

Bu Sayıda;

- Meme Kanseri Hastalarında Tiroid Kanseri
Psöriyatik Artrit Subtiplerinde Ateroskleroz
Ependimoma ve Anaplastik Ependimoma
Lipidler için Ölçüm Belirsizliği
Palindromik Romatizma ve Otoantikolarlar
LARS ve Hayat Kalitesi
Metastatik Endometrioid Endometrial Karsinom
Patolojik Humerus Kırığı Tedavisi
Lumbosakral Lipomların Cerrahi Tedavisi
Karpal Tünel Cerrahisinde Mini İnsizyon
Kurkuminin Ishikawa Hücreleri Üzerindeki Etkisi
Sfingolipidoz Tanısı ile İzlediğimiz Olgular
Aloe Vera ve Rinitis Medikamentoza
Likefaksiyon Sıcaklığının Sperm Canlılığına Etkisi
Sistemik Skleroz İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı
Perkütan Biyopsi ve Pnömotoraks
Hiperkalsemi ve Adrenal Yetmezlik
Lateral Pozisyonda Çift Lümenli Tüp
Adrenal Myelolipom
Kronik Miyeloid Lösemi
Multiple Stres Kırığı
Erkek İnfertilitesinde Semen Biyobelirteçleri

Yayın Kurulu

- Dr. Özhan EYİĞÖR (Editör)
Dr. Özen ÖZ GÜL
Dr. Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI
Dr. Güven ÖZKAYA
Dr. Sertaç Argun KIVANÇ
Dr. Işıl KASAPOĞLU

İÇİNDEKİLER

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

| | |
|---|-----|
| Meme Kanseri Hastalarında Tiroid Kanseri Açısından Risk Artışı Var mıdır? Retrospektif Tek Merkez Deneyimi Ercüment GÜRLÜLER, Halil TÜRKAN, Özgen IŞIK, Mehmet Türkay KIRDAK, Mustafa Şehsuvar GÖKGÖZ | 1 |
| Psöriatik Artrit Alt Tiplerinde Metabolik Sendrom Sıklığı ve Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi Mürşide Esra DÖLARSLAN, Hüseyin Ediz DALKILIÇ, Saim SAĞ, Nazmiye Sümeyye GÜLLÜLÜ | 5 |
| Ependimoma ve Anaplastik Ependimoma Olgularında Sağlık Belirleyicileri Mine ÖZŞEN, Şahsine TOLUNAY, Adem DELİGÖNÜL, Şeref DOĞAN, Mevlüt Özgür TAŞKAPILIOĞLU..... | 13 |
| Total Kolesterol, HDL-kolesterol, Triglicerid, Hesaplanmış LDL-kolesterol ve HDL dışı kolesterol için Ölçüm Belirsizliği Şeniz KORKMAZ..... | 19 |
| Palindromik Romatizma Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri: Seropozitif ve Seronegatif Hastalar Arasında Fark Var mı? Neslihan GÖKÇEN, Ayten YAZICI, Ayşe ÇEFLE..... | 25 |
| Low Anterior Rezeksiyon Yapılan Hastalarda Hayat Kalitesi Ercüment GÜRLÜLER, Murat ŞEN, İlker YALÇIN, Oğuz KIZILASLAN, Özgen IŞIK, Tuncay YILMAZLAR..... | 31 |
| Metastatik Endometrioid Endometrial Karsinom Hastalarında Tedavi Seçeneklerinin Sağlık Üzerine Etkisi Biro OCAK, Ahmet Biğehan ŞAHİN, Candan DEMİRÖZ ABAKAY, Seda SALI, Bahar DAKIKI, Gizem IŞLEK, Burcu CANER, Kemal ÖZERKAN, Adem DELİGÖNÜL, Erdem ÇUBUKÇU, Türkan EVRENSEL | 37 |
| Patolojik Humerus Kırığı olan Erişkin Hastaların Tedavisi: Tek Merkez Deneyimi, Retrospektif Çalışma Ali Erkan YENİGÜL, Yücel BİLGİN, Arif ÇAKAR, Muhammet Sadık BİLGE..... | 43 |
| Lumbosakral Lipomların Cerrahi Tedavisi- Klinik Deneyimimiz Duygu BAYKAL, Ali İmran ÖZMARASALI, Mevlüt Özgür TAŞKAPILIOĞLU..... | 49 |
| Karpal Tünel Cerrahisinde Mini İnsizyonun Sınırlı İnsizyondan Üstün Olduğuna Dair Herhangi Bir Kanıt Var mı? Aziz ÇATALTEPE, Oğuzhan ÇİMEN..... | 53 |
| Kurkuminin Ishikawa Hücre Hatında Canlılık ve Apoptoz Üzerindeki Etkileri Hatice Kübra BAŞALOĞLU, Çiğdem YENİSEY, Mehmet TURGUT, Emel Öykü ÇETİN UYANIKGİL, Yiğit UYANIKGİL..... | 59 |
| Sfingolipidoz Tanısı ile İzlediğimiz Olguların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi Tuğba AKBEY KOÇAK, Şahin ERDÖL..... | 65 |
| Aloe Vera'nın Rinitis Medikamentoza'da Nazal Mukoza Üzerine Etkisi: Deneysel Çalışma Fuat BULUT, Alev CUMBUL, Aylin TÜRKSEVER..... | 71 |
| Farklı Likefaksiyon Sıcaklıklarının Semen Ozmolalitesi ve Sperm Canlılığı Üzerine Etkileri Duru ARAS TOSUN, Elmas Yaren SUIÇMEZ, Derya GÖKMEN, İskender Sinan ÖZKAVUKÇU..... | 77 |
| Sistemik Skleroz İlişkili İnterstiyel Akciğer Hastalığında Tedavi Yanıtını İzlemede Bilgisayarlı Tomografiye Dayalı Yeni Parametreler Duygu TEMİZ KARADAĞ, Özgür ÇAKIR, Fatma TUNCER KURU, Ayten YAZICI, Ayşe ÇEFLE | 83 |
| Bilgisayarlı Tomografi Eşliğinde Transtoraks İnce İğne Aspirasyon Biyopsilerinde Pnömotoraks Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi Erdi TANGOBAY, Erdem BİRGİ, Önder ERASLAN, Onur ERGUN, Hasanali DURMAZ, Azad HEKİMOĞLU, Tuğba TAŞKIN TÜRKMENOĞLU, Baki HEKİMOĞLU..... | 91 |
| OLGU BİLDİRİMİ | |
| Hiperkalseminin Nadir Bir Nedeni: Akut Adrenal Yetmezlik Nida UYAR, Burcu DİKEÇ GÖKÇE, Mehmet Ali EREN, Tefik SABUNCU..... | 99 |
| İntraoperatif Dönemde Lateral Pozisyonda Çift Lümenli Tüp Entübasyonu Nezir YILMAZ..... | 103 |
| Adrenal Myelolipom: Adrenal Bezin Nadir Bir Tümörü Nur TUNÇ KARABEKİROĞLU, Selma ERDOĞAN DÜZCÜ, Adnan GÜCÜK..... | 107 |
| Gebelik ve Kronik Miyeloid Lösemi Hicran YILDIZ, Yasemin KARACAN, Rıdvan ALI..... | 111 |
| Kasık Ağrısı ile Prezente Olan Kadın Sporcuda Görülen Multiple Stres Kırığı: Olgu Sunumu Yağmur Çağla REİS, Barış NACIR..... | 117 |
| DERLEME | |
| Erkek İnfertilitesinde Güncel Semen Biyobelirteçleri Hatice Nur ŞEFLEK, Fatma Zehra ERBAYRAM, Esma MENEVŞE..... | 121 |

Kapak Fotoğrafı: Hatice Kübra Başaloğlu ve ark. "Kurkuminin Ishikawa Hücre Hatında Canlılık ve Apoptoz Üzerindeki Etkileri" başlıklı makalesinden alınmıştır

ISSN 1300-414X
e-ISSN 2645-9027



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt 48 / Sayı 1 / 2022

Volume 48 / Issue 1 / 2022

Tıp Fakültesi Adına Sahibi

Prof. Dr. Ekrem KAYA

Editör

Dr. Özhan EYİGÖR

Yayın Kurulu

Dr. Özen ÖZ GÜL / Dr. Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI /
Dr. Güven ÖZKAYA / Dr. Sertaç Argun KIVANÇ / Dr. Işıl KASAPOĞLU

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt 48 / Sayı 1 / 2022

Tıp Fakültesi Adına Sahibi

Prof.Dr. Ekrem KAYA

Yayın Kurulu

Dr. Özhan EYİĞÖR (Editör) /

Dr. Özen ÖZ GÜL / Dr. Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI /

Dr. Güven ÖZKAYA / Dr. Sertaç Argun KIVANÇ / Dr. Işıl KASAPOĞLU

DANIŞMA KURULU

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyeleri /
Tıp Fakültesi Dergisinin Doğal Danışma Kurulu Üyeleridir.

| | | | |
|---|--|---|--|
| Dr.Abdurrahman ÇÖMLEKÇİ Dokuz Eylül Üniversitesi | Dr.Feyyaz ÖZDEMİR Karadeniz Teknik Üniversitesi | Dr.Nur KEBAPÇI Osmangazi Üniversitesi | Dr.Serdar KÜÇÜKOĞLU İstanbul Üniversitesi Haseki Kardiyoloji Enstitüsü |
| Dr. Alp ÇETİN Hacettepe Üniversitesi | Dr.Fulya GÜNŞAR Ege Üniversitesi | Dr.Nursel BİLGİN Mersin Üniversitesi | Dr.Sırrı ÇAM Celal Bayar Üniversitesi |
| Dr. Alp ERGÖR Dokuz Eylül Üniversitesi | Dr.Hüsnü GÖKASLAN Marmara Üniversitesi | Dr.Orhan TARÇIN Acıbadem Kadıköy Hastanesi | Dr.Tayfun HAKAN Memorial Ataşehir Hastanesi |
| Dr.Babür DORA Akdeniz Üniversitesi | Dr.İbrahim AKDAĞ Etlik Eğitim ve Araştırma Hastanesi | Dr.Osman SAATÇI Dokuz Eylül Üniversitesi | Dr.Tayyup ŞİMŞEK Akdeniz Üniversitesi |
| Dr.Bahriye Oya İTİL Dokuz Eylül Üniversitesi | Dr.Mehmet ERGÜN Gazi Üniversitesi | Dr.Pervin TOPÇUOĞLU Ankara Üniversitesi | Dr.Turan ACICAN Ankara Üniversitesi |
| Dr.Cemil EKİNCİ Ankara Üniversitesi | Dr.Mehmet SAYARLIOĞLU Sütçü İmam Üniversitesi | Dr.Raşit MİDİLLİ Ege Üniversitesi | Dr.Ulus Ali ŞANLI Ege Üniversitesi |
| Dr.Cengiz ÇETİN Osmangazi Üniversitesi | Dr.Mehmet UYAR Ege Üniversitesi | Dr.M.Reşat DABAK Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi | Dr.Ülver DERİCİ Gazi Üniversitesi |
| Dr.Cevdet DURAN Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi | Dr.Murat BİRTANE Trakya Üniversitesi | Dr.Sema DEMİRÇİN Akdeniz Üniversitesi | Dr.Ümit ZEYBEK İstanbul Üniversitesi |
| Dr.Durmuş ETİZ Osmangazi Üniversitesi | Dr.M.Mümtaz MAZICIOĞLU Erciyes Üniversitesi | Dr.Serdar KAHVECİOĞLU Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi | Dr.Zihni SANUS İstanbul Üniversitesi |
| Dr.Eray KARAHACIOĞLU Gazi Üniversitesi | | | |

Bursa Uludağ Üniversitesi ISSN 1300 - 414X, e-ISSN 2645-9027

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır. Yılda 3 kez Nisan / Ağustos ve Aralık aylarında çevrimiçi olarak yayınlanır.

Yazışma Adresi: Seyhan Miğal / Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayın Kurulu Sekreteri /
16059 Görükle-BURSA

Tel: (0.224) 4428017 / Faks: (0.224) 4428047 e-posta: uludag.tip.dergisi@gmail.com

Web sayfası: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/uutfd>

Dizgi-Baskı: Bursa Uludağ Üniversitesi Basımevi Bursa – 2022

İÇİNDEKİLER

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

Meme Kanseri Hastalarında Tiroid Kanseri Açısından Risk Artışı Var mıdır? Retrospektif Tek Merkez Deneyimi

Ercüment GÜRLÜLER, Halil TÜRKAN, Özgen IŞIK, Mehmet Türkay KIRDAK, Mustafa Şehsuvar GÖKGÖZ..... 1

Psöriyatik Artrit Alt Tiplerinde Metabolik Sendrom Sıklığı ve Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Mürşide Esra DÖLARSLAN, Hüseyin Ediz DALKILIÇ, Saim SAĞ, Nazmiye Sümeyye GÜLLÜLÜ..... 5

Ependimoma ve Anaplastik Ependimoma Olgularında Sağkalım Belirleyicileri

Mine ÖZŞEN, Şahsine TOLUNAY, Adem DELİGÖNÜL, Şeref DOĞAN, Mevlüt Özgür TAŞKAPILIOĞLU..... 13

Total Kolesterol, HDL-kolesterol, Trigliserid, Hesaplanmış LDL-kolesterol ve HDL dışı kolesterol için Ölçüm Belirsizliği

Şeniz KORKMAZ..... 19

Palindromik Romatizma Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri: Seropozitif ve Seronegatif Hastalar Arasında Fark Var mı?

Neslihan GÖKÇEN, Ayten YAZICI, Ayşe ÇEFLE..... 25

Low Anterior Rezeksiyon Yapılan Hastalarda Hayat Kalitesi

Ercüment GÜRLÜLER, Murat ŞEN, İlker YALÇIN, Oğuz KIZILASLAN, Özgen IŞIK, Tuncay YILMAZLAR..... 31

Metastatik Endometrioid Endometrial Karsinom Hastalarında Tedavi Seçeneklerinin Sağkalım Üzerine Etkisi

Birol OCAK, Ahmet Bilgehan ŞAHİN, Candan DEMİRÖZ ABAKAY, Seda SALI, Bahar DAKIKI, Gizem İŞLEK, Burcu CANER, Kemal ÖZERKAN, Adem DELİGÖNÜL, Erdem ÇUBUKÇU, Türkkkan EVRENSEL..... 37

Patolojik Humerus Kırığı olan Erişkin Hastaların Tedavisi: Tek Merkez Deneyimi, Retrospektif Çalışma

Ali Erkan YENİGÜL, Yücel BİLGİN, Arif ÇAKAR, Muhammet Sadık BİLGİN..... 43

Lumbosakral Lipomların Cerrahi Tedavisi- Klinik Deneyimimiz

Duygu BAYKAL, Ali İmran ÖZMARASALI, Mevlüt Özgür TAŞKAPILIOĞLU..... 49

Karpal Tünel Cerrahisinde Mini İnsizyonun Sınırlı İnsizyondan Üstün Olduğuna Dair Herhangi Bir Kanıt Var mı?

