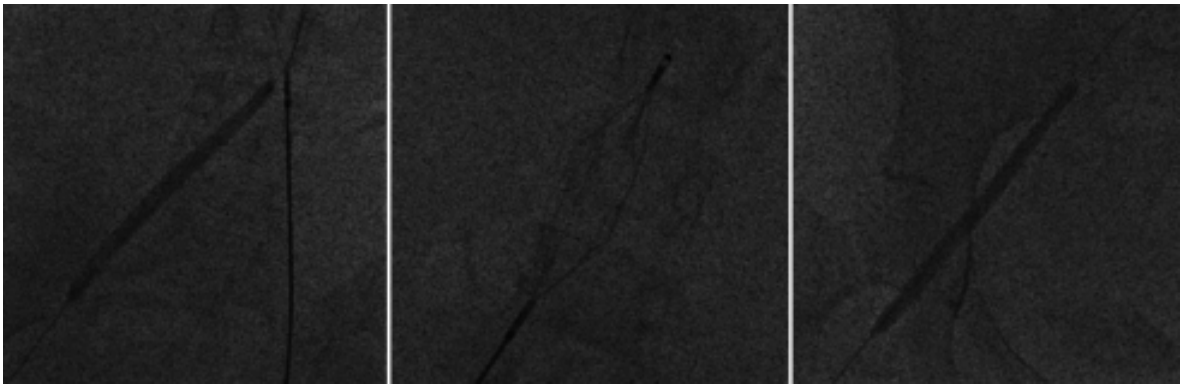
Olgu sunumu

19 yaşında, ev hanımı, ek hastalığı olmayan kadın hasta, doğum sonrası birinci ayda sol alt ekstremitede şişlik ve ağrı şikayeti ile hastanemizin acil servisine başvurdu. Sol ekstremitede şişlik, hassasiyet ve ısı artışı bulguları mevcuttu. Başvuru muayenesinde vitallari stabil, tam kan sayımı ve rutin biyokimyasal parametreleri normaldi. Akciğer grafisinde özellik saptanmadı. Klinik şüphe sonrası yapılan alt ekstremite venöz DUSG incelemede sol external iliac ven, ana femoral ve yüzeyel femoral ven, popliteal vende akım

Mehmet Kılınç, Uzm. Dr. Turgutlu Devlet Hastanesi, Kardiyoloji, Manisa, Türkiye, e-posta: klncmehmet@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-7410-2101) (Sorumlu Yazar)

Mehmet Koray Adalı, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: korayadali@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002- 0054-6252)

geçişine izin vermeyen trombüs ve ayrıca vena safena manga proksimal kesimde trombüs saptandı. Hastanın aile öyküsüsü sorgulandığında baba, kardeş ve halada DVT öyküsü olduğu belirlendi. Toraks bilgisayarlı tomografi anjiografisinde pulmoner tromboemboli saptanmadı. Hastaya KVC tarafından DVT ye yönelik başarılı trombektomi ve balon uygulaması yapıldı. İşlem sonrası herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Trombofili paneli için ileri merkeze yönlendirildi. Hasta düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), günde iki kez 1 mg/kg dozda enoksaparin ile taburcu edildi. Hasta taburculuğundan bir hafta sonra, bu sefer sağ bacakta şişlik ve ağrı şikâyeti ile hastanemize başvurdu. Muayenesinde sağ bacak şiş ve gergindi. Sağ alt ekstremite venöz DUSG'de trombüs izlendi. Hasta periferik anjioya alınarak sağ ekstremite DVT mekanik trombektomi ile giderildi (Resim 1). Hasta kiloya göre ayarlanmış dozda bemiparin 7500 IU 1x1 ile taburcu edildi. Takiplerinde bir ay boyunca herhangi bir olay yaşamayan, ilacını düzenli olarak kullanmaya devam eden hasta, bir ay sonra sağ kolda şişlik şikâyeti ile hastaneye başvurdu. Sağ üst ekstremite venöz DUSG incelemede brakial, bazilik ve sefalik venlerin duvar kalınlıkları artmış ve lümen içinde akıma izin vermeyen trombüs saptandı. Olguya tedavi dozunda DMAH ve eş zamanlı oral varfarin 5 mg/gün başlandı. International normalized ratio (INR) değeri 2'nin üzerine çıktıktan sonra DMAH tedavisi kesilen olgu şikâyetlerinin gerilemesi ile taburcu edildi. Kontrol üst ekstremite venöz doppler ultrasonografi tetkikinde aksiler, brakial ve distal derin venöz sistemde; yüzeyel sefalik ve bazilik venlerde trombüs lehine bulgu saptanmadı; akım mevcuttu. Hasta INR düzeyi 3-3,5 olacak şekilde 5 aydır olaysız takip edilmektedir.



Resim 1. Balon dilatasyon ve geçici filtre

Tartışma

Gebelik ve loğusalıkta venöz tromboemboli (VTE) görülme sıklığı artmıştır (tüm gebeliklerin yaklaşık %0,05-0,2'si) [5-9]. Akciğer embolisi ve derin ven trombozunu içeren VTE gebelikle ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Doğum sonrası erken dönemde VTE riski, özellikle sezaryenle doğum sonrasında en yüksek düzeyde olup doğum sonrası 6. haftadan sonra gebe olmayan kadınlardaki düzeye inmektedir [5, 6].

Gebelikte ve loğusalıkta VTE için en önemli risk faktörleri önceden geçirilmiş idiyopatik DVT veya akciğer embolisi ve trombofililerdir (Tablo1) [10]. VTE'lerin %15-25'i yinelenen olgulardır. Gebelik sırasında bir trombotik olayın geliştiği kadınların yarısında ya bir trombofilik bozukluk ya da önceden geçirilmiş idiyopatik VTE mevcuttur. Bu nedenle bireysel hastada, risk değerlendirmesi ve koruyucu stratejilerin seçilmesi için risk faktörlerinin tanımlanması önemlidir. Kadınların hepsi gebe kalmadan önce veya gebeliğin erken evresinde VTE'ye ilişkin risk faktörleri açısından belgelenmiş bir değerlendirmeden geçmelidir [11].

DVT'nin tedavisinde akut dönemde (ilk 5-10 gün), subkutan düşük molekül ağrılıklı heparin, subkutan fondaparinuks veya intravenöz fraksiyone olmayan heparin kullanılması önerilmektedir. Hastaya ait özel bir durum söz konusu değilse (tekrarlayan DVT, altta yatan devam eden tetikleyici faktör vb) tedavi en az üç ay sürmelidir. Akut olarak başlanan

Tablo 1. Avrupa toplumunda, gebelerde doğuştan trombofili ve eşlik eden tromboemboli riskinin prevalansı

Risk faktörü		Prevalansı (%)
Faktor V Leiden mutasyonu	Heterozigot	2-7
	Homozigot	0,2-0,5
ProtrombinG20210A mutasyonu	Heterozigot	2
	Homozigot	Nadir
Antitrombin eksikliği (etkinlik <%80)		<0,1-0,6
Protein C eksikliği (etkinlik <%75)		0,2-0,3
Protein S eksikliği (etkinlik <%65)		<0,1

*Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. N Engl J Med

tedaviye varfarin ile devam edilebilir. Yeni oral antikoagülan ilaçlar (YOAK) (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) DVT ve PE tedavisinde kullanılmaktadır. YOAK'lar etkinlik bakımından en az varfarin kadar etkili olup majör kanamalar açısından varfarinden daha güvenlidir.

Gebelik ve loğusalık döneminde VTE'nin tedavisi için DMAH tercih edilen ilaçtır. Tedavi edici DMAH dozlarıyla yinelenen VTE riski %1,1 oranındadır. Bizim vakamızda da DMAH tedavisine rağmen DVT atağı gelişmiştir. Vücut ağırlığına göre hesaplanan tedavi edici dozla (örn: günde iki kez 1 mg/kg dozda enoksaparin; 100 IU/ kg dozda dalteparin) 4-6 saatlik maksimal anti-Xa değerlerinde 0,6-1,2 IU/mL ulaşılması hedeflenir [12]. VTE hastalarında düzenli aralıklarla anti-XA düzeylerinin izlenmesi gerekliliği tartışmalıdır. Ancak, DMAH'nin kullanıldığı mekanik kapaklı hastalarda bu izlemin gerekli olduğu bilinmektedir. VTE hastalarında ise durum bu kadar açık değildir. DVT olan pospartum vakamızda maksimal anti-Xa değerlerine ulaşılamadığı için tekrarlayan VTE atakları gelişmiş olabilir. Tedavi için belli bir anti-Xa düzeyini sürdürme amacıyla gebelik ilerledikçe doz artımı gereksinmesi bilindiğine göre, VTE hastalarında gebelik sırasında ve loğusalık da anti-Xa düzeylerinin belirlenmesi uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir [13, 14].