Aziz ÇATALTEPE, Oğuzhan ÇİMEN..... 53

Kurkuminin Ishikawa Hücre Hattında Canlılık ve Apoptoz Üzerindeki Etkileri

Hatice Kübra BAŞALOĞLU, Çiğdem YENİSEY, Mehmet TURGUT, Emel Öykü ÇETİN UYANIKGİL, Yiğit UYANIKGİL..... 59

| | |
|---|----|
| Sfingolipidoz Tanısı ile İzlediğimiz Olguların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi Tuğba AKBAY KOÇAK, Şahin ERDÖL | 65 |
| Aloe Vera'nın Rinitis Medikamentoza'da Nazal Mukoza Üzerine Etkisi: Deneysel Çalışma Fuat BULUT, Alev CUMBUL, Aylin TÜRKSEVER | 71 |
| Farklı Likefaksiyon Sıcaklıklarının Semen Ozmolalitesi ve Sperm Canlılığı Üzerine Etkileri Duru ARAS TOSUN, Elmas Yaren SUIÇMEZ, Derya GÖKMEN, İskender Sinan ÖZKAVUKÇU | 77 |
| Sistemik Skleroz İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığında Tedavi Yanıtını İzlemede Bilgisayarlı Tomografiye Dayalı Yeni Parametreler Duygu TEMİZ KARADAĞ, Özgür ÇAKIR, Fatma TUNCER KURU, Ayten YAZICI, Ayşe ÇEFLE | 83 |
| Bilgisayarlı Tomografi Eşliğinde Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsilerinde Pnömotoraks Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi Erdi TANGOBAY, Erdem BİRGİ, Önder ERASLAN, Onur ERGUN, Hasanali DURMAZ, Azad HEKİMOĞLU, Tuğba TAŞKIN TÜRKMENOĞLU, Baki HEKİMOĞLU | 91 |

OLGU BİLDİRİMİ

| | |
|---|-----|
| Hiperkalseminin Nadir Bir Nedeni: Akut Adrenal Yetmezlik Nida UYAR, Burcu DİKEÇ GÖKÇE, Mehmet Ali EREN, Tevfik SABUNCU | 99 |
| İntraoperatif Dönemde Lateral Pozisyonda Çift Lümenli Tüp Entübasyonu Nezir YILMAZ | 103 |
| Adrenal Myelolipom: Adrenal Bezin Nadir Bir Tümörü Nur TUNÇ KARABEKİROĞLU, Selma ERDOĞAN DÜZCÜ, Adnan GÜCÜK | 107 |
| Gebelik ve Kronik Miyeloid Lösemi Hicran YILDIZ, Yasemin KARACAN, Rıdvan ALI | 111 |
| Kasık Ağrısı ile Prezente Olan Kadın Sporcuda Görülen Multiple Stres Kırığı: Olgu Sunumu Yağmur Çağla REİS, Barış NACIR | 117 |

DERLEME

| | |
|--|-----|
| Erkek İnfertilitesinde Güncel Semen Biyobelirteçleri Hatice Nur ŞEFLEK, Fatma Zehra ERBAYRAM, Esmâ MENEVŞE | 121 |
|--|-----|

Kapak Fotoğrafı: Hatice Kübra Başaloğlu ve ark. "Kurkuminin Ishikawa Hücre Hattında Canlılık ve Apoptoz Üzerindeki Etkileri" başlıklı makalesinden alınmıştır

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Meme Kanseri Hastalarında Tiroid Kanseri Açısından Risk Artışı Var mıdır? Retrospektif Tek Merkez Deneyimi

Ercüment GÜRLÜLER¹, Halil TÜRKAN², Özgen IŞIK¹, Mehmet Türkay KIRDAK¹, Mustafa Şehsuvar GÖKGÖZ¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.

² Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Birimi, Şanlıurfa.

ÖZET

Meme kanseri (MK) ve Tiroid Papiller Kanseri (TPK), kadınlarda en sık görülen iki kanser türü olarak bilinmektedir. MK tanısı olan hastalarda TPK gelişiminin ise normal popülasyona göre artış gösterdiği bilinmektedir. Ancak bu konudaki risk artışının değerlendirilmesi konusundaki çalışmalar sınırlıdır. Mevcut çalışma kapsamında, MK tanısı almış hastalarda TPK gelişiminin risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 2006 ve 2018 yılları arasında TPK nedeniyle opere edilmiş hastaların verisi endokrin cerrahi veri tabanından retrospektif olarak derlendi. Öncesinde MK tanısı olan ve TPK nedeniyle tiroidektomi uygulanmış 23 hasta çalışma grubuna dahil edildi. Aynı sayıda, başka malignite öyküsü olmayan ve TPK nedeniyle opere olmuş hasta kontrol grubunu oluşturdu. İki grup aile öyküsü, demografik veriler, laboratuvar değerleri, cerrahi özellikler ve hastalık evresi yönünden karşılaştırıldı. Ortalama yaşı 55,35±9,2 olan 46 kadın hasta dahil edildi. MK sonrası TPK tanısı için geçen median süre 27 (0-275) aydı. İki grup arasında yaş, vücut kitle indeksi, menstruel durum, hipertiroidi varlığı, otoantikör pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, aile öyküsü pozitifliği MK+TPK grubunda, TPK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (p=0,0023). Her iki grup arasında risk artışı açısından demografik veriler, laboratuvar değerleri, cerrahi özellikler ve hastalık evresi açısından anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Bununla birlikte özellikle aile öyküsünde MK ve over kanseri OK olan hastaların TPK gelişimi açısından yakın takip edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri. Tiroid kanseri. Aile hikayesi.

Is There an Increased Risk for Thyroid Cancer in Breast Cancer Patients? Retrospective Single Center Experience

ABSTRACT

Breast cancer (BC) and Thyroid Papillary Cancer (TPC) are known to be the two most common types of cancer in women. It is known that the development of TPC in patients with BC is increased compared to the normal population. However, studies on the evaluation of increased risk in this regard are limited. Within the scope of the current study, it was aimed to evaluate the risk factors of TPC development in patients diagnosed with BC. The data of patients who were operated for TPC between 2006 and 2018 were retrospectively compiled from the endocrine surgery database. Twenty-three patients with a previous diagnosis of BC and undergoing thyroidectomy for TPC were included in the study group. The same number of patients who had no history of other malignancies and who had undergone surgery for TPC constituted the control group. The two groups were compared in terms of family history, demographic data, laboratory values, surgical characteristics and disease stage. The mean age of the 46 patients evaluated in the study was 55.35±9.2. The median time to diagnosis of TPC after BC was 27 (0-275) months. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age, body mass index, and menstrual status, presence of hyperthyroidism and positivity of autoantibodies. Family history positivity was statistically significantly different in the MC+TPC group compared to the TPC group (p=0.0023). It was observed that there was no significant difference between the two groups in terms of demographic data, laboratory values, surgical characteristics and disease stage in terms of increased risk. However, especially patients with a family history of BC and ovarian cancer should be followed closely for the development of TPC.

Key Words: Breast cancer. Thyroid cancer. Family history.

Geliş Tarihi: 08.Kasım.2021

Kabul Tarihi: 27.Aralık.2021

Dr. Ercüment GÜRLÜLER
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.
Tel.: 0 224 295 20 30
E-posta: gurluler@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri

Ercüment GÜRLÜLER: 0000-0002-6008-5494
Halil TÜRKAN: 0000-0003-2315-0311
Özgen IŞIK: 0000-0002-9541-5035
Mehmet Türkay KIRDAK: 0000-0002-0710-0923
Mustafa Şehsuvar GÖKGÖZ: 0000-0000-0000-0000

Meme kanseri (MK) kadınlarda en çok görülen kanserdir¹. MK tedavisi sonrası kadınlar ikincil bir kanser açısından risk grubundadır. Tiroid Papiller Kanseri (TPK), meme kanseri tedavisi gören hastalarda ikincil kanser olarak sık görülen kanser türlerindedir². TPK sıklığı son yıllarda, özellikle kadın nüfus üzerinde oldukça artmaktadır. TPK'dan kurtulanlardan için sonraki ikincil primer kanser riski, meme kanseri olmaktadır. Son yıllardaki çalışmalar, meme kanseri ile tiroid kanseri arasında çift yönlü ve potansiyel bir ilişki olduğuna dahil kanıtlar mevcuttur³. Bu kapsamda, tiroid ve meme bezlerinin

her ikisi de hipotalamik-hipofiz eksenini tarafından düzenlenir. Klinik deneyime göre, hastalara tesadüfen beklenenden daha sık eş zamanlı olarak meme ve tiroid kanseri tanısı konduğu gözlemlendi. Bununla birlikte, etki mekanizmaları net olarak bilinmemektedir. Literatürde birkaç çalışmada, bu maligniteler arasında olası bir ilişki olduğunu düşündürülen çalışmalar da mevcuttur⁴. Bu nedenle, bu iki tümör gelişiminde ortak etyolojik faktörler olduğu da düşünülmektedir³⁻⁴.

Tiroid ve meme kanseri arasındaki bu metakron ilişki, hastalığın yönetimi, tedavisi ve takibinde önemlidir. MK öyküsü kadınlarda daha sık görülen papiller tiroid kanserinden daha sık agresif foliküler tiroid kanseri saptanır. MK olan kadınlarda gelecekteki TPK'ya yakalanma şansı genel popülasyona göre 2 kat daha fazladır⁵.

Mevcut çalışma kapsamında, tek merkez tarafından takip edilen meme kanseri tanısı almış hastalarda takiplerinde TPK gelişen ve ameliyat edilen hastaların, kontrol grubuna göre risk faktörleri açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada 2006 -2018 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde takip edilen 23 TPK tanısı almış hasta ile 23 MK nedeniyle tedavi edilmiş ve sekonder olarak tiroid papiller karsinomu gelişen ve tiroidektomi uygulanmış hasta değerlendirildi. İki hasta grubunun demografik verileri, laboratuvar değerleri, cerrahi özellikleri ve prognozları retrospektif olarak araştırıldı. Hastalara ait özellikler Bağımsız T testi, Ki-kare ve Tek yönlü varyant analizi (One-way ANOVA) kullanılarak belirlendi. Tüm ameliyatlarda endokrin cerrahisi konusunda deneyimli iki cerrah tarafından yapıldı. Tüm operasyonlar standart 4-6 cm'lik Kocher-Collar insizyonu ile gerçekleştirildi. Çalışma grubundaki hastalara total tiroidektomi sırasında paratiroid bezindeki iskemi veya tiroid bezi ile paratiroidin çıkarılması nedeniyle sternokleidomastoid kasına paratiroid implantasyonu yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (minimum: maksimum) veya ortalama (minimum: maksimum) olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler ilgili değerler yüzde frekans olarak sunuldu. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal-Wallis veya varyans analizi (ANOVA) testi kullanılarak yapıldı. İki gruplu karşılaştırmalar, bağımsız örnekler t-testi veya Mann-Whitney testi kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılması Fisher-Freeman-Halton testi, Pearson Ki-kare testi veya Fisher Exact testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics, sürüm 21.0 (IBM Co.,

Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı ve p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Toplamda değerlendirilen 46 hastanın ortalama yaşı 55,35±9,2 olarak belirlendi. Tüm hastalar kadındı. MK sonrası TPK tanısı için geçen median süre 27 (0-275) aydı. Toplamda 13 hasta (%28,26) MK nedeniyle radyoterapi almıştı. Sadece TPK tanısı almış hastaların ortalama BMI'si 30.73±2.3, MK sonrası TPK tanısı alan 23 hastanın ortalama BMI'si ise 30,30±6,3 idi. Sadece TPK tanısı alan hastaların 4'ü (%17,4) MK sonrası TPK tanısı alan hastaların ise 2'si (%8,7) premenopozaldı. İki grup arasında yaş, vücut kitle indeksi, ameliyat öncesi CA seviyesi, tümör çapı, tümör evresi özellikleri bakımından fark bulunmadı (Tablo I, p>0,05). Ayrıca, hipertiroidi, hashimoto, hipotiroidi ve hipokalsemi varlığı iki grup arasında istatistiksel olarak bir farklılık göstermedi (Tablo II, p>0,05). MK+TPK grubunda 1 (%4,4) hastada pozitif lenf nodu izlenirken TPK grubunda 3 (%13,0) hastada mevcuttu (p>0,05). İki grup postoperatif hipokalsemi gelişimi yönünden benzerdi. Multifokal papiller kanser (%26,3 vs %20) ve foliküler varyant (%21,1 vs %10) sıklığı MK+TPK grubunda sık olsa da istatistiksel anlamlı değildi. Bununla birlikte MK+TPK grubunda hastanın (%39,1) ailesinde kanser öyküsü vardı. Bu hastaların 3'ünde (%13,0) birinci derecede yakınlarında meme kanseri, 4'ünde (%17,4) ikinci derece yakınlarında meme kanseri, 2'sinde (%8,8) birinci derece yakınlarında over kanseri öyküsü belirlendi. Aile öyküsü pozitifliği MK+TPK grubunda, TPK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (p= 0,0023).

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri.

| Özellikler | TPK (n= 23) | MK+TPK (n=23) | P |
|---------------|--------------------|--------------------|---------------|
| Yaş | 56.34± 4.6 (41:76) | 55.67±5.7 (40:77) | 0,261 |
| BMI | 30.73±2.3 (17:38) | 30.30± 6.3 (18:37) | 0,103 |
| CA | 8.3±7.2 (7.0:9.1) | 8.1± 2.4 (7.2:9.0) | 0,072 |
| Tümör Çapı | 13.77± 8.3 (3:27) | 13.34± 6.7 (1:40) | 0,161 |
| Tümör Evresi | | | 0,066 |
| I | 20 (%86.8) | 17 (%73.8) | |
| II | 1 (%4.4) | 3 (%13.0) | |
| III | 2 (%8.8) | 2 (%8.8) | |
| IV | - | 1 (%4.4) | |
| Aile Hikayesi | | | 0,0023 |
| Var | - (%0) | 9 (%39.1) | |
| Yok | 23 (%100) | 14 (%60.9) | |

Meme Kanseri Hastalarında Tiroid Kanseri

Tablo II. Hastaların endokrinolojik özellikleri.

| Özellikler | TPK (n= 23) | MK+TPK (n=23) | P |
|-------------|-------------|---------------|-------|
| Hipetrioidi | 5 (%21.7) | 5 (%21.7) | 0,062 |
| Hashimato | 6 (%26.1) | 4 (%17.4) | 0,102 |
| Hipotroidi | 6 (%26.1) | 7 (%30.4) | 0,212 |
| Hipokalsemi | 8 (%34.8) | 11 (47.8) | 0,058 |

Tartışma ve Sonuç

TPK ve MK, kadınlarda en sık görülen malignitelerdendir. Mevcut literatür bilgileri bu iki kanser türünün beklenenden daha sık görüldüğünü gösterse de aralarındaki ilişkinin halen tartışmalı olduğu bilinmektedir⁶. Hem TPK hem de meme kanserinden sonra artan insidans ve mükemmel prognoz, sonraki primer malignitelerin gelişimi ile ilgili endişelere yol açmıştır. Primer bir tümörden sonra ikinci bir primer tümör riskinin ne kadar arttığının yanı sıra klinik, patolojik ve tedavi özelliklerindeki farklılıkların nasıl etkilediğini belirlemek hem takip planı hem de tedavi açısından çok önemlidir. TPK öyküsü olan hastalarda artmış meme kanseri ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalarda, bazı ortak etyolojik faktörlerin rol oynayabileceği belirtilmektedir. Bunların başında radyoaktif iyot tedavisi (RAI) gelmektedir. Ancak RAI tedavisi almayan gruplardaki etyolojik faktör ve her iki kanser arasındaki ilişki tartışılmaya devam etmektedir⁴⁻⁶. Günümüzde meme kanseri tedavisinde meme koruyucu cerrahi yöntemlerin ön planda değerlendirilmesi ve postoperatif radyoterapinin (RT), tiroid kanseri riskini arttırabileceği belirtilmiştir. RT almayan meme kanseri grubundaki durum da halen tartışmalıdır⁴. Çalışmamız kapsamında MK öyküsü olan TPK hastalarının, MK öyküsü olmayan gruba göre demografik veriler, laboratuvar değerleri, cerrahi özellikler ve hastalık evresi yönünden anlamlı bir risk artışı olmadığı görülmüştür.

MK takiben metakron tiroid tümörleri, meme kanseri öyküsü olmayan tiroid kanseri olmayan kadınların kontrol popülasyonundan daha küçük ama daha agresiftir. Metakron TPK ilk meme tümörü HER2-pozitif olduğunda daha yaygındır. MK teşhisi konan kadınların birinci derece akrabalarında tiroid kanserine yakalanma riskinin arttığı bulunmuştur, bu da genetik faktörlere bağlanmıştır⁷.

Adjuvan tedavideki gelişmeler, daha iyi tarama ve sürveyans ile birleştiğinde, erken evre meme kanseri oranının daha yüksek olması ve MK'dan kurtulanların artması ile sonuçlanmıştır. Erken evre meme kanseri tipik olarak meme koruyucu cerrahi ve postoperatif radyasyon tedavisi (RT) ile yönetilir. Tedaviyi takiben, meme kanserinden kurtulanların, genel popülasyona kıyasla meme dışı ikinci primer kanser geliştirme riski %10-50 daha fazladır⁸ Bu ikinci kanserlerin bazıları sporadik olabilirken, diğerleri

iyatrojenik olabilir. Son 60 yılda radyasyon tekniklerindeki gelişmelere rağmen, bitişik normal dokulara toplam radyasyon maruziyetinin en aza indirilmesi, radyasyon saçılması ve ardından kanser riski hala mevcuttur. Bu nedenle kanserden kurtulanlar arasında, RT gibi tedavilerin uzun vadeli etkileri özellikle önemlidir.⁹

1994 yılında Goldgar ve meslektaşları, kanser öyküsü olan probandların birinci derece akrabalarında kanser riskini inceleyen çalışmalarını yayınladılar. MK'lı probandların birinci derece akrabalarında aşırı tiroid kanseri oranları görülmüştür¹⁰. Bu gözlem, meme ve tiroid kanseri kümelerinde olası bir germ hattı mutasyonunun rol oynayabileceğini öne sürdü. Cowden sendromu (CS) şu anda aynı bireyde hem meme hem de diferansiye TPK geliştirme riskini arttırdığı bilinen tek tümör sendromudur¹¹. CS'nin en yaygın nedeni, tümör baskılayıcı gen PTEN'deki bir germ hattı mutasyonudur⁷.