Sonuç olarak, tedavi edici dozlarda DMAH alan vakamızda tekrarlayan VTE'nin oluştuğu gerçeği göz önüne alındığında, trombofili hastalarında gebelik ve loğusalık döneminde, tekrarlayan VTE'lerin önlenmesi için anti-Xa düzeylerine göre DMAH doz ayarı yapılması düşünülmelidir. Bu klinik kararın geçerliliği prospektif çalışmalarla doğrulanmalıdır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Kurz X, Kahn SR, Abenhaim L, et al. Chronic venous disorders of the leg: epidemiology, outcomes, diagnosis and management: summary of an evidence-based report of the VEINES task force. Int Angiol 1999;18:83-102. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10424364 1945260. Accessed February 8, 2021
2. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. Arch Intern Med 2000;160:761-768. https://doi.org/10.1001/archinte.160.6.761
3. Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, et al. Deep vein thrombosis in upper extremities: Clinical characteristics, management strategies and long-term outcomes from the COMMAND VTE Registry. Thrombosis Research 2019;177:1-9. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.02.029
4. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. N Engl J Med 2011;364:861-869. https://doi.org/10.1056/NEJMcp1008740
5. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, et al. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. J Obstet Gynaecol Can 2009;31:611-620. https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34240-2

6. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. Ann Intern Med 2005;143:697-706. https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00006

7. O'Connor DJ, Scher LA, Gargiulo NJ, Jang J, Suggs WD, Lipsitz EC. Incidence and characteristics of venous thrombo embolic disease during pregnancy and the postnatal period: a contemporary series. Ann Vasc Surg 2011;25:9-14. https://doi.org/10.1016/j.avsg.2010.04.003

8. Rutherford SE, Phelan JP. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 1991;18:345-370. Available at: https://europepmc.org/article/med/1945260. Accessed December 21, 2020

9. Sullivan EA, Ford JB, Chambers G, Slaytor EK. Maternal mortality in Australia, 1973-1996. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2004;44:452-457. https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2004.00313.x

10. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. N Engl J Med 2008;359:2025-2033. https://doi.org/10.1056/NEJMra0707993

11. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Thrombosis And Embolism During Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a: 2009. Available at: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf. Accessed December 21, 2020

12. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:844-886. https://doi.org/10.1378/chest.08-0761

13. Barbour LA, Oja JL, Schultz LK. A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation. Am J Obstet Gynecol 2004;191:1024-1029. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.05.050

14. Friedrich E, Hameed AB. Fluctuations in anti-factor Xa levels with therapeutic enoxaparin anticoagulation in pregnancy. J Perinatol 2010;30:253-257. https://doi.org/10.1038/jp.2009.164

Hasta onamı: Hastadan yazılı hasta onamı alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

M.K. vakayı görüp ve klinik değerlendirmesini yapıp, poliklinikte takip etmiştir. M.K. ve M.K.A. vaka ile ilgili verilerin değerlendirmesini yapmışlardır. Olgu sunumunun yazımı M.K. tarafından yapılmış, tüm yazarlar gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar olgu sunumunu tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Olgu Sunumu *Case Report*

Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Medical Journal

doi:https://dx.doi.org/10.31362/patd.757968

Antikoagülan ilişkili nefropati

Anticoagulant-related nephropathy

Halil Güner, Belda Dursun, Murat Yaşar Taş

Gönderilme tarihi:01.07.2020 Kabul tarihi:23.02.2021

Öz

Antikoagulan ilişkili nefropati, varfarin veya diğer antikoagulan ajanlarla antikoagulasyonun neden olduğu bir tür akut böbrek hasarıdır. INR>4 olduğunda antikoagulan ilişkili nefropati gelişim riskinin arttığı görülmektedir. Bu yazıda supraterapötik doz varfarin kullanımı sonucu akut böbrek hasarı gelişen bir olgu sunulmuştur. Atrial fibrilasyon nedeniyle varfarin kullanan, eşlik eden, obezite, hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı tanıları olan 61 yaşında erkek hasta sol böğründe şişlik ve morluk ile acil servise başvurdu. Göğüs sol posterolateral duvarında hematomu olan hastanın laboratuvar analizlerinde INR:9,7 serum kreatinin seviyesi bazal değerinin 2 katının üzerinde (bazal değeri: 3,4 mg/dL, en yüksek: 6,2 mg/dL) saptandı. Hemoglobin 6,8 g/dL'ye kadar düştü. Varfarin kesilip INR güvenli aralığa çekilmesiyle hastanın serum kreatinini bazal düzeyine geriledi. Akut böbrek hasarı yapabilecek diğer nedenler dışlandı ve supraterapötik doz varfarin kullanımı olan hastada antikoagulan ilişkili nefropati geliştiği düşünüldü. Bu olgu komorbiditeleri fazla olan özellikle kronik böbrek hastalarında antikoagulan tedavilerin dikkatli takip gerektirdiğini göstermektedir. Antikoagulan kullanan hastalarda akut böbrek hasarı etiyolojisinde antikoagulan ilişkili nefropati akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Antikoagulan, varfarin, akut böbrek hasarı, kronik böbrek hastalığı.

Güner H, Dursun B, Taş MY. Antikoagülan ilişkili nefropati. Pam Tıp Derg 2021;14:518-521.

Abstract

Anticoagulant-associated nephropathy is a type of acute kidney injury caused by anticoagulation with warfarin or other anticoagulant agents. It appears that the risk of developing anticoagulant-associated nephropathy increases when INR>4. In this article, a case who developed acute kidney injury due to the use of a supratherapeutic dose of warfarin is presented. A 61-year-old male patient with comorbidities of obesity, hypertension, type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease, using warfarin due to atrial fibrillation, was admitted to the emergency room with swelling and bruising in his left flank. In the laboratory analysis of the patient who had hematoma in the left posterolateral wall of the chest, INR: 9.7 serum creatinine level was found above 2 times the baseline value (baseline value: 3.4 mg/dL, the highest: 6.2 mg/dL). Hemoglobin decreased to 6.8 g/dL. With the discontinuation of warfarin and decreaseing the INR to the safe range, the patient's serum creatinine regressed to the basal level. Other causes of acute renal injury were excluded and anticoagulant-associated nephropathy was thought to develop in the patient who used supratherapeutic dose of warfarin. This case shows that anticoagulant treatments require careful follow-up, especially in chronic kidney patients with high comorbidities. Anticoagulant-associated nephropathy should be kept in mind in the etiology of acute kidney injury in patients using anticoagulants.

Key words: Anticoagulant, warfarin, acute kidney injury, chronic kidney disease.

Guner H, Dursun B, Tas MY. Anticoagulant-related nephropathy. Pam Med J 2021;14:518-521.

Halil Güner, Arş. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: gunerhalil@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-3301-7066) (Sorumlu Yazar)

Belda Dursun, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: belda.dursun@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-3235-0577)

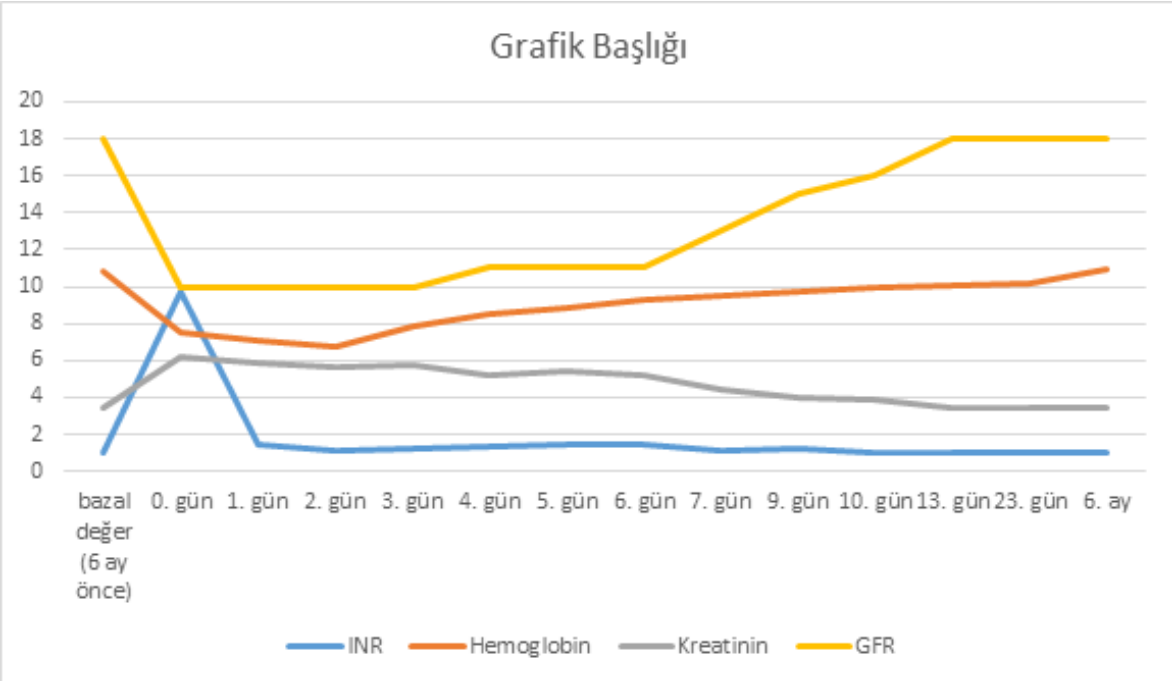
Murat Yaşar Taş, Uzm. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: mrtysrts07@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0003-1459-1836)

Giriş

Antikoagulan ilişkili nefropati (AİN), varfarin ve diğer antikoagulanlara bağlı gelişen akut böbrek hasarı (ABH) durumudur. Atriyal fibrilasyon nedeniyle varfarin ve diğer oral antikoagulan ilaçlarla antikoagulasyonu sağlanan hastalarda ABH önemli bir sorun olmaktadır. Varfarin kullanan ve kronik böbrek hastalığı (KBH) olan kişilerde %26'ya varan oranda ABH gelişimi bildirilmiştir [1]. Üstelik AİN, artan mortalite riski ile ilişkilendirilmektedir [1-3]. Antikoagulan tedavi alan hasta sayısının fazla olması ve bu hastalara her gün yenilerinin eklenmesi AİN önemini artırmaktadır. Bu yazıda yüksek doz varfarin kullanımı sonucu ABH gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Olgu

61 yaşında erkek hasta sırtının sol yanında şişlik ve morluk yakınmasıyla acil servise başvurdu. Obez, 15 yıldır hipertansiyon, 11 yıldır KBH, 5 yıldır Tip 2 diabetes mellitus, 2 yıldır atriyal fibrilasyon öyküsü olan hastanın 5 mg varfarin yanı sıra 300 mg allopurinol, 4 mg doksazosin, 40 mg furosemid, 600 mg gemfibrozil, 12,5 mg karvedilol kullanımı mevcuttu. Varfarin doz düzenlemesi için kardiyoloji polikliniğinde yakın INR takibi önerildiği ancak hastanın buna uymadığı öğrenildi. Fizik muayenede bilinci açık, oryante, koopere, solunum sesleri olağan, kardiyovasküler sistem muayenesi olağan, batın muayenesi olağan saptandı. Sol aksillada ekimoz, sol skapula lateralinde 10-15 cm boyutlarında, yeni gelişen şişliği mevcuttu. Vital bulguları kan basıncı 140/90 mmHg, nabız:90 atım/dk, ss:20/dk, oksijen saturasyonu: %96 idi. Laboratuvar tetkiklerde serum üre:135 mg/dL, serum kreatinin:6,2mg/dL, hemoglobin:7,5 g/dL, INR:9,7 saptandı. Bazal serum kreatinini 3,4 mg/dL olan hasta KBH zemininde gelişen ABH nedeniyle hospitalize edildi. Bazal hemoglobin değeri 10,8 g/dL olan ve takibinde hemoglobin 6,8 g/dL'ye kadar düşen hastaya 3 gün içinde toplam 4 ünite eritrosit süspansiyonu verildi. Çekilen tomografide göğüs sol posterolateral duvarında 17x7 cm boyutlu hematom saptandı. Renal ultrasonografi normal saptandı. Varfarin kesildi ve INR monitorizasyonuna başlandı. Takibinde INR 1,2 düzeyine kadar geriledi. INR değerinin güvenli aralığa çekilmesiyle birlikte hastanın günler içerisinde kademeli olarak serum kreatinin değerinde gerileme izlendi (Grafik 1). Bu arada hastada enfeksiyon hipovolemi, nefrotoksik ajan ya da kontrast maruziyeti gibi ABH etiyolojisinde yer alan nedenler dışlandı. Supraterapötik doz varfarin kullanımı olan hastada AİN geliştiği düşünüldü. Hematoma yönelik göğüs cerrahisi hematom boşaltımı önermedi ve spontan rezolüsyonu