Çalışmamızda ise gen mutasyon taramaları yapılmamış olmakla birlikte, MK tanısı almış ve ailesinde OK ve MK öyküsü olan hastaların, TPK gelişimi artışından anlamlı bir risk artışı olduğu belirlenmiştir. Buna göre, aile hikayesi olan MK hastalarının TPK gelişimi açısından yakın takip ve rutin taramalar ile değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Kaynakça

1. Bolf EL, Sprague BL, Carr FE. A linkage between thyroid and breast cancer: A common etiology? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(4):643-649.
2. An JH, Hwangbo Y, Ahn HY, et al. A Possible Association between Thyroid Cancer and Breast Cancer. *Thyroid.* 2015;25(12):1330-1338.
3. Subramanian S, Goldstein DP, Parlea L, Thabane L, Ezzat S, Ibrahim-Zada I, Straus S, Brierley JD, Tsang RW, Gafni A, Rotstein L, Sawka AM. Second primary malignancy risk in thyroid cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2007;17(12):S134-S135.
4. Dong L, Lu J, Zhao B, Wang W, Zhao Y. Review of the possible association between thyroid and breast carcinoma. *World journal of surgical oncology* 2018;16:130.
5. Justyna W. 乳鼠心肌提取 {HHS} {Public} {Access}. *Physiol Behav.* 2017;176(5):139-148.
6. Evans HS, Lewis CM, Robinson D, Bell CM, Moller H, Hodgson SV. Incidence of multiple primary cancers in a cohort of women diagnosed with breast cancer in Southeast England. *Br J Cancer.* 2001;84:435-40.
7. Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z, et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nature Genetics* 1997;16:64-7
8. Nielsen S.M , White MG. , Hong S. Et al. The Breast-Thyroid Cancer Link: A Systematic Review and Meta- Analysis , *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(2): 231-238.
9. Rubino C, de Vathaire F, Diallo I, Shamsaldin A, Le MG. Increased risk of second cancers following breast cancer: role of the initial treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2000; 61:183-95.

10. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:1600-8.
11. Ngeow J, Stanuch K, Mester JL, Barnholtz-Sloan JS, Eng C. Second malignant neoplasms in patients with Cowden syndrome with underlying germline PTEN mutations. *J Clin Oncol.* 2014;32:1818-24.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Psöriatik Artrit Alt Tiplerinde Metabolik Sendrom Sıklığı ve Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Mürşide Esra DÖLARSLAN¹, Hüseyin Ediz DALKILIÇ², Saim SAĞ³,
Nazmiye Sümeyye GÜLLÜLÜ⁴

¹ Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Mersin.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa.

³ Acıbadem Bursa Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Bursa.

⁴ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Psöriatik Artrit (PsA), aksiyel ve periferik eklemleri tutabilen kronik inflamatuvar hastalıktır. PsA'daki kronik inflamasyonun ateroskleroz ve periferik insülin direncine yol açtığı öne sürülmektedir. Bu çalışmanın amacı, PsA eklem tutulum tiplerine göre subklinik aterosklerozun göstergesi olan karotis intima media kalınlığı (KİMK) ile metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. 74 PsA, 38 Romatoid Artrit (RA) ve 53 sağlıklı kişi çalışmaya dahil edildi. PsA'lı hastalar RA benzeri periferik eklem tutulumu ve spondiloartrit benzeri eklem tutulumu olmak üzere iki tipe ayrıldı. Hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, laboratuvar verileri, tedavide kullanılan ilaçlar kayıt edildi. Hastaların bel çevresi ve kan basıncı ölçümleri yapıldı. Ultrasonografi ile KİMK'na bakıldı. RA hastaları PsA hastalarına göre ve her iki hasta grubu sağlıklı kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek KİMK seviyelerine sahipti. ($p<0,001$). Metabolik sendrom sıklığı PsA'lı hastalarda RA'lı hastalardan daha yüksek idi ($p=0,036$). PsA subgrupları arasında KİMK, metabolik sendrom varlığı ve Framingham risk skoru açısından farklılık saptanmadı. KİMK'nın yaş, sedimentasyon, C-reaktif protein, açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, ürik asit düzeyleri, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, sigara tüketimi ve Framingham risk skoru ile pozitif korelasyonu mevcuttu. Çoklu lineer regresyon analizinde yaş ve Framingham risk skoru KİMK'nda belirleyici olarak saptandı. PsA'lı hastalarda kardiyovasküler risklerin ve metabolik sendromun daha sık görüldüğü, fakat PsA alt gruplarında ateroskleroz açısından bir fark olmadığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz. Karotis intima media kalınlığı. Metabolik sendrom. Psöriatik artrit.

Metabolic Syndrome Frequency and Cardiovascular Risk Factors Assessment in Subtypes of Psoriatic Arthritis

ABSTRACT

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease that can involve axial and peripheral joints. It is known that chronic inflammation in PsA plays a role in atherogenesis and peripheral insulin resistance. The aim of this study is to determine the relationship between carotid intima-media thickness (CIMT), which is an indicator of subclinical atherosclerosis, and metabolic syndrome components in patients with PsA according to joint involvement types. In our study, we included 74 PsA, 38 rheumatoid arthritis (RA) patients and 53 healthy people. Patients with PsA was divided into two types as peripheral and axial joint involvement. Age, gender, laboratory values, drugs were obtained from hospital files and waist circle, blood pressure, CIMT were measured in all subject. RA patients had significantly higher CIMT levels than PsA patients and both patient groups compared to the healthy control group. ($p<0,001$). The frequency of metabolic syndrome was higher in patients with PsA than in patients with RA ($p=0,036$). No difference was found between PsA subtypes in terms of CIMT, presence of metabolic syndrome and Framingham risk score. There was a positive correlation of CIMT with age, sedimentation, CRP, fasting blood glucose, total cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride, uric acid levels, body mass index, systolic/diastolic blood pressure, smoking consumption and Framingham risk score. Multiple linear regression analysis revealed that age and Framingham risk score were the independent predictors of CIMT. In our study, cardiovascular risks and metabolic syndrome were showed often in PsA patients, but there was no difference in subtypes of PsA for atherosclerosis.

Key Words: Atherosclerosis. Carotid intima media thickness. Metabolic syndrome. Psoriatic arthritis.

Geliş Tarihi: 16.Kasım.2021

Kabul Tarihi: 31.Aralık.2021

Dr. Mürşide Esra DÖLARSLAN
Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nefroloji Kliniği 33240
Toroslar, Mersin
Tel: 0505 321 36 32
E-posta: esradolarслан@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Mürşide Esra DÖLARSLAN: 0000-0002-8669-4212
Hüseyin Ediz DALKILIÇ: 0000-0001-8645-2670
Saim SAĞ: 0000-0001-8404-8252
Nazmiye Sümeyye GÜLLÜLÜ: 0000-0003-2831-002X

Psöriatik Artrit (PsA), genellikle romatoid faktörün (RF) negatif olduğu, cilt ve eklem tutulumu yapan kronik inflamatuvar bir hastalıktır¹. Periferik ve aksiyel eklemleri tutabilmektedir. Farklı eklem tutulum şekilleri olduğu için PsA'nın ayırıcı tanısına birçok inflamatuvar artrit girmektedir. PsA'da kronik inflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin aterogenez ve periferik insülin direncine, dolayısı ile hipertansiyon ve Tip 2 diyabetes mellitus (DM) gelişimine neden olduğu öne sürülmektedir². Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Yetişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel= NCEP) III'e göre bel çevresi, trigliserid düzeyi, HDL-kolesterol düzeyi, kan basıncı ve kan şekeri düzeyine göre beş kriterden üç ve üzerinin olması metabolik sendrom olarak değerlendirilir (Tablo I)³. Metabolik sendromun ortaya çıkmadan önceki dönemlerde endotel disfonksiyonunun geliştiği gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonunun tayini ve subklinik aterosklerozun gösterilmesi amacıyla noninvaziv, ucuz, güvenilir ve tekrarlanabilir olan yüksek rezolüsyonlu B-mod ultrasonografi ile karotis arterlerin intima-media kalınlığının (KİMK) ölçülmesi giderek artan oranlarda kullanılmaktadır^{4,5}.

Tablo I. 2001- NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

| Risk Faktörü | Değerler |
|-------------------------|---|
| Abdominal Obezite | |
| Erkek | >102 cm |
| Kadın | >88 cm |
| Trigliserid Düzeyi | ≥150 mg/dl (≥1,69 mmol/l) |
| Düşük HDL Düzeyleri | |
| Erkek | <40 mg/dl (<1,04 mmol/l) |
| Kadın | <50 mg/dl (<1,29 mmol/l) |
| Artmış Kan Basıncı | Sistolik ≥130 mmHg veya diyastolik ≥85 mmHg |
| Artmış Açlık Kan Şekeri | ≥110 mg/dl (6,1 mmol/l) |

PsA'lı hastalarda subklinik aterosklerozun göstergesi olan KİMK'nda artış, kardiyovasküler hastalık olmasa bile endotel fonksiyon bozukluğu olarak daha sık görülmektedir. Bu nedenle bu hasta gruplarında metabolik parametreler açısından daha dikkatli olunmalı ve her kontrolde yeniden gözden geçirilmelidir. Çalışmamızda PsA hastalarında subtiplerine göre metabolik sendrom komponentleri ile KİMK arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışmamıza 18 yaş üstü

Psöriatik Artrit Sınıflaması (Classification of Psoriatic Arthritis= CASPAR) kriterlerine göre PsA tanısı alan 74 hasta (53 kadın, 21 erkek) ile Amerika Romatoloji Cemiyeti ve Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği (American College of Rheumatology - European League Against Rheumatism= ACR-EULAR) kriterlerine göre RA tanısı alan 38 hasta (30 kadın, 8 erkek) ve bilinen romatolojik hastalığı olmayan 53 kişi (36 erkek, 17 kadın) dahil edildi. Beş farklı eklem tutulumu görülebilen PsA hastaları, eklem tutulum tipine göre periferik ve aksiyel olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmaya 18 yaş altı olan, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, gebeliği, malignitesi ya da enfeksiyon tablosu olan hastalar dahil edilmedi. Hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, eklem tutulum paternleri, laboratuvar verileri ve kullandığı ilaçlar kayıt edildi. Laboratuvar verileri olarak açlık kan şekeri, trigliserid (TG), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), total kolesterol, ürik asit, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP)'e bakıldı. Vizit sırasında boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve KİMK ölçümleri alındı. Hastaların KİMK ölçümleri deneyimli tek bir kardiyoloji uzmanı tarafından yapıldı. Hastalar sırtüstü pozisyonda yatırılıp, başları ekstansiyona getirilerek, sağ ve sol karotis arterler görüntüledi. Ölçümlerde Vivid 7 (General Electric, Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı ve 12 MHz lineer prob kullanıldı. İntima-lümen ara yüzeyi ile media-adventisya ara yüzeyleri arasında görülen iki ekojenik çizgi arasındaki ölçüm KİMK olarak ifade edildi. Bilateral kommon karotis arter düzeyinden her birinden üçer ölçüm olmak üzere her hasta için toplam altı ölçüm yapılarak ortalaması alındı ve o hastaya ait KİMK ortalaması olarak belirlendi. Aterom plağı görülen yerden ölçüm yapılmadı. İstatistiksel analizler için SPSS versiyon 21.0 analiz paket programı kullanıldı. İki'den fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi uygulandı. Anlamlı farklılıklar bulunması durumunda grupların ikili olarak karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Betimleyici değişkenler olarak sürekli değişkenler için median (minimum-maksimum), kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) değeri verildi. Korelasyon tespitinde Spearman'ın korelasyon testi kullanıldı. KİMK bağımsız değişkenleri araştırılırken ise lineer regresyon analizine bakıldı. Anlamlılık düzeyi olarak alfa=0.05 belirlendi. p<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Araştırma verileri toplanmadan önce Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30 Eylül 2014 tarihli ve 2014-18/11 sayılı etik kurul izni alındı. Araştırmaya katılan hastalara araştırmanın amacı açıklanarak yazılı onamları istendi.

Bulgular

Çalışmamıza 74 PsA ve kontrol grubu olarak 38 RA hastası ve 53 sağlıklı kişi dahil edildi. Yaşları PsA grubunda 48,5 (23-65) yıl, RA grubunda 53,5 (23-71) yıl ve sağlıklı kontrol grubunda 36 (18-55) yıl idi. RA grubunun yaş ortalaması PsA'lı hastalardan, her iki hasta grubunun da yaş ortalaması sağlıklı kontrol grubundan yüksek idi (sırayla $p=0,011$, $p<0,001$, $p<0,001$). PsA grubunun VKİ ortalaması $30,4\pm 5,6$ kg/m^2 , RA grubunun VKİ ortalaması $27,5\pm 4,9$ kg/m^2 ve sağlıklı kontrol grubunun VKİ ortalaması $25,1\pm 3,7$ kg/m^2 idi. PsA'lı ve RA'lı hastaların VKİ istatistiksel açıdan farklı değilken, sağlıklı gruptan daha yüksek idi ($p<0,001$). 51 PsA hastasında (%68,9) periferik eklem tutulumu mevcut iken, 23'ünde (%31,1) aksiyal tutulum görüldü. PsA'lı hastaların %64,9'u (48 kişi) en az bir hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) tedavisi alırken, %32,4'ü (24 kişi) biyolojik ajan alıyordu. RA'lı hastaların %84,2'si (32 kişi) en az bir DMARD tedavisi alırken, %21,1'i (8 kişi) biyolojik ajan alıyordu. Her iki hasta grubu arasında hidrosiklorokin hariç, DMARD tedavisi ve biyolojik ajan kullanımı açısından fark saptanmadı. Hidrosiklorokin kullanımı RA'lı hastalarda daha yüksekti ($p<0,001$). PsA'lı hastaların 26'sı (%35,1) steroid, 44'ü (%59,5) nonsteroid antiinflatuvar ilaç (NSAİİ) kullanırken; RA'lı hastaların ise 27'si (%71,1) steroid, 24'ü (%63,2) NSAİİ kullanıyordu. RA'lı hastalarda steroid kullanımı daha fazla görülürken ($p<0,001$), her iki hasta grubunda NSAİİ kullanımı açısından fark yoktu. PsA'lı 32 hastada (%43,2) hipertansiyon saptanırken, bunların 23'ü (%31,1) tedavi almakta idi. RA'lı 15 hastada (%39,5) hipertansiyon saptanırken, sekizi (%21,1) antihipertansif tedavi alıyordu. PsA ve RA hasta grupları arasında hipertansiyon varlığı açısından fark saptanmadı ($p=0,703$). PsA'lı 16 hastanın (%21,6) diyabeti mevcut iken, hepsi (%21,6) de tedavi altında idi. RA'lı bir diyabetik hasta (%2,6) tedavisiz takipte idi. PsA'lı dokuz hastada (%12,2) hiperlipidemi nedeniyle ilaç kullanımı mevcut iken, beş hastada (%6,8) asetilsalisilik asit kullanımı vardı. (Tablo II)

Çalışma kohortunda RA'lı hastaların ESH düzeyi PsA'lı hastalardan, her iki hasta grubundaki de sağlıklı kontrol grubundan yüksek idi (sırayla $p=0,038$, $p<0,001$) ve CRP seviyeleri PsA ve RA hasta gruplarında benzer iken ($p=0,55$), sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$).

Hastaların açlık glukoz düzeyleri, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve ürik asit düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı. Trigliserid (TG) düzeyleri PsA ve RA hastalarında benzer iken ($p=0,667$), PsA ve RA hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı (sırayla $p=0,01$, $p=0,049$). (Tablo III)

Tablo II. Hasta ve kontrol gruplarının özellikleri

| Parametre | PsA (N=74) | RA (N=38) | Kontrol (N=53) |
|----------------------------------|------------------|------------------|-------------------|
| Yaş (yıl) | 48,5 (23-65) | 53,5 (23-71) | 36 (18-55) |
| Cinsiyet | | | |
| Kadın, n (%) | 53 (%71,6) | 30 (%78,9) | 36 (%67,9) |
| Erkek, n (%) | 21 (%28,4) | 8 (%21,1) | 17 (%32,1) |
| Vücut Ağırlığı, kg | 78,5 (53-121) | 72,5 (44-103) | 68 (51-120) |
| VKİ, (kg/m ²) | 29,4 (20,7-45,5) | 27,4 (17,2-36,7) | 25,03 (19,1-40,1) |
| Eklem Tutulumu, n (%) | | | |
| Periferik | 51 (%68,9) | 38 (%100) | |
| Aksiyal | 23 (%31,1) | | |
| ksDMARD kullanımı, n (%) | | | |
| -Metotreksat | 42 (%56,8) | 23 (%60,5) | |
| -Leflunomid | 11 (%14,9) | 10 (%26,3) | |
| -Sülfasalazin | 13 (%17,6) | 9 (%23,7) | |
| -Hidroksiklorokin | 4 (%15,4) | 20 (%52,6) | |
| Biyolojik Ajan kullanımı, n (%) | | | |
| -Adalimumab | 9 (%12,2) | - | |
| -Etanercept | 7 (%9,5) | 2 (%5,3) | |
| -Infliximab | 5 (%6,8) | 1 (%2,6) | |
| -Golimumab | 2 (%2,7) | 1 (%2,6) | |
| -Tocilizumab | - | 3 (%7,9) | |
| -Ustekinumab | 1 (%1,4) | - | |
| -Abatacept | - | 1 (%2,6) | |
| Steroid kullanımı, n (%) | 26 (%35,1) | 27 (%71,1) | |
| NSAİİ kullanımı, n (%) | 44 (%59,5) | 24 (%63,2) | |
| Hipertansiyon, n (%) | 32 (%43,2) | 15 (%39,5) | |
| Antihipertansif kullanımı, n (%) | 23 (%31,1) | 8 (%21,1) | |
| Diyabetes Mellitus, n (%) | 16 (%21,6) | 1 (%2,6) | |
| Antidiyabetik kullanımı, n (%) | | | |
| -oral antidiyabetik | 13 (%17,6) | | |
| -insülin | 3 (%4,1) | | |
| Hiperlipidemi, n (%) | 9 (%12,2) | | |
| Antilipidemik kullanımı, n (%) | | | |
| -statin | 6 (%8,1) | | |
| -fenofibrat | 3 (%4,1) | | |
| Asetilsalisilik asit, n (%) | 5 (%6,8) | | |
| Alışkanlıklar, n (%) | | | |
| -Sigara | 31 (%41,9) | 16 (%42,1) | 7 (%13,2) |
| Alkol | 15 (%20,3) | 6 (%15,8) | 6 (%11,3) |

PsA: Psöriatik Artrit, RA: Romatoid Artrit, VKİ: Vücut kitle indeksi, ksDMARD: Konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç, NSAİİ: Non-steroid antiinflatuvar ilaç. Değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.

Tablo III. Laboratuvar Parametreleri, Kan Basıncı Ölçümleri ve Ultrasonografi Bulgularının Karşılaştırılması.

| Parametre | PsA (N=74) | RA (N=38) | Kontrol (N=53) | p |
|----------------------------------|----------------|--------------------|------------------|----------------------------------|
| Sedimentasyon (mm/sa) | 18,5 (2-81) | 25 (2-70) | 11 (2-23) | 0,038* <0,001** <0,001*** |
| CRP (mg/dl) | 0,5 (0,1-9,1) | 0,4 (0,3-6,5) | 0,4 (0,3-2) | 0,55 <0,001** 0,001*** |
| Açlık glukozu (mg/dl) | 91 (64-348) | 86 (60-244) | 87 (50-104) | 0,07 |
| Total kolesterol (mg/dl) | 205 (139-281) | 203,5 (123-375) | 187 (114-333) | 0,059 |
| HDL-kolesterol (mg/dl) | 45 (22-74) | 46 (27-70) | 44 (21-84) | 0,886 |
| Trigliserid (mg/dl) | 135,5 (48-822) | 115 (51-386) | 95 (42-290) | 0,667 0,01** 0,049*** |
| LDL-kolesterol (mg/dl) | 136,8 (55-203) | 131,4 (69,8-259,4) | 122,6 (61-271,4) | 0,107 |
| Ürik asit (mg/dl) | 4,8 (1,4-11,9) | 4,15 (2,3-7,5) | 4,2 (2,2-7,7) | 0,238 |
| Sistolik Kan Basıncı (mmHg) | 125 (90-180) | 132,5 (100-190) | 115 (90-140) | 0,114 0,001** <0,001*** |
| Diastolik Kan Basıncı (mmHg) | 75 (50-100) | 80 (55-100) | 70 (45-90) | 0,105 |
| Bel Çevresi, cm | | | | 0,195 |
| -Kadın | 102 (70-145) | 100 (73-124) | 90 (75-98) | <0,001** |
| -Erkek | 100 (89-150) | 99 (78-106) | 97 (80-128) | 0,005 |
| KİMK ölçüm ortalaması (mm) | 0,7 (0,4-1,5) | 0,9 (0,5-1,3) | 0,5 (0,3-0,7) | <0,001* <0,001** <0,001*** |
| Metabolik Sendrom varlığı (n, %) | 34 (%45,9) | 12 (%31,6) | 8 (%15,1) | 0,036* <0,001** <0,001*** |
| Framingham Risk Skoru (n, %) | | | | 0,654 |
| -Düşük | 48 (%64,9) | 27 (%71,1) | 53 (%100) | <0,001** |
| -Orta | 9 (%12,2) | 6 (%15,8) | | 0,003*** |
| -Yüksek | 17 (%23) | 5 (%13,2) | | |

p<0.05 anlamlı kabul edildi. *PsA ve RA arasında, ** PsA ve Sağlıklı kontrol arasında, *** RA ve sağlıklı kontrol arasında anlamlı farklılık mevcut. Değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.

Sistolik kan basınçlarına göre PsA ve RA'lı hastalar arasında fark saptanmazken, bu iki hasta grubu sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek sistolik kan basıncının olduğu saptandı (p<0,001). Her üç grupta da diastolik kan basınçları arasında fark görülmedi (p=0,105).

Ortalama KİMK değerleri PsA'lı hastalarda 0,7 mm, RA'lı hastalarda 0,9 mm ve sağlıklı kontrol grubunda 0,5 mm idi. Kontrol grubuna göre her iki hastalık grubunun daha yüksek KİMK olduğu saptandı (p<0,001).

NCEP ATP III Kriterlerine göre metabolik sendrom açısından bakıldığında PsA'lı hastaların %45,9'unda (34, N=74), RA'lı hastaların %31,6'sında (12, N=38) ve kontrol grubun % 15,1'inde (8, N=53) metabolik sendrom olduğu görüldü. Metabolik sendromun görülmesi PsA'lı hasta grubunda RA'lı hasta grubuna göre ve her iki hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek idi (sırayla p=0,36 ve p<0,001) Sigara içme durumlarına bakıldığında PsA'lı hastaların %41,9'u (31, N=74), RA'lı hastaların %42,1'i (16, N=38) ve sağlıklı kontrollerin %13,2'si (7, N=53) kullanıyordu. Hasta gruplarında sigara kullanımı benzer iken, sağlıklı kontrole göre daha fazla idi (sırayla p=0,924, p=0,001 ve p=0,004). Alkol tüketimleri PsA'da %20,3 (15, N=74), RA'da %15,8 (6, N=38) ve sağlıklı kontrollerde %11,3 (6, N=53)'dü. Gruplar arasında alkol tüketimleri açısından fark saptanmadı. Grupların Framingham Risk Hesap Cetveline göre 10 yıllık koroner arter hastalığı (KAH) risklerine bakıldığında PsA'lı hastaların %12,2'sinde (9, N=74) orta, %23'ünde (17, N=74) yüksek risk, RA'lı hastaların %15,8'inde (6, N=38) orta, %13,2'sinde (5, N=38) yüksek risk olduğu görüldü. PsA'lı hastalarla RA'lı hastalar arasında KAH açısından istatistiksel olarak risk benzer iken, PsA ve RA'lı hastalarda kontrollerden daha yüksekti (sırayla p=0,654, p<0,001 ve p=0,003).

PsA grubunda 51 kişinin (%68,9) periferik, 23 kişinin (%31,1) aksiyel tutulumu mevcuttu. Periferik eklem tutulumu olan hastaların çoğu kadındı (41, %80,4, p=0,013) ve yaşları daha büyük idi [50 (23-65) yıl, p=0,026]. PsA alt grupları karşılaştırıldığında akut faz reaktanları, lipid profili, ürik asit düzeyi, kan basınçları, VKİ, KİMK, metabolik sendrom sıklığı ve Framingham KAH riski açısından aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo IV).

Spearman korelasyon testine göre KİMK'nın yaş, sedimentasyon, CRP, açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, ürik asit düzeyleri, VKİ, sistolik ve diastolik kan basıncı, sigara tüketimi ve Framingham risk skoru ile pozitif korelasyonu mevcuttu. Korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri Tablo V'de gösterilmiştir.

Psöriatik Artrit Subtiplerinde Ateroskleroz

Tablo IV. PsA Alt Tiplerinde Demografik Veriler, Laboratuvar Bulguları, KİMK, Metabolik Sendrom ve Framingham Risk Skorlaması

| Parametre/Tutulmuş Şekli | Periferik (N=51) | Aksiyel (N=23) | p |
|--|------------------|------------------|--------|
| Yaş (yıl) | 50 (23-65) | 44 (25-57) | 0,026* |
| Cinsiyet (n, %) | | | |
| -Kadın | 41 (%80,4) | 12 (%52,2) | |
| -Erkek | 10 (%19,6) | 11 (%47,8) | 0,013* |
| Sedimentasyon (mm/sa) | 18 (2-54) | 23 (2-81) | 0,190 |
| CRP (mg/dl) | 0,42 (0,32-3,86) | 0,9 (0,3-9,12) | 0,198 |
| Açlık Kan Şekeri (mg/dl) | 90 (67-348) | 92 (64-285) | 0,607 |
| Total Kolesterol (mg/dl) | 209 (146-281) | 192 (139-279) | 0,359 |
| HDL-Kolesterol (mg/dl) | 46 (22-69) | 44 (26-74) | 0,371 |
| Trigliserid (mg/dl) | 128 (54-822) | 148 (48-466) | 0,487 |
| LDL-Kolesterol (mg/dl) | 139,4 (68-203,6) | 132 (55-195,6) | 0,589 |
| Ürik Asit (mg/dl) | 4,8 (1,4-8,2) | 4,8 (2,1-11,9) | 0,875 |
| Sistolik Kan Basıncı (mmHg) | 125 (90-180) | 125 (100-160) | 0,773 |
| Diastolik Kan Basıncı (mmHg) | 75 (50-100) | 75 (60-90) | 0,943 |
| Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²) | 29,6 (20,7-45,5) | 29,2 (23,3-40,7) | 0,722 |
| Bel Çevresi (cm) | 100 (70-145) | 101 (80-150) | 0,865 |
| KİMK (mm) | 0,75 (0,4-1,2) | 0,6 (0,4-1,3) | 0,059 |
| Metabolik Sendrom (n, %) | | | |
| -yok | | | |
| -var | 26 (%51) | 14 (%60,9) | 0,433 |
| | 25 (%49) | 9 (%39,1) | |
| Framingham Risk Skoru (n, %) | | | |
| -Düşük | 33 (%64,7) | 15 (%65,2) | |
| -Orta | 5 (%9,8) | 4 (%17,4) | |
| -Yüksek | 13 (%25,5) | 4 (%17,4) | 0,793 |

Değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. p<0,05 anlamlı kabul edildi. *Periferik ve aksiyel tutulum açısından fark mevcut (Mann Whitney U Testi).

Tablo V. KİMK (Karotis İntima Media Kalınlığı) ile hastaların laboratuvar parametreleri ve alışkanlıkları arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

| Değişkenler | Korelasyon Katsayısı | p Değeri |
|-----------------------|----------------------|----------|
| Yaş | 0,771 | <0,001 |
| Sedimentasyon | 0,309 | <0,001 |
| CRP | 0,250 | 0,001 |
| Açlık kan şekeri | 0,242 | 0,002 |
| Total kolesterol | 0,218 | 0,005 |
| LDL kolesterol | 0,225 | 0,004 |
| HDL kolesterol | -0,064 | 0,414 |
| Trigliserid | 0,192 | 0,013 |
| Ürik asit | 0,193 | 0,013 |
| Vücut kitle indeksi | 0,345 | <0,001 |
| Sistolik kan basıncı | 0,406 | <0,001 |
| Diastolik kan basıncı | 0,232 | 0,003 |
| Sigara kullanımı | 0,283 | <0,001 |
| Alkol kullanımı | 0,138 | 0,077 |
| Framingham Risk Skoru | 0,517 | <0,001 |

CRP: C reaktif protein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein Spearman'ın Korelasyon Testi.

Çalışmaya alınan bireylerde regresyon analizine göre yaş ve Framingham risk skorunun KİMK için bağımsız belirleyici olduğu saptandı (Tablo VI).

Tablo VI. KİMK (Karotis İntima Media Kalınlığı) ile korelasyon gösteren aterosklerotik risk faktörlerinin bağımsız değişkeninin çoklu lineer regresyon analizi ile değerlendirilmesi

| Değişkenler | B | %95 Güven Aralığı | p Değeri |
|-----------------------|--------|-------------------|----------|
| Yaş | 0,013 | 0,010-0,015 | <0,001 |
| Sedimentasyon | 0,002 | 0,000-0,004 | 0,091 |
| CRP | -0,011 | -0,036-0,013 | 0,365 |
| Açlık kan şekeri | 0,001 | 0,000-0,001 | 0,184 |
| Total kolesterol | -0,001 | -0,005-0,002 | 0,495 |
| LDL kolesterol | 0,002 | -0,002-0,005 | 0,338 |
| Trigliserid | 0,000 | -0,001-0,001 | 0,491 |
| Ürik asit | 0,009 | -0,007-0,025 | 0,271 |
| Vücut kitle indeksi | -0,002 | -0,007-0,002 | 0,315 |
| Sistolik kan basıncı | 0,000 | -0,002-0,002 | 0,655 |
| Diastolik kan basıncı | 0,000 | -0,003-0,003 | 0,960 |
| Sigara kullanımı | 0,017 | -0,006-0,039 | 0,145 |
| Framingham Risk Skoru | 0,058 | 0,014-0,102 | 0,010 |

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmamızda inflamatuvar romatizmal bir hastalık olan PsA'da, başka bir romatizmal hastalığa, sağlıklı kontrol grubuna ve PsA eklem tutulum tipine göre metabolik sendrom varlığını, değişkenliğini ve KİMK'nın biyokimyasal parametreler ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. PsA'lı hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri olan hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, glukoz intoleransı, obezite ve metabolik sendrom genel popülasyona göre daha yaygın görülür⁶. Metabolik sendromda görülen patolojiler tanımlanmış olmasına rağmen, tanı kriterleri açısından standart oluşturulamamıştır⁷. Günümüzde en çok kabul gören tanı kriterleri Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization =WHO) ve NCEP ATP III kriterleridir⁸. NCEP ATP III'e göre metabolik sendrom tanımında yüksek açlık glukozunu göstermek yeterlidir, ancak insülin resistansının gösterilmesi gerekli değildir³. Bizim çalışmamızın laboratuvar parametreleri retrospektif olarak hasta dosyalarından elde edildiğinden, açlık insülin düzeyleri ve HOMA-İR skoru mevcut değildi. Bu nedenle çalışmamızda metabolik sendrom kriterleri NCEP ATP III kriterlerine göre belirlendi. Metabolik Sendrom erken dönem ateroskleroz için risk faktörü kabul edilmekte ve KAH riskini 3 kat artırmaktadır⁹. Ayrıca metabolik sendrom daha ortaya çıkmadan önceki dönemlerde endotel disfonksiyonu geliştiği ve endotel disfonksiyonunun aterosklerozun, akabinde ateroskleroz plaklarının ve en sonunda aterosklerotik plak komplikasyonlarının gelişmesinde ana element

olduğu anlaşılmıştır^{10,11}. Ateroskleroz, büyük ve orta boy musküler arterlerin primer olarak intimasını, sekonder olarak media ve adventisya tabakalarını tutar. Esas olarak lipid çekirdek ve fibröz kapsülden oluşmakla birlikte makrofaj ve T hücreleri gibi inflamatuvar hücre infiltrasyonu olduğundan kronik inflamatuvar bir hastalıktır¹². Bu erken dönem değişiklikler karotis arterlerin intima-media kalınlığının yüksek rezolüsyonlu B-mod ultrasonografisi ile ölçülmesi ile saptanabilir⁵. Bu yöntem noninvaziv, ucuz, güvenilir ve tekrarlanabilir olması nedeniyle giderek artan oranlarda aterosklerozun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Karotis arter; yüzeysel ve hareketsiz olmaları, görüntülemelerinin kolay olması, büyüklükleri nedeniyle en sık kullanılan damarlardır⁴. Toplumda İMK 0,4-1,1 mm arasında seyretmekte ve İMK'nda yıllık 0,01-0,03 mm artış olmaktadır. KİMK'nın aterosklerozun yaygınlığı ve derecesini yansıttığı, koroner arter hastalığı ile iyi korelasyon gösterdiği geniş otopsi serilerinde gösterilmiştir. Sonuç olarak bu yöntem subklinik aterosklerotik KAH için çok iyi bir gösterge olarak kabul edilmektedir¹³.