Grafik 1. Olgunun takibinde INR, hemoglobin, kreatinin ve GFR değişimleri görülmektedir

izlendi. Kontrol toraks BT de hematomda küçülme görüldü. Serum kreatinin geriledi ve izlemde bazal düzeyi olan 3,4 mg/dL civarında seyretti. Bu süreçte 300 mg asetilsalisilat ile takip edildi. Takibinde düşük doz antikoagulasyon ve düşük molekül ağırlıklı heparinizasyon için tekrar değerlendirilmesi planlandı.

Tartışma

Antikoagulanla ilişkili nefropati (AİN), varfarin veya diğer antikoagulan ajanlarla antikoagulasyonun neden olduğu bir tür akut böbrek hasarıdır (ABH) [1]. AİN için ana risk faktörü, varfarin veya diğer antikoagulanlar tarafından indüklenen orta veya şiddetli antikoagulasyondur. INR>4 olduğunda AİN gelişim riskinin arttığı görülmektedir. Diğer risk faktörleri altta yatan kronik böbrek hastalığı (KBH), diabetes mellitus, kalp yetmezliği, hipertansiyon ve glomerülonefrit, özellikle nefrotik sendromdur [3-5]. Böbrek biyopsisi ile histopatolojik analiz ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar sonucunda patogenezi başlatan olay, aşırı antikoagulasyonun neden olduğu glomerüler kanama gibi görünmektedir [2]. Glomerüler kanama, eritrosit silendirleri ile renal tübüllerde tıkanmaya, renal tübül içerisinde eritrofagositoz sonrası hemoglobinin yıkıma uğraması sonucu açığa çıkan hem ve demirin oksidasyonu ile de doğrudan tübüler hasara yol açmaktadır [6, 7]. Hastalar anormal derecede yükselmiş INR sonucu birkaç gün içinde (genellikle bir hafta içinde) ABH ile başvururlar. Mikroskopik ve daha az yaygın olarak, makroskopik hematüri olabilir. Hematüri geçici olabilir; ancak, başvuru anında hematüri olmaması AİN olasılığını dışlamak için yeterli değildir. Görüntülemede karakteristik bir özellik yoktur ve böbrek ultrasonografisi normaldir [3-5]. Anlatılan olguda başvuru anında ve takibinde hematüri izlenmedi ve böbrek ultrasonografisi normaldi.