Man Lam SH ve ark, PsA'lı hastalarda karotiste plak varlığı veya KİMK'nın >0,9 mm olmasının kardiyovasküler hastalık açısından yüksek riske sahip olduklarını ve USG'nin klinik pratikte PsA'lı hastalarda kardiyovasküler risklerin değerlendirilmesinde yararlı olabileceğini belirtmişlerdir¹⁴.

Kimhi ve ark. tarafından yapılan çalışmada PsA'lı hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre VKİ, KİMK, hipertansiyon ve hiperlipidemi açısından daha riskli olduğu gösterilmiştir. Hatta PsA'de aksiyel tutulumu olanlarda KİMK'nı daha yüksek saptamışlardır¹⁵.

Kerschbaumer A ve ark.'na göre de PsA'da ekstraartiküler manifestasyonlar özel önem taşımakta ve aksiyel hastalıkta daha yaygın görülmektedir¹⁶. 2015 yılında Pesula ve ark. tarafından yapılan ekstraartiküler manifestasyonların değerlendirildiği ilk geniş çaplı çalışmada 378 PsA hastasının retrospektif analizinde hastaların %49'unda ekstraartiküler tutulum olduğu gösterilmiştir¹⁷. Bu hastaların çoğunun erkek olduğu, uzun süreli hastalığı olan ve aksiyel tutulum gösteren hastalardan oluştuğunu göstermişlerdir. En sık görülen ekstraartiküler kardiyovasküler patolojik bulgular; dal blokları, intraventriküler bloklar, artmış arteriyel stifnes ve KİMK'dır^{6,17}. Spondiloartropatilerde ve PsA'da Th17'lerden salınan sitokinlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir¹⁷.

Yine 2015 yılında FitzGerald ve ark. PsA fenotip ve genotipleri arasında farklılık olduğunu göstermiştir¹⁸. Farklı HLA alellerinin, PsA hastaları arasında farklı hastalık mekanizmalarına, farklı klinik bulgulara ve farklı tedavi yanıtlarına neden olduğunu bulmuşlardır.

Yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak Gonzalez ve ark. tarafından da PsA alt gruplarında KİMK açısından farklılık saptanmamıştır¹⁹. Bizim çalışmamızda da Kimhi ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi hasta gruplarında VKİ, sistolik kan basınçları, TG düzeyleri ve KİMK daha yüksek iken, Gonzalez ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi PsA alt grupları arasında farklılık saptamadık. Fakat çalışmamızda KİMK, RA grubunda PsA grubuna göre daha yüksek idi.

PsA tanısı yeni alan birçok hastada konvansiyonel DMARD sıklıkla kullanılır. NSAİİ'lara yeterli tedavi yanıtı alınamayan hastalarda metotreksat, leflunomid ve sülfasalazin halen ilk tedavi seçeneğidir^{6,16}. Birçok çalışmada hastalığı kontrol altına alan tedaviler ile KİMK arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir. Lin ve ark. tarafından DMARD tedavisi alan PsA'lı hastalarda, tedavi almayanlara oranla kardiyovasküler risklerin daha az olduğu gösterilmiştir²⁰. Tam ve ark. DMARD tedavisi ve Anti-TNF alanların her ikisinde de KİMK'nda azalma olmasına rağmen Anti-TNF alanlarda daha belirgin gerileme saptanmıştır²¹. Angel ve ark. tarafından da Anti-TNF tedavi alanlarda KİMK'nda azalma görülmesi, TNF gibi proinflamatuvar sitokinlerin bloke edilmesi ile aterosklerozun önlenmesi ve geciktirilmesine katkı sağladığı öne sürülmüştür²². Ramonda ve ark. da Anti-TNF tedavi alanlarda iki yılın sonunda laboratuvar ve klinik olarak iyileşme görülmesine rağmen, KİMK'nda artışın olmasını arteriyel remodeling olarak yorumlamışlardır²³. Bizim çalışmamızda her iki hasta grubu arasında biyolojik tedavi alımları açısından fark saptanmadı. RA grubu PsA grubundaki hastalara göre daha fazla steroid tedavisi almakta idi. Bu durum RA grubunda hastalığı kontrol etmenin daha güç olduğunu ve bu nedenle KİMK daha yüksek saptandığı söylenebilir.

Ayrıca yaşla beraber her yıl KİMK'nda 0,01-0,03 mm artış olduğu bilinmektedir¹³. Bizim çalışmamızda da RA'lı hastaların yaşı PsA'lı hastalardan ve her iki hasta grubunun yaşı sağlıklı kontrol grubundan yüksek idi. PsA'lı hasta grubunda metabolik sendrom daha sık görülmesi ve Fagminham risk skoru RA ile benzer saptanmasına rağmen, RA grubunda KİMK değerinin en fazla olduğunun görülmesi, yaşın önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

Hidroksimetilglutamil koenzim A redüktaz inhibitörlerinin (statin) romatizmal hastalıklarda antiinflamatuvar ve immun düzenleyici etkilerinden bahsedilmektedir. Mc Carey ve ark. atorvastatin tedavisi sonrasında akut faz reaktanlarında ve hastalık aktivitesinde azalma olduğunu saptamış, durumun lipid düzeyleri değişimi dışında etki mekanizması olduğu ileri sürülmüştür²⁴. Çalışmamızda PsA'lı hastaların daha çok antilipidemik ilaç kullanımı olduğu ve bu nedenle RA'lı hastalara oranla KİMK'nın daha az olduğu düşünülebilir.

Psöriatik Artrit Subtiplerinde Ateroskleroz

Ayrıca çalışmamızda hastaların kardiyovasküler risklerini değerlendirmek amacıyla Framingham risk skorlarına bakıldı. Framingham risk skorunda <%10 düşük risk, %10-19 orta risk ve ≥ %20 yüksek risk olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızdaki hastaların çoğunun düşük riskli olduğu görüldü. Cheng ve ark.'nın yaptığı çalışmada da PsA hastalarında kardiyovasküler risklerin değerlendirilmesinde Framingham risk skorunun suboptimal olduğunu, Framingham risk skoru ile beraber KİMK bakılmasını önermişlerdir²⁵. Eder ve ark. da aynı görüşte bulunmuştur²⁶.

Araştırmanın sınırlılıkları kapsamında; araştırmaya tek bir hastanede, belirli kısa zaman diliminde başvuran ve çalışmayı kabul eden kişiler dahil edildi. Çalışmamızdaki gruplar arasında yaş, cinsiyet ve hasta sayılarına göre homojen dağılım yoktu. Diyabeti, ailesel hiperkolesterolemisi, koroner arter hastalığı, karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği ve ikincil romatizmal hastalığı olan hastalar dışlanmadı. Lipid profiline bakılan hastalar arasında antilipidemik tedavi alan hastalar mevcuttu. Hastalık aktivitesi değerlendirme parametreleri ile karşılaştırma yapılamadı.

PsA'daki metabolik sendrom sıklığıyla beraber artmış kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı, bu grup hastalıkları, sadece kas-iskelet bulguları açısından değil, özellikle iskemik kalp hastalıkları açısından da değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. PsA'nın periferik ve aksiyel tutulumları benzer kardiyovasküler ve metabolik risk taşımaktadır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 30 Eylül 2014
Karar No: 2014- 18/11

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: M.E.D., H.E.D. N.S.G; Veri toplama ve işleme: M.E.D., S.S., N.S.G.; Analiz ve verilerin yorumlanması: M.E.D., H.E.D.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: M.E.D. H.E.D.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makaleye herhangi bir kurum ya da kişi tarafından finansal destek sağlanmamıştır. Çalışmaya katılan tüm bireylere teşekkür ederim.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- 1- Wright V, Moll JM. Psoriatic arthritis. In: Wright V, Moll JM (Eds.). Seronegative polyarthritis. Amsterdam: North Holland Publishing CO, 1976. :169-235
- 2- Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(5): 829-835. Doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.040
- 3- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001; 285(19): 2486-2497. Doi: 10.1001/jama.285.19.2486
- 4- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*, 1986; 74(6):1399-1406. Doi: 10.1161/01.cir.74.6.1399
- 5- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Koletts GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987; 316(22):1371-1375. Doi: 10.1056/NEJM198705283162204
- 6- De Vla K, Gottlieb AB and Mease PJ. Current Concepts in Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Management. *Acta Derm Venereol*. 2014; 94: 627-634.
- 7- Kozan O, Oguz A, Abaci, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr*, 2007;61(4):548-553. Doi: 10.1038/sj.ejcn.1602554
- 8- Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*, 2002; 156(11): 1070-1077. Doi: 10.1093/aje/kwfl145
- 9- Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, ve ark. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Kılavuzu. Ankara, Bayt bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım Ltd. Şti, 2009. 7-13
- 10- Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340(2):115-126. Doi: 10.1056/NEJM199901143400207
- 11- Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol*, 1997;80(9A):111-161. Doi: 10.1016/s0002-9149(97)00793-5
- 12- Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med* 1976; 295(7):369-377. Doi: 10.1056/NEJM197608122950707
- 13- Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128(4):262-269. Doi: 10.7326/0003-4819-128-4-199802150-00002
- 14- Man Lam SH, Cheng IT, Li EK, et al. DAPSA, carotid plaque and cardiovascular events in psoriatic arthritis: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis*, 2020;79(10):1320-1326. Doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217595
- 15- Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*,2007;36(4):203-209. Doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.09.001
- 16- Kerschbaumer A, Fenzl KH, Erlacher L and Aletaha d. An overview of psoriatic arthritis – epidemiology, clinical features, pathophysiology and novel treatment targets. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128:791-795. Doi: 10.1007/s00508-016-1111-9
- 17- Peluso R, Lervolino S, Vitiello M, Bruner V, Lupoli G and Di Minno MND. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2015;34(4):745-753. Doi: 10.1007/s10067-014-2652-9.
- 18- FitzGerald O, Haroon M, Giles JT and Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Research & Therapy*. 2015; 17:115. Doi: 10.1186/s13075-015-0640-3
- 19- Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, Dierssen T, Martin J, Gonzalez-Gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis & Rheumatism*, 2007;57(6):1074-1080. Doi: 10.1002/art.22884

- 20- Lin YC, Dalal D, Churton S, et al. Relationship between metabolic syndrome and carotid intima-media thickness: cross-sectional comparison between psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014;66(1):97-103. Doi: 10.1002/acr.22144
- 21- Tam LS, Li EK, Shang Q, et al. Tumour necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: a 2-year pilot study. *Ann Rheum Dis*.2011;70(4):705-706. Doi: 10.1136/ard.2010.131359
- 22- Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Effect of 1-year anti-TNF- α therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *Am J Hypertens*, 2012;25(6):644-650. Doi: 10.1038/ajh.2012.12
- 23- Ramonda R, Puato M, Punzi L, et al. Atherosclerosis progression in psoriatic arthritis patients despite the treatment with tumor necrosis factor-alpha blockers: a two-year prospective observational study. *Joint Bone Spine*. 2014; 81(5): 421-425. Doi: 10.1016/j.jbspin.2014.02.005
- 24- McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double blind, randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2004;363(9426):2015-2021. Doi: 10.1016/S0140-6736(04)16449-0
- 25- Cheng IT, Wong KT, Li EK, et al. Comparison of carotid artery ultrasound and Framingham risk score for discriminating coronary artery disease in patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2020;6:e001364. Doi:10.1136/rmdopen-2020-001364
- 26- Eder L, Chandran V and Gladman DD. The Framingham Risk Score underestimates the extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2013;0:1-7. Doi:10.1136/annrheumdis-2013-203433

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Ependimoma ve Anaplastik Ependimoma Olgularında Sağkalım Belirleyicileri

Mine ÖZŞEN¹, Şahsine TOLUNAY¹, Adem DELİGÖNÜL², Şeref DOĞAN³,
Mevlüt Özgür TAŞKAPILIOĞLU³

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Anabilim Dalı, Bursa.

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Son dönemde ependimomalarda tanımlanan moleküler özellikler prognostik bir faktör olarak önerilmektedir. Ancak dünya genelinde eşit dağılıma sahip olmayan ekonomik koşullar moleküler çalışmaların rutin olarak tüm merkezlerde değerlendirilmesine olanak sağlamamaktadır. Bu durum göz önünde bulundurularak çalışmamızda ependimoma ve anaplastik ependimoma olgularımızdaki klinikopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklerin sağkalım üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamıza merkezimizde 2010-2020 yılları arasında eksizyon materyallerinden yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmaksızın ependimoma, anaplastik ependimoma tanısı alan 64 olgu dahil edildi. Olguların demografik bilgileri, tümör çapı, klinik ve radyolojik bilgileri, sağkalım durumu, nüks varlığı ve son kontrol tarihleri hastane veri tabanından ve patoloji raporlarından elde edildi. Çalışmaya dahil edilen olgulara ait hematoxilen-eozin (H&E) boyalı ve immünohistokimyasal çalışma yapılan lamalar yeniden değerlendirildi. Yapılan istatistiksel analizde nüksüz sağkalımla lokalizasyon ve rezeksiyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0,050 < \alpha=0,05$ ve $p=0,034 < \alpha=0,05$). Olgunun eksitus ve sağ olma durumu baz alınarak yapılan analizde eksitus ile histopatolojik tanı ve tümör derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttu ($p=0,013 < \alpha=0,05$). Ki-67 proliferasyon indeksi total sağkalım, nüksüz sağkalım ve sağ kalma haliyle istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkiliydi ($< \alpha=0,05$). Ependimomalarda moleküler değerlendirme klinik gidişatı öngörmede önemli bir parametre olmakla birlikte her merkezde uygulanabilir olmaması nedeniyle olgunun klinik gidişatını ön görmede tümörün lokalizasyonu, olgunun tanı yaşı, tümörün rezeksiyon genişliği, olgunun Karnofsky performans durumu, adjuvan radyoterapi tedavisi alıp almadığı ve tümörün ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirilmesi gereken değerli parametrelerdir.

Anahtar Kelimeler: Anaplastik ependimoma. Ependimoma. Grade. Prognoz.

Prognostic Factors in Ependymoma and Anaplastic Ependymoma

ABSTRACT

Molecular features identified in ependymomas recently, have been suggested as prognostic factors. However, due to economic conditions, molecular studies cannot be routinely evaluated in all centers, worldwide. Considering this, we aimed to investigate the effect of clinicopathological and immunohistochemical features on survival in ependymoma and anaplastic ependymoma cases. 64 patients diagnosed with ependymoma and anaplastic ependymoma between 2010 and 2020 were included in the study. Demographic, clinical and radiological information, tumor diameters, presence of recurrence, follow-up dates and survival status of the patients were evaluated. Hematoxylin-eosin and immunostained slides were re-examined. Statistical analyses showed a significant difference between recurrence-free survival rate and localization and resection status ($p=0.050 < \alpha = 0.05$ and $p=0.034 < \alpha=0.05$). There was a statistically significant relationship between mortality and histopathological diagnosis and grade ($p=0.013 < \alpha=0.05$). Ki-67 proliferation index was directly related to overall survival, relapse-free survival and survival status ($< \alpha=0.05$). Although molecular evaluation is an important prognostic parameter in ependymomas, since it is not applicable in every center, the localization of the tumor, the age of diagnosis, the extent of resection of the tumor, the Karnofsky performance status of the patient, whether he received adjuvant radiotherapy and the ki-67 proliferation index of the tumor are valuable parameters to predict the prognosis of the case.

Key Words: Anaplastic Ependymoma. Ependymoma. Grade. Prognosis.

Geliş Tarihi: 16.Kasım.2021

Kabul Tarihi: 04.Şubat.2022

Dr. Mine ÖZŞEN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0532 160 17 37
E-posta: m.isikoglu@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Mine ÖZŞEN: 0000-0002-5771-7649
Şahsine TOLUNAY: 0000-0002-9038-0515
Adem DELİGÖNÜL: 0000-0002-3669-6391
Şeref DOĞAN: 0000-0002-8706-199
Mevlüt Özgür TAŞKAPILIOĞLU: 0000-0001-5472-9065

Ependimal tümörler radyal glial hücrelerden köken aldığı düşünülür ve tüm santral sinir sistemi glial tümörlerinin %3,2'sini oluşturan santral sinir sistemi tümörleridir^{1,2}.

Spinal kordun en sık görülen primer tümörleri olan ependimomalar 6 ve 30-40 yaş olmak üzere iki pik insidans yaşına sahiptirler ve bimodal yaş dağılımı gösterirler ancak herhangi bir yaşta da görülebilmektedirler. Erkeklerin kadınlara oranı 1,77/1'dir. Görülebildiği lokalizasyonlar ventriküler sistem, spinal kord, serebral hemisferler ve nadiren santral sinir sisteminin dışıdır. Dağılım yüzdesi olarak bakıldığında ise olguların %60'ı posterior fossa, %30'u supratentoriyal ve %10'u spinal kord yerleşimlidir^{3,4}.

Derece 2 ependimoma ve Derece 3 anaplastik ependimoma benzer fenotipe sahip ancak anaplazi dereceleri farklı tümörlerdir. Derece 2 ve derece 3 tümörlerin ayırımının histopatolojik kriterleri ve gözlenen histopatolojik özelliklerin klinik gidişat ile ilişkisi hala tartışmalıdır. Ayrıca son dönemde ependimomalarda tanımlanan moleküler özellikler klinik gidişatı öngörücü bir faktör olarak önerilmektedir. Ancak dünya genelinde eşit dağılıma sahip olmayan ekonomik koşullar moleküler çalışmaların rutin olarak tüm merkezlerde değerlendirilmesine olanak sağlamamaktadır^{1,3,5}. Bu durum göz önünde bulundurularak çalışmamızda ependimoma ve anaplastik ependimoma olgularımızdaki klinikopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklerin sağkalım üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza merkezimizde 2010-2020 yılları arasında eksizyon materyallerinden yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmaksızın ependimoma, anaplastik ependimoma tanısı alan 64 olgu dahil edildi. Preparatları yeniden değerlendirmeye uygun olmayan veya preparatlarına ulaşılamayan olgular ile diğer ependimal tümör tanısı alan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Olguların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), tümör çapı, klinik ve radyolojik bilgileri (lokalizasyon, klinik başvuru şikayeti, rezeksiyon durumu), sağkalım durumu, nüks varlığı ve son kontrol tarihleri hastane veri tabanından ve patoloji raporlarından elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen olgulara ait 4-5 mikrometre kalınlığında hazırlanan hematoksilin eozin (H&E) boyalı lamalar histopatolojik tanı, histopatolojik derece, mitoz sayısı, nekroz varlığı, sitolojik atipi derecesi, mikrovasküler proliferasyon varlığı ve selülarite açısından, immünohistokimyasal çalışma yapılan lamalar ise ki-67 (Ventana, klon 30-9, USA) ve p53 (Ventana, klon DO7, USA) boyanma yoğunlukları açısından yeniden incelendi.

Olguların histopatolojik tanı ve tümör dereceleri WHO 2016 kriterlerine göre yeniden değerlendirildi. Anaplastik ependimoma tanısı için şu histopatolojik özelliklerden en az ikisinin varlığı gözetildi; hiperselülarite, mikrovasküler proliferasyon, 10 büyük büyütme alanında 4'ün üzerinde mitoz ve nekroz.

Mitoz için farklı tümör preparatlarından mitozun en yoğun olduğu 10 büyük büyütme alanı seçilerek sayım yapıldı. Mitoz değerlerinin klinik gidişat ile ilişkisi iki farklı şekilde değerlendirildi. İlk değerlendirmede herhangi bir gruplandırma yapılmadı ancak ikinci değerlendirmede tümörler 10 büyük büyütme alanında sayılan mitoz sayısı 5 ve altı ile 5'in üzeri sınır değer olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Nekroz varlığı yok, fokal ve yaygın olarak, mikrovasküler proliferasyon yok ve var olarak, sitolojik atipi ve selülarite hafif, orta ve belirgin olarak üç grupta değerlendirildi. ki-67 ve p53 için 400'lük büyütmede en yoğun olduğu alanda en az 1000 hücre sayılarak ve her yoğunluktaki boyanma pozitif kabul edilerek yüzde değeri belirlendi. ki-67 ile klinik gidişat arasındaki ilişki değerlendirilirken ki-67 değerleri iki ayrı şekilde gruplandırıldı. İlk değerlendirmede ki-67 %0-10 arası, %11-50 arası ve %50'nin üzeri olarak, ikinci değerlendirmede ise %6'nın altı ve üzeri olarak değerlendirme yapıldı. Çalışma öncesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı.

İstatistiksel analiz

Cinsiyet, yaş, tümör lokalizasyonu, histopatolojik tanı, derece, nekroz, sitolojik atipi, mikrovasküler proliferasyon, selülarite, ki-67 ve p53 immünohistokimyasal boyaması, rezeksiyon durumu, sağkalım durumları ve nüks değişkenleri için frekans ve yüzde bilgileri verildi. Total sağkalım ve nüksüz sağkalım değişkenleri için normallik varsayımları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. İncelenen değişkenlerin normal dağılıma sahip olduğu görüldü. Değişkenler normal dağılıma sahip olduğundan, düzey sayısı iki olan değişkenlerin analizinde bağımsız örnekler t testi, düzey sayısı ikiden fazla olan değişkenlerin analizinde ise ANOVA F testi kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson Korelasyon analizi, kategorik değişkenler arasındaki ilişki ise ki-kare analizi ile incelendi. Çalışmada kullanılan tüm analizler IBM-SPSS-21 programında yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 64 olgunun 32'si (%50) kadın, 32'si (%50) erkekti. Olguların ortalama yaş değeri 28,53±21,03 iken yaş dağılımları 1 ile 66 yaş arasında değişmekteydi. 0-18 yaş arası 26 (%40,6), 19-50 yaş arası 26 (%40,6) ve 50 yaş üzeri 12 (%18,8) olgu saptandı. Olgu ve tümörlere ait bulgular Tablo I'de özetlendi.

Ependimoma ve Anaplastik Ependimoma

Tablo I. Relapsız sağ kalım ile değişkenlerin ANOVA F ve t testi analizleri

| | Değişken | n | Ortalama | Standart Sapma | F / t | p değeri |
|-------------------|-----------------------|----|----------|----------------|------------|---------------|
| Cinsiyet | Kadın | 32 | 39,34 | 24,95 | | |
| | Erkek | 32 | 45,22 | 35,61 | - / -0,757 | 0,452 |
| Yaş | 0-18 | 26 | 29,71 | 22,94 | | |
| | 19-50 | 26 | 51,76 | 33,98 | 4,124 / - | 0,021* |
| | 51 ve üzeri | 12 | 49,81 | 30,68 | | |
| Lokalizasyon | Spinal | 34 | 50,41 | 32,15 | | |
| | Supratentorial | 10 | 23,89 | 13,90 | 3,136 / - | 0,050* |
| Tanı | İnfratentorial | 29 | 38,11 | 30,38 | | |
| | Ependimoma | 58 | 42,79 | 30,63 | | |
| Grade | Anaplastik Ependimoma | 15 | 40,14 | 32,58 | - / 0,258 | 0,797 |
| | 2 | 58 | 42,79 | 30,63 | | |
| Nekroz | 3 | 15 | 40,14 | 32,58 | - / 0,258 | 0,797 |
| | yok | 48 | 42,78 | 30,76 | | |
| Atipi | Fokal | 16 | 40,55 | 33,57 | 0,091 / - | 0,713 |
| | Yaygın | 7 | 37,71 | 29,93 | | |
| MVP | Hafif | 30 | 38,26 | 28,10 | | |
| | Orta | 34 | 48,17 | 33,26 | 1,626 / - | 0,205 |
| Selülarite | Belirgin | 7 | 27,29 | 24,05 | | |
| | yok | 55 | 42,90 | 32,74 | - / 0,492 | 0,625 |
| ki-67 | var | 16 | 38,40 | 23,85 | | |
| | Hafif | 11 | 34,20 | 29,70 | | |
| p53 | Orta | 34 | 43,77 | 31,03 | 0,369 / - | 0,693 |
| | Belirgin | 26 | 42,55 | 31,61 | | |
| Rezeksiyon durumu | % 0-10 | 42 | 49,21 | 32,09 | | |
| | % 11-50 | 28 | 30,89 | 26,60 | 2,686 / - | 0,076 |
| p53 | % 51 ve üzeri | 3 | 43,00 | 7,07 | | |
| | % 0-5 | 58 | 41,64 | 28,31 | | |
| Rezeksiyon durumu | % 6-50 | 11 | 46,82 | 40,96 | 0,160 / - | 0,852 |
| | % 51 ve üzeri | 4 | 38,25 | 35,45 | | |
| Rezeksiyon durumu | Subtotal | 22 | 28,09 | 33,54 | | |
| | Total | 45 | 47,61 | 29,13 | - / -2,178 | 0,034* |

34 (%46,6) olguda tümör spinal, 29 (%39,7) olguda infratentoriyal ve 10 (%13,7) olguda supratentoriyal yerleşimliydi.

Klinik başvuru en sık ağrı şikayetiyleydi. Bunu bulantı-kusma, uyuşma, denge kaybı, baş dönmesi, yürüme güçlüğü ve kuvvet kaybı takip ediyordu. En az görülen şikayetler ise idrar-gaita inkontinansı, ateş, unutkanlık, halsizlik ve nöbetti. 4 olguda aktif şikayet saptanmadı. Aktif şikayet saptanmayan olgulardan 3'ünde tümör rutin takip esnasında, 1'inde ise travma sonrası insidental olarak tespit edildi.

Radyolojik incelemelerde tümör genellikle homojen kontrastlanan, kistik yapılar ihtiva edebilen, bazıları ödem etkisi oluşturmuş, spinal kordu tuttuklarında intradural intramedüller yerleşimli kitle lezyonu olarak gözlemlendi.

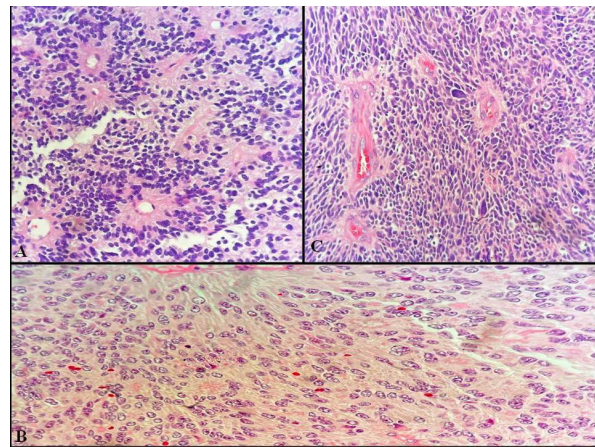
Tümör boyutu 0,6 cm ile 9 cm arasında değişmekte olup ortalama boyutu 3,7±1,9 cm'di. 7 olguda tümör boyutuna ulaşamadı.

Olguların 58'i (%79,5) derece 2 ependimoma, 15'i (%20,5) derece 3 anaplastik ependimoma tanısı aldı.

Mitoz sayısı 0 ile 24 arasında değişmekteydi ve ortalama değer 2,9±5,4 olarak saptandı. Sitolojik atipi

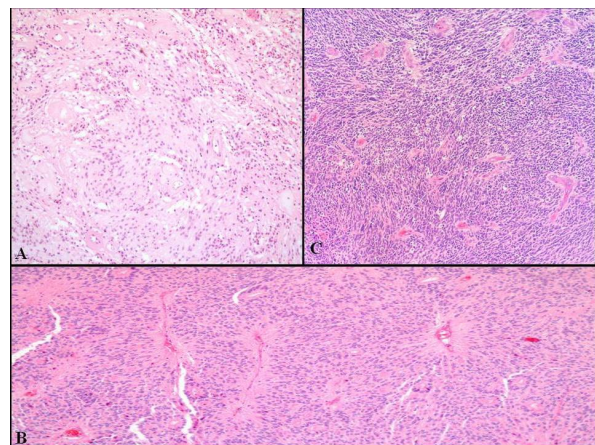
30 (%42,3) olguda hafif, 34 (%47,9) olguda orta ve 7 (%9,9) olguda belirgindi (Şekil 1). Selülarite 11 (%15,5) olguda hafif, 34 (%47,9) olguda orta, 26 (%36,6) olguda belirgin olarak gözlemlendi (Şekil 2). Nekroz 48 (%67,6) olguda gözlenmezken, 16 (%22,5) olguda fokal, 7 (%9,9) olguda yaygındı (Şekil 3A). Mikrovasküler proliferasyon 55 (%77,5) olguda saptanmazken, 16 (%22,5) olguda mevcuttu (Şekil 3B).

ki-67 proliferasyon indeksi yapılan ilk değerlendirmede; 42 (%57,5) tümörde %0-10 arası, 28 (%38,4) tümörde %11-50 arası ve 3 (%4,1) tümörde ise %50'nin üzeri olarak saptandı. İkinci değerlendirmede ise tümörlerin %60,9'unda ki-67 proliferasyon indeksi %6 ve altıyken, %39,1'inde %6 üzeri olarak saptandı (Şekil 3C,D).



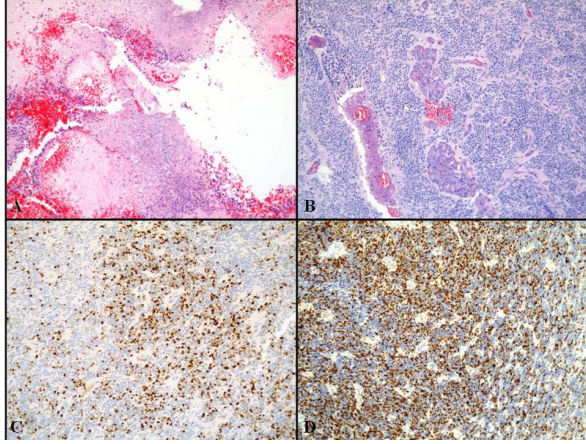
Şekil 1.

Fotoğraf sırasıyla hafif, orta ve belirgin sitolojik atipi saptanan tümörleri göstermektedir. Sitolojik atipisi belirgin olan tümörde hiperkromatik, bizar görünümde hücreler dikkati çekmektedir. (1A; H&Ex200, 1B; H&Ex200, 1C; H&Ex200).



Şekil 2.

Fotoğraf sırasıyla hafif, orta ve belirgin selülarite saptanan tümörleri göstermektedir. Selülaritesi belirgin olan tümörde hücrelerdeki kalabalıklaşma dikkati çekmektedir. (2A; H&Ex100, 2B; H&Ex100, 2C; H&Ex100).



Şekil 3.

Fotoğraf sırasıyla yaygın nekroz alanları gözlenen tümöral lezyonu (3A, H&Ex100), belirgin mikrovasküler proliferasyon alanlarını (3B, H&Ex100), sırasıyla ki-67 proliferasyon orta ve yüksek düzeyde saptanan tümöral alanları (3C ve 3D, ki-67x100) göstermektedir.

p53 immünohistokimyasal boyaması 58 (%79,5) tümörde %0-5 arasında, 11 (%15,1) tümörde %6-50 arasında ve 4 (%5,5) olguda %50'nin üzerindeydi.

Tümörlerin 22'sinde (%32,8) eksizyon subtotalken, 45'inde totaldi.

Takip sürelerine ulaşılabilen olgularda ortalama takip süresi 30,4 aydı (aralık: 1-135 ay). Takipler esnasında 64 olgudan 7'sinde (%10,9) nüks saptandı, 9'u (%14,06) ise tümör nedeniyle eksitus oldu. Nüksüz sağkalım süresi ortalama 42,32±30,72 ay, total sağkalım süresi ortalama 46,96±31,53 aydı.

Yapılan istatistiksel analizde total sağkalımla sadece ki-67 proliferasyon indeksinin %6 sınır değer ile değerlendirildiği grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Total sağkalımın ki-67 proliferasyon indeksi %6 ve altında olan olgularda daha uzun olduğu saptandı ($p=0,039$, $<\alpha=0,05$). Bu grupta ayrıca nüksüz sağkalım ve sağ kalma durumu da istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (sırasıyla $p=0,027$, $<\alpha=0,05$, $p=0,029$, $<\alpha=0,05$). Nüksüz sağkalımla da yaş, lokalizasyon ve rezeksiyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. Yaş ile nüksüz sağkalım arasında gözlenen fark 0-18 yaş arasındaki olgulardan kaynaklanmaktaydı ($p=0,021$ $<\alpha=0,05$). Bu farklılardan bir diğerinin sebebi ise nüksüz sağkalımın spinal kord yerleşimli olgularda diğer olgulara oranla daha yüksek olmasıydı ($p=0,050$ $<\alpha=0,05$). Diğer fark ise nüksüz sağkalımın total rezeksiyon yapılan olgularda subttotal rezeksiyon yapılan olgulara oranla daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı ($p=0,034$ $<\alpha=0,05$).

Olgunun sağ olma durumu baz alınarak yapılan analizde histopatolojik tanı ve derece ile sağ kalma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu.

Derece 2 ependimoma olgularında eksitus oranı derece 3 anaplastik ependimoma olgularına göre daha düşüktü ($p=0,013$ $<\alpha=0,05$).