ABH ve supraterapötik dozda varfarin birlikte (INR>4) görülen hastalarda AİN tanısı akla gelmelidir. Kesin tanı renal biyopsi ile konur. Ancak, biyopsi en azından başlangıçta antikoagulan tedavi alan hastalarda kanama riski yüksek olduğu için genellikle yapılmaz. Literatürde biyopsi yapıldığı bildirilen vakalarda ise histolojik olarak glomerüler hemoraji görülmektedir [4]. ABH'nin diğer nedenleri klinik özellikler ve laboratuvar testleri ile dışlanan bir hastada, şiddetli bir pıhtılaşma bozukluğu varsa veya yakın zamanda saptanmış ise AİN teşhisi konulabilir. Anlatılan olguda da ABH yapabilecek diğer nedenler dışlandıktan sonra başvuru anında INR 9,7 olması ve koagulopatinin düzelmesiyle kreatinin değerinin gerilemesi tanı koydurucu olmuştur. Ayrıca olgunun tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, KBH gibi komorbiditelere sahip olması AİN gelişimini riskini arttırmıştır. Koagulopatinin düzeltilmesinden sonra serum kreatinin artmaya devam ederse veya bazal seviyenin üzerinde önemli ölçüde yükselmiş kalırsa, kesin tanı için bir biyopsi gerekebilir [5, 8]. AİN'yi önlemede en önemli olan antikoagulan dozun doğru ayarlanmasıdır. Bu, AİN'ye daha yatkın olan KBH olan hastalar için özellikle önemlidir.

Tedavide ise INR'nin terapötik ve güvenli aralığa getirilmesi esas olup ABH tedavisinin genel ilkeleri de eş zamanlı uygulanmalıdır. Sunulan olgu örneğinde olduğu gibi hastaların çoğunda, serum kreatinin, varfarin koagulopatisinin düzeltilmesinden sonraki ilk birkaç hafta içinde hafifçe stabilize olur veya iyileşir. Bununla birlikte, bazı hastalarda böbrek fonksiyonlarının iyileşmesi çok az veya hiç olmayabilir. Ancak atriyal fibrilasyon sıklığı ve giderek artan sayıda hastanın antikoagulan tedavi altında olması AİN önemini artırmaktadır. Özellikle KBH olan hastalarda antikoagulan tedavilerin yakın takibi ve hasta uyumu oldukça önemlidir. ABH ile gelen hastalarda antikoagulan kullanımı durumunda AİN etiyolojide akılda tutulmalıdır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Bansal N, Xie D, Tao K, et al. Atrial fibrillation and risk of ESRD in adults with CKD. Clin J Am Soc Nephrol 2016;11:1189-1196. https://doi.org/10.2215/CJN.10921015
2. Ryan M, Ware K, Qamri Z, et al. Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats. Nephrol Dial Transplant 2014;29:2228. https://doi.org/10.1093/ndt/gft380
3. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. Kidney Int 2011;80:181. https://doi.org/10.1038/ki.2011.44

4. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. Am J Kidney Dis 2009;54:1121. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.04.024
5. Brodsky SV, Collins M, Park E, et al. Warfarin therapy that results in an International normalization ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. Nephron Clin Pract 2010;115:142. https://doi.org/10.1159/000312877
6. Ware K, Brodsky P, Satoskar AA, et al. Warfarin-related nephropathy modeled by nephron reduction and excessive anticoagulation. J Am Soc Nephrol 2011;22:1856. https://doi.org/10.1681/ASN.2010101110
7. Schützer KM, Svensson MK, Zetterstrand S, Eriksson UG, Wåhlander K. Reversible elevations of serum creatinine levels but no effect on glomerular filtration during treatment with the direct thrombin inhibitor AZD0837. Eur J Clin Pharmacol 2010;66:903. https://doi.org/10.1007/s00228-010-0849-7
8. An JN, Ahn SY, Yoon CH, et al. The occurrence of warfarin-related nephropathy and effects on renal and patient outcomes in korean patients. PLoS One 2013;8:e57661. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057661

Hasta onamı açıklaması: Bu olguda antikoagulan ilişkili nefropati tanısına meslektaşlarımızın dikkatini çekmek amaçlanmıştır. Bu amaçla hastamızın tanı ve tedavi süreci ile ilgili bilgiler verilmiştir. Hastamızın kimlik bilgileri ya da fotoğrafı kullanılmamıştır. Hasta üzerinde bir deneysel çalışma yapılmamıştır. Dolayısıyla hasta onamı gerektirecek bir durum oluşmamıştır.

Bu olgu 19-21 Nisan 2018 tarihinde 7. Güncel Böbrek Hastalıkları, Hipertansiyon ve Transplantasyon Toplantısı'nda poster olarak sunulmuştur.

Yazarların makaleye olan katkıları

B.D. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. Makalenin tartışma bölümü H.G. tarafından yazılmış, M.Y.T. ve B.D. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.