Tartışma ve Sonuç

Ependimomalarda tümörün lokalizasyonu, tanı yaşı, rezeksiyon genişliği, Karnofsky performans durumu, adjuvan radyoterapi ve ki-67 proliferasyon indeksi önemli prognostik parametreler olarak değerlendirilmektedir. 2016 WHO santral sinir sistemi (SSS) tümörleri sınıflandırmasında ependimoma derecelendirmesi için anaplazi, artmış mitotik aktivite, palizatlanmış nekroz ve mikrovasküler proliferasyon varlığı değerlendirilmektedir. Aralık 2021 tarihinde yayınlanan ve moleküler değerlendirmenin daha ön planda yer aldığı 2021 WHO SSS tümörleri sınıflandırması ependimoma derecelendirmesine bir farklılık getirmemiştir ancak derece 3 olarak değerlendirilse dahi anaplastik ependimoma terminolojisinin kullanımı kaldırılmıştır. Her ne kadar ependimal tümörlerde de histolojik derece diğer glial tümörlerde olduğu gibi prognoz ve biyolojik davranış düzeyine etkili bir parametre olarak kabul edilse de bu durum tartışmalıdır⁶⁻⁹. Histolojik derecenin prognozu ön görmedeki tartışmalı hali farklı klinik çalışmalarda sağ kalma etkisinin tutarsız olmasından ileri gelmektedir. Bu tutarsızlığın histolojik derecelendirme yapılırken gözlemciler arası farklılıklardan ve ependimomaların heterojen doğasından kaynaklandığı düşünülmektedir^{1,10}. Garvin ve ark. 84 olgudan oluşan serilerinde histolojik derece ile 5 yıllık hastaliksiz sağkalım arasında bir ilişki bulunmamıştır¹¹. Çalışmamızda histopatolojik derece ile nüksüz sağkalım ve total sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmazken sağ kalım durumu (sağ/eksitus) ile histopatolojik derece arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Elde edilen bu sonucun tüm materyallerin deneyimli bir nöropatolog tarafından değerlendirilmesi ile gözlemciler arasındaki farkın ortadan kalkmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamıza dahil edilen olgularda diğer glial tümörlerin derecelendirmesinde baz alınan nekroz, mitoz, mikrovasküler proliferasyon, selülarite ve sitolojik atipi gibi histopatolojik kriterler de değerlendirilmiştir. Raghunathan ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada fokal anaplastik alanlar saptanan derece 2 tümörlerin, anaplazi saptanmayanlara kıyasla daha kötü prognozlu olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada progresyonsuz sağkalımla selüler alanlar, mikrovasküler proliferasyon ile nekroz varlığı ve mitotik aktivite arasında da anlamlı bir ilişki mevcuttur¹². Xi ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise nekroz, yüksek ki-67 varlığı ve yüksek mitotik aktivitenin daha kısa sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir¹³. Literatürde farklı çalışmalarda

Ependimoma ve Anaplastik Ependimoma

ependimoma olgularında gözlenen hiperselüler alanların ve yüksek mitotik aktivitenin kötü prognozla ilişkili olabileceği üzerinde durulmakla birlikte nükleer atipi, vasküler proliferasyon ve nekrozun sağkalımla ilişkili olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur¹⁴. Çalışmamızda ise histopatolojik parametreler ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Ependimomalarda klinik gidişatı belirleyen en önemli parametrelerden biri de tümör lokalizasyonudur. Supratentoriyal, infratentoriyal ve spinal bölgede gelişebilen ependimomalarda tümör lokalizasyonu yaşa göre farklılık göstermektedir. Çocuklarda en sık saptanan lokalizasyon infratentoriyal bölge iken yetişkinlerde infratentoriyal ve spinal bölge ependimomaları neredeyse eşit sıklıktadır. Supratentoriyal ependimomalar infratentoriyal yerleşimlere göre daha kötü prognoza sahiptir. Ayrıca supratentoriyal ependimomaların ventrikül ile ilişkili ve ventrikül ile ilişkisiz (supratentoriyal ependimomaların yaklaşık %40'ı) yerleşimleri de klinik gidişat üzerinde etkilidir. Ventrikül ile ilişkisiz gelişen supratentoriyal ependimomalarda klinik gidişat daha kötü seyretmektedir¹⁵. Sayegh ve ark. 183 olgudan oluşan meta analizinde supratentoriyal ependimomalarda nüksüz sağ kalım 24 ay olarak saptanırken bu değer infratentoriyal tümörlerde 144 aydır. İnfratentoriyal yerleşimli tümörlerle kıyaslandığında total sağkalım süreleri supratentoriyal yerleşimli tümörlerde belirgin şekilde azdır¹⁶. Çalışmamızda olguların total sağkalım ortalaması supratentoriyal, infratentoriyal ve spinal bölge olmak üzere sırasıyla 25.33, 49.15 ve 51.46 aydır. Nüksüz sağkalım ortalaması da aynı sırayla 23.89, 38.11 ve 50.41 aydır. Literatürde artan yaşın da sağkalımı olumlu yönde etkilediği ve çocuklarda klinik gidişatın daha kötü seyrettiğini bildirilen yayınlar mevcuttur¹⁷. Çalışmamızda nüksüz sağkalım ile yaş ve lokalizasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. 0-18 yaş arasındaki olgularda nüksüz sağkalım süresi 18 yaşından büyük olgulara göre daha kısadır. Total sağkalımla benzer bir ilişkinin saptanmamasının serideki vaka sayısının nispeten sınırlı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Ependimomalarda klinik gidişat ile ilişkili bir başka parametre de tümör boyutudur ancak literatürde tümör boyutu ile klinik gidişat arasında bir ilişki olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur^{16,17}. Wahab ve ark. bir çalışmada artan tümör boyutunu kötü klinik gidişat ile ilişkili bulmuştur. Boyutu 6 cm'den küçük tümörlerde 10 yıllık hastaliksiz sağkalım oranı %92,3 iken 6 cm'den büyük tümörlerde bu oran %58,3'e düşmektedir¹⁸. Khalid ve ark.nın çalışmasında ise tümör boyutu ile klinik gidişat arasında bir ilişki saptanmamıştır¹⁷. Bizim serimizde de tümör boyutu ile klinik gidişat arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Ependimomalar nadiren metastaz yapsalar da ön planda lokal agresif tümörlerdir. Bu sebeple rezeksiyon genişliği tüm yaş gruplarında sağkalım ve nüks gelişimi üzerinde kritik bir öneme sahiptir. Supratentoriyal yerleşimli tümörlerin total rezeksiyon ile çıkarılma olasılığı infratentoriyal yerleşimli tümörlere oranla daha fazla olmasına rağmen supratentoriyal yerleşimli tümörler daha büyük boyutlu olmaları, ileri tanı yaşları ve yüksek histolojik dereceleri nedeniyle özellikle yetişkinlerde daha kötü prognozudur^{4,16}. Subtotal rezeksiyon sonrası tümörün büyüme oranları 5 yılda %20 ile %50 arındadır¹⁸. Hollon ve ark.nın 109 olgudan oluşan serilerinde subtotal rezeksiyon yapılan olguların, sadece %28'i 5 yıl hayatta kalabilmiştir. 10 yıl hayatta kalabilen olgu ise gözlenmemiştir¹⁵. Çalışmamızda total rezeksiyon yapılan olgularda nüksüz sağkalımın subtotal rezeksiyon yapılan olgulara oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

ki-67 proliferasyon indeksi ependimoma olgularında değerlendirilen ve klinik gidişatı öngörmeye değerli kabul edilen bir başka prognostik parametredir. Zawrocki ve ark. çalışmalarında artmış ki-67 proliferasyon indeksini kötü klinik gidişat ile ilişkili bulmuştur¹⁴. Ancak derecelendirme de kullanılabilecek veya klinik gidişatı belirleyebilecek dünya genelinde kabul gören bir cut-off ki-67 değeri mevcut değildir. Ayrıca uygulanan prosedür, sayma teknikleri, sayımı yapan patologlar, patologların tecrübe düzeyleri de ki-67 değerini oldukça etkileyen değişkenlerdir. Serimizde ki-67 proliferasyon indeksi iki farklı şekilde değerlendirilmiş ve gruplamalardan birinde total sağkalım, nüksüz sağkalım ve sağ kalma hali arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Ependimomalarda prognostik parametrelerin saptanması sağkalımı öngörmeye önem arz etmektedir. Son yıllarda tanımlanan moleküler çalışmalar klinik gidişatı ön görmede yardımcı tekniklerdir ancak dünya genelinde eşit olmayan ekonomik koşullar nedeniyle her yerde uygulanabilirliği eşit düzeyde değildir. Bu nedenle klinik gidişat belirlenirken kullanılabilecek histopatolojik ve klinik veriler açısından serimiz değerlendirilmiş ve elde ettiğimiz veriler literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

Etik Kurul Onay Bilgisi: Çalışma için etik kurul onayı alınmıştır.

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 24.02.2021
Karar No: 2021-4/46

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: M.Ö., Ş.T.; Veri toplama ve işleme: M.Ö., Ş.T., A.D., Ş.D., M.Ö.T; Analiz ve verilerin yorumlanması: M.Ö., Ş.T.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: M.Ö., Ş.T., A.D.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makalemiz çalışmasına finansal destek sağlanmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. (2016), *World health organization classification of tumours of the central nervous system: ependymal tumors*. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC Press.
2. Miller KD, Ostrom QT, Kruchko C, et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(5):381-406.
3. Schniederjan MJ, Brat DJ. (2011), *Biopsy interpretation series biopsy interpretation of the central nervous system: ependymal tumors*. 2th ed. Philadelphia.
4. Perry A, Brat DJ. (2018), *Practical surgical neuropathology a diagnostic approach: ependymal tumors*. 2th edition. Philadelphia.
5. Pajtler KW, Witt H, Sill M, et al. Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades, and age groups. *Cancer Cell*. 2015;27(5):728-43.
6. Benson R, Mallick S, Julka PK, et al. Molecular predictive and prognostic factors in ependymoma. *Neurol India*. 2016;64(2):279-86.
7. Wang L, Han S, Yan C, et al. The role of clinical factors and immunocheckpoint molecules in the prognosis of patients with supratentorial extraventricular ependymoma: a single-center retrospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(4):1259-70.
8. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231-51.
9. DrMed SG, Batchelor TT, Castro LNG. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Cancer*. 2022;128:47-58.
10. Lin FY, Chintagumpala M. Advances in management of pediatric ependymomas. *Curr Oncol Rep*. 2015;17(10):47.
11. Garvin JH, Selch MT, Holmes E, et al. Phase II study of pre-irradiation chemotherapy for childhood intracranial ependymoma. Children's Cancer Group protocol 9942: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(7):1183-9.
12. Raghunathan A, Wani K, Armstrong TS, et al. Histological predictors of outcome in ependymoma are dependent on anatomic site within the central nervous system. *Brain Pathol*. 2013;23(5):584-94.
13. Xi S, Sai K, Hu W, et al. Clinical significance of the histological and molecular characteristics of ependymal tumors: a single institution case series from China. *BMC Cancer*. 2019;19(1):717.
14. Zawrocki A, Izycka-Świeszewska E, Papierz W, et al. Analysis of the prognostic significance of selected morphological and immunohistochemical markers in ependymomas, with literature review. *Folia Neuropathol*. 2011;49(2):94-102.
15. Hollon T, Nguyen V, Smith BW, et al. Supratentorial hemispheric ependymomas: an analysis of 109 adults for survival and prognostic factors. *J Neurosurg*. 2016;125(2):410-8.
16. Sayegh ET, Aranda D, Kim JM, et al. Prognosis by tumor location in adults with intracranial ependymomas. *J Clin Neurosci*. 2014;21(12):2096-101.
17. Khalid SI, Kelly R, Adogwa O, et al. Pediatric spinal ependymomas: an epidemiologic study. *World Neurosurg*. 2018;115:e119-e128.
18. Wahab SH., Simpson, JR, Michalski JM, et al. Long term outcome with post-operative radiation therapy for spinal canal ependymoma. *Journal of Neuro-Oncology*. 2007;83(1):85-9.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Total Kolesterol, HDL-kolesterol, Trigliserid, Hesaplanmış LDL-kolesterol ve HDL dışı-kolesterol için Ölçüm Belirsizliği

Şeniz KORKMAZ

Karacabey Devlet Hastanesi, Merkez Laboratuvarı, Bursa.

ÖZET

Ölçüm belirsizliği, bir sonucun kalitesinin kantitatif bir göstergesi olup, ölçüm sonuçlarının güvenilirlik düzeyinde gerçekleştirildiğini gösterir. Çalışmamızda laboratuvarımızda sık istenen testlerden olan total kolesterol (TK), HDL-kolesterol (HDL-K), trigliserid (Tg), hesaplanmış LDL-kolesterol (LDL-K) ve HDL dışı-kolesterol (HDL dışı-K) için ölçüm belirsizliğini hesaplamak ve bu değerleri CLIA 2019 toplam izin verilen hata (%TEa) değerleriyle karşılaştırmak amaçlandı. Çalışmamız Karacabey Devlet Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Nordtest kılavuzunda tanımlanan ve 6 adımdan oluşan hesaplama modeli ile ölçüm belirsizliği belirlendi. Mart-Ağustos 2020 dönemine ait iç ve dış kalite kontrol verileri kullanıldı. Ölçüm belirsizliği, TK, HDL-K ve Tg için %7, LDL-K için %12, HDL dışı-K için %10 olarak hesaplandı. TK, HDL-K ve Tg testleri için hesaplanan ölçüm belirsizliği, hedef %TEa değerinin altındadır. Ölçüm belirsizliğinin belirlenmesi ve düzenli olarak izlenmesi, laboratuvar içinde doğru sonuçlar üretmeyi ve kullanıcılara sonuçları yorumlamak için objektif bir araç sağlamayı amaçlar.

Anahtar Kelimeler: Toplam izin verilen hata. Analitik faz. Ölçüm belirsizliği. Medikal laboratuvar. Kalite kontrol.

Measurement Uncertainty for Total Cholesterol, HDL-cholesterol, Triglycerides, Calculated LDL-cholesterol and non-HDL-cholesterol

ABSTRACT

Measurement uncertainty is a quantitative indicator of the quality of a result, indicates that the measurement results are performed at the level of reliability. It was aimed to calculate the measurement uncertainty for total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, calculated LDL-cholesterol, and non-HDL-cholesterol, which are frequently ordered tests in our laboratory, and to compare these values with CLIA 2019 allowable total error (TEa%) values. Our study was performed in the Central Laboratory of Karacabey State Hospital. The measurement uncertainty was determined with the calculation model defined in the Nordtest guide consisting of 6 steps. Internal and external quality control data were recorded from March to August 2020. The measurement uncertainty was calculated as 7% for total cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides, 12% for LDL-cholesterol and 10% for non-HDL-cholesterol. Measurement uncertainty for total cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides was found below the targeted TEa%. Measurement uncertainty estimation and its periodical verification aim to produce accurate results within the laboratory and provide users with an objective tool to interpret the results.

Key Words: Allowable total error. Analytical phase. Measurement uncertainty. Medical laboratory. Quality control.

Geliş Tarihi: 14.Ocak.2022
Kabul Tarihi: 14.Şubat.2022

Dr. Şeniz KORKMAZ
Karacabey Devlet Hastanesi,
Merkez Laboratuvarı,
Mecidiye Mah. Şifa Sok. No:2 16700
Karacabey,
Bursa
Tel: 0506 358 48 32
E-posta: senizkorkmaz@gmail.com

Yazarın ORCID Bilgisi:
Şeniz KORKMAZ: 0000-0001-5779-9499

Ölçüm belirsizliği, ölçüm sonucuna makul derecede atfedilebilecek değer dağılımını gösteren ve ölçüm sonucuyla beraber raporlanan, negatif olmayan bir parametre olarak tanımlanır¹. Ölçülen değerlerin belirli bir güven seviyesi durumunda olduğu varsayılan aralığı tanımlar. Başka bir deyişle, sonucun kalitesinin kantitatif göstergesidir. Genel kullanımda, “belirsizlik” terimi şüphe kavramıyla ilişkili olsa da tıbbi laboratuvarda ölçüm belirsizliği bilgisi bir ölçüm sonucunun geçerliliğine olan güvenin arttığı anlamına gelir^{2,3}. Ölçüm belirsizliğinin belirlenmesi ve periyodik olarak doğrulanması, bir laboratuvarın yöntemlerinin tanımlanmış kalite özelliklerini karşılamasını ve iki ölçüm arasındaki farkı değerlendirme imkanı sunmasını sağlar⁴.

Ölçüm belirsizliğinin belirlenmesi ve ifade edilmesine yönelik yöntemleri açıklayan birçok ulusal ve uluslararası kılavuz bulunmaktadır⁵⁻⁹. Ancak bu kılavuzlarda ölçüm belirsizliği hesaplamasında kesin bir yaklaşım tanımlanmamış, uluslararası bir fikir birliğine varılmamıştır⁴. Fakat yakın gelecekte sonuç raporlarında bulunması gerekliliği olabilecek, laboratuvarların kalitesinin göstergesi olarak kullanılacak ve hasta sonuçlarının klinik yorumunu etkileyebilecek böyle bir parametrenin tüm laboratuvarlarca ortak bir yöntemle kolaylıkla hesaplanması gereği gayet açıktır.

“ISO 15189” da belirtildiği gibi, laboratuvarlar testlerinin ölçüm belirsizliğini hesaplamalıdır ve talep edildiğinde laboratuvar kullanıcılarına sunmalıdır¹⁰. Ayrıca, ölçüm belirsizliğinin, rastgele ve sistematik hata bileşenleri ile birlikte dikkate alınan tahmini bir üst hata sınırı olan toplam izin verilen hatadan (TEa) daha düşük olması önerilir. Bir ölçüm sisteminin toplam hatası toplam izin verilen hatadan küçükse, analitik yöntem kabul edilebilir bir performans sergiler¹¹.

Ülkemizde ölçüm belirsizliği, “Sağlıkta Kalite Standartları (SKS) – Hastane” standartları içinde SBL09 kodu ile opsiyonel standart olarak yer almaktadır. Değerlendirme ölçütü olarak “Hesaplanan ölçüm belirsizliği analiz sonucunun kullanım amacına uygun olmaması durumunda ya metot değişimi ya da metotta gerekli iyileştirmeler uygulanarak istenilen belirsizlik düzeyi elde edilmeye çalışılmalıdır” ve “Testlerin ölçüm belirsizliği verileri gerektiğinde ulaşılabilir olmalıdır” maddeleri sorgulanmaktadır¹².

Aterosklerotik kalp hastalıkları başta olmak üzere herediter hiperkolesterolemi ve hiperlipidemiler gibi çeşitli hastalıkların tanısı, takibi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde lipid profili testleri klinisyenler için büyük önem taşımaktadır¹³. Standart bir serum lipid profili; total kolesterol (TK), trigliserid (Tg), HDL-Kolesterol (HDL-K) ve Tg yüksek (>400 mg/dL veya >4,5 mmol/L) olmadığı takdirde Friedewald formülüyle hesaplanan veya doğrudan bir yöntemle ölçülen LDL-Kolesterol (LDL-K) ile HDL dışı-kolesterol (HDL dışı-K)dür¹⁴. Laboratuvarlar tüm testlerin sonuçlarını yüksek güvenilirlik ve doğrulukla vermek zorundadır.

Çalışmamızda, ölçüm belirsizliği hesabında yaygın, anlaşılabilir ve pratik bir uygulama sunmayı amaçlayan Nordtest teknik raporunu kullanarak laboratuvarımızda sık istenen testlerden olan TK, HDL-K, Tg, hesaplanmış LDL-K ve HDL dışı-K için ölçüm belirsizliğini hesaplamak ve bu değerleri CLIA 2019 %TEa değerleriyle karşılaştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, Karacabey Devlet Hastanesi Devlet Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda Mart-Eylül 2020 dönemine ait iç kalite kontrol (İKK) ve dış kalite kontrol (DKK) verileri kullanılarak gerçekleştirildi. Retrospektif çalışmamız Bursa Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (29.12.2021, 2021-24/12).

Roche Cobas c 501 (Roche Diagnostics, Tokyo, Japan) otoanalizöründe aynı firmaya ait kitler kullanılarak çalışılan TK, HDL-K ve Tg testlerinden, Nordtest kılavuzunda tanımlanmış olan ve 6 adımdan oluşan hesaplama modeli ile ölçüm belirsizliği saptandı¹⁵. TK ve Tg enzimatik kolorimetrik yöntem ile, HDL-K homojen kolorimetrik enzim testi ile çalışıldı.

1. adım: Göreceli (%) genişletilmiş ölçüm belirsizliği (U) hedef değerleri CLIA 2019'da belirtildiği gibi, TK için %10, HDL-K için %20, Tg için %15 olarak alındı¹⁶.

2. adım: Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik (R_w) hesabı için, aynı lot numaralı günlük iki düzey İKK numunesi (PreciControl ClinChem Multi 1 ve 2, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) ile çalışılan 6 aylık dönem için varyasyon katsayısı (%CV) hesaplandı (Tablo I ve II). (CV_1 = iç kalite kontrol seviye 1, CV_2 = iç kalite kontrol seviye 2)

$\%CV = (\text{standart sapma (SS)} / \text{ortalama } (\bar{x})) \times 100$

$$R_w = \sqrt{CV_1^2 + CV_2^2}$$

Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik yanlılığı- $u(R_w) = R_w / 2$

3. adım: 6 aylık DKK verilerinden (Oneworld Accuracy System, Canada), bias değerlerinin ortalamasının karekökü (RMS_{bias}) ve $u(Cref)$ (nominal değerlere ait belirsizlik) değerleri hesaplandı. $Bias = (\text{test sonucu-grup ortalaması} / \text{grup ortalaması}) \times 100$ formülü ile hesaplandı.

$RMS_{bias} = \sqrt{\sum (bias)^2 / n}$, (n=dış kalite kontrol katılım sayısı)

$u(Cref)$ değeri, dış kalite kontrol verilerinden her bir parametre için %CV değerinin aynı metot ve aynı cihazı kullanan laboratuvar sayısının kareköküne bölünmesi ile hesaplandı (Tablo II). 6 aya ait $u(Cref)$ değerlerinin ortalaması alındı.

$u(Cref) = \%CV / \sqrt{n}$, (n=aynı metot ve aynı cihazı kullanan laboratuvar sayısı)

4. adım: Tüm belirsizlik bileşenleri standart belirsizlik değerine ($u(bias)$) dönüştürüldü (Tablo III).

$$u(bias) = \sqrt{(RMS_{bias})^2 + u(Cref)^2}$$

5. adım: Standart belirsizlik bileşenleri kullanılarak birleşik belirsizlik değeri (u_c) bulundu (Tablo III).

$$u_c = \sqrt{u(R_w)^2 + (u(bias))^2}$$

Lipidler için Ölçüm Belirsizliği

6. adım: Birleşik belirsizlik değeri kapsam faktörü (k) ile çarpılarak genişletilmiş belirsizlik (U) değeri elde edildi. %95 güven aralığını temsil eden ve 1,96 olan k değeri yaklaşık 2 olarak alındı⁵.

$$U = k \times u_c \quad (k=2)$$

Sonuçları raporlarken belirsizlikleri en yakın rakamdan ziyade yukarı yuvarlamak uygun olabilir denmekte ve çoğu durumda belirsizlik yukarı yuvarlanmaktadır. Çoğu durumda örneğin; %8,40 %9'a yuvarlanır ancak %8,05 aşağı yuvarlanarak %8 olarak raporlanması uygundur⁷.

Direkt LDL-K ölçümünde enzimatik prosedürler kullanılabilirken, tıbbi laboratuvarlarda sıklıkla aşağıda belirtilen Friedewald formülü kullanılarak hesaplanır¹⁴. HDL dışı-K de (TK)-(HDL-K) formülü ile saptanır¹⁴. Laboratuvarımızda bu testler mg/dL biriminde aşağıdaki formüllerle hesaplanmaktadır.

$$\text{LDL-K} = \text{TK} - \text{HDL-K} - (\text{Tg}/2,2) \text{ mmol/L ya da}$$
$$\text{LDL-K} = \text{TK} - \text{HDL-K} - (\text{Tg}/5) \text{ mg/dL}$$

Belirli bir test sonucunu hesaplamak için diğer parametrelerin ölçümleri kullanılıyorsa, nihai sonucun ölçüm belirsizliğini belirlemek için bağımsız sonuçların belirsizlikleri (karelerin toplamının karekökü) aynı kuralla birleştirilir. Burada verilerin, toplama veya çıkarma (SS kullanılır) ya da çarpma veya bölme (CV kullanılır) ile etkileşime girip girmediğine bağlı olarak SS veya CV kullanılabilir. LDL-K ve HDL dışı-K için ölçüm belirsizliği, denklemde kullanılan bağımsız sonuçların ölçüm belirsizliklerinin birleştirilmesiyle belirlenir¹⁷.

$$u_{\text{LDL-K}} = (u_{\text{TK}}^2 + u_{\text{HDL-K}}^2 + u_{\text{Tg}}^2)^{1/2}$$

$$u_{\text{HDL dışı-K}} = (u_{\text{TK}}^2 + u_{\text{HDL-K}}^2)^{1/2}$$

LDL-K ve HDL dışı-K için genişletilmiş ölçüm belirsizliği, u değerinin k faktörü ile çarpılmasıyla elde edildi.

$$U_{\text{LDL-K}} = u_{\text{LDL-K}} \cdot k$$

$$U_{\text{HDL dışı-K}} = u_{\text{HDL dışı-K}} \cdot k \text{ (Tablo IV)}$$

LDL-K ve HDL dışı-K için ölçüm belirsizliği aşağıdaki gibi hesaplandı.

$$u_{\text{LDL-K}} = (3.39^2 + 3.52^2 + 3.18^2)^{1/2} = 5.83$$

$$U_{\text{LDL-K}} = 5.83 \times 2 = 11.66$$

$$U_{\text{LDL-K}} = \text{ölçüm sonucu} \pm 12 \text{ mg/dL}$$

$$u_{\text{HDL dışı-K}} = (3.39^2 + 3.52^2)^{1/2} = 4.89$$

$$U_{\text{HDL dışı-K}} = 4.89 \times 2 = 9.77$$

$$U_{\text{HDL dışı-K}} = \text{ölçüm sonucu} \pm 10 \text{ mg/dL}$$

Bir parametrenin ölçüm sonucu, ölçüm belirsizliği ile birlikte iki şekilde raporlanabilir.

a) Yüzde (ölçüm sonucu \pm U_{göreceli})

b) Ölçü biriminde ifade edilen mutlak değer (ölçüm sonucu \pm U)¹⁷.

Biyoistatistiksel Analiz: Tüm hesaplamalar Microsoft Excel yazılımında yapılmıştır. (Microsoft Corporation, Redmond, USA).

Bulgular

İKK ortalama ve SS değerleri Tablo I'de, İKK %CV ve u(R_w), DKK RMS_{bias} ve u(Cref) değerleri Tablo II'de gösterildi. İKK CV'leri %5'in altında olup iyi tekrarlanabilirliği göstermektedir. Çalışmamızda hesaplanan ölçüm belirsizliği değerleri ile CLIA 2019 ve Westgard sitesinde¹⁸ yer alan kabul edilebilir performans kriterleri karşılaştırması tabloda verildi (Tablo III). Ölçüm belirsizliği, TK, HDL-K ve Tg için %7 olarak hesaplandı. Tüm parametreler için ölçüm belirsizliği kabul edilebilir sınırların altında bulundu. Ölçüm belirsizliği LDL-K için %12, HDL dışı-K için %10 olarak hesaplandı (Tablo IV).

Tablo I. İç kalite kontrol ortalama ve standart sapma değerleri

| | İKK1 | | İKK2 | |
|-------|----------|------|----------|------|
| | ortalama | SS | ortalama | SS |
| TK | 94,80 | 1,79 | 175,40 | 2,37 |
| HDL-K | 30,20 | 0,57 | 86,13 | 2,08 |
| Tg | 116,01 | 2,90 | 221,56 | 3,48 |

İKK1: İç kalite kontrol düzey 1, İKK2: İç kalite kontrol düzey 2, SS: Standart sapma, TK: Total kolesterol, HDL-K: HDL-kolesterol, Tg: Triglicerid

Tablo II. İç kalite ve dış kalite kontrol belirsizlik bileşenleri verileri

| | CV ₁ | CV ₂ | u(R _w) | RMS _{bias} | u(Cref) |
|-------|-----------------|-----------------|--------------------|---------------------|---------|
| TK | 1,89 | 1,35 | 1,16 | 3,16 | 0,36 |
| HDL-K | 1,88 | 2,42 | 1,53 | 3,12 | 0,52 |
| Tg | 2,47 | 1,57 | 1,46 | 2,81 | 0,34 |

CV: varyasyon katsayısı, u(R_w): Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik yanlılığı, RMS_{bias}: Bias değerlerinin ortalamasının karekökü, u(Cref): nominal değerlere ait belirsizlik

Tablo III. Standart, birleşik ve genişletilmiş belirsizlik değerleri

| | u(bias) | u _c | U | CLIA %TEa | Westgard %TEa | |
|-------|---------|----------------|------|-----------|---------------|-------|
| TK | 3,19 | 3,39 | 6,78 | ≈7 | 10 | 9,01 |
| HDL-K | 3,17 | 3,52 | 7,03 | ≈7 | 20 | 11,63 |
| Tg | 2,83 | 3,18 | 6,37 | ≈7 | 15 | 25,99 |

u(bias): Standart belirsizlik değeri, u_c: Birleşik belirsizlik değeri, U: Genişletilmiş belirsizlik değeri

Tablo IV. LDL-Kolesterol ve HDL dışı-Kolesterol için birleşik ve genişletilmiş belirsizlik değerleri

| | u | U | |
|------------|------|-------|-----|
| LDL-K | 5,83 | 11,66 | ≈12 |
| HDL dışı-K | 4,89 | 9,77 | ≈10 |

Tartışma ve Sonuç

Ölçüm belirsizliğinin hesaplanmasında çeşitli yaklaşımlar bulunmakla birlikte, çalışmamızda Nordtest 537 no'lu teknik raporda belirtildiği gibi iç ve dış kalite kontrol sonuçlarını kullanarak 6 aşamalı belirsizlik hesaplama yöntemini kullandık. Lipid profili testlerinin performanslarını, ölçüm belirsizliği hesabında kolay, anlaşılabilir ve pratik olan bu uygulama ile saptamış olduk. TK, HDL-K ve Tg için hesapladığımız ölçüm belirsizliği değerleri TEa değerlerinden düşük bulundu. Hesaplanmış LDL-K ve HDL dışı-K için belirlenmiş bir TEa değeri olmadığından karşılaştırma yapılamadı. Hesaplamalı testlerin güvenilirliğini arttırmak için formülü oluşturan testlerin kalitesine önem verilmelidir.

Bal C. ve arkadaşları Beckman Coulter DxC 800 model 3 farklı cihazda yaptıkları çalışmada ölçüm belirsizliğini TK için sırasıyla %4,58, %7,49, %3,37, Tg için %7,84, %9,53 ve %6,72 bulmuşlardır¹⁹. Balık ve Yücel²⁰, Beckman Coulter AU680 cihazında ölçüm belirsizliğini iki düzey İKK için sırasıyla, HDL-K için %12,16 ve %12,03, TK için %6,63 ve %5,05, Tg için %10,44 ve %10,65 bulmuşlardır. Ölçüm belirsizliği, laboratuvarların kullandığı analizör, test kiti, iç ve dış kalite kontrol düzeyi gibi birçok faktörden etkilenmekte bu nedenle farklı sonuçlar ortaya çıkmaktadır.

Laboratuvar tıbbındaki hedefimiz hasta sağlığını iyileştiren klinik kararlar için kullanılacak bilgi üretmektir²¹. Ölçüm belirsizliğinin belirlenmesi ve izlenmesi iki amaç için kullanılmalıdır: İlki, laboratuvar içinde doğru sonuçlar sağlamak; ikincisi ise kullanıcılara sonuçları yorumlamak için objektif bir araç sağlamaktır. İkincisi önemli derecede daha fazla çalışmayı gerektirmektedir²². Buna göre, ölçüm belirsizliği, sadece akreditasyon standartlarını karşılamak için klinik laboratuvarlar tarafından hesaplanacak bir parametre olarak düşünülmemelidir, hem bir invitro tanı ölçüm sisteminin performansını hem de laboratuvarın kendisini tanımlamak için önemli bir kalite göstergesi haline gelmelidir²³.

Ölçüm belirsizliğinin, hem bir *in vitro* tanı sisteminin performansını hem de laboratuvarın performansını değerlendirmek için kullanılması gerektiği ve ölçüm belirsizliğinin test sonuçlarının yanında raporlanmasının yakın gelecekte rutin bir uygulama olacağı göz önüne alındığında, tüm laboratuvarlarda temel kalite göstergeleri listesine eklenmesi gerektiği çok açıktır. Bu uygulama, sonuçların açık ve anlaşılır olmasını sağlar, özellikle de sonuçlar klinik karar verme için tanımlanan kesme noktalarına yakın olduğunda, hekimler için karar verme sürecini kolaylaştırır. Bu nedenle laboratuvarların kalitelerinin göstergesi olacak ve onların karşılaştırmalarında kullanılacak böyle bir parametrenin belirli bir

hesaplama yönteminin tüm tıbbi laboratuvarlar tarafından benimsenmesi önemlidir. Bu prosedürün laboratuvarlarda çalıştığımız tüm kantitatif testler için uygulanması, belirli aralıklarla tekrar hesaplanması ve tüm klinisyenlere ölçüm belirsizliği ile ilgili bilgilendirme yapılarak bu konuda farkındalık oluşturulması gerektiği görüşüne varıldı.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 29.12.2021

Karar No: 2021-24/12

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: Ş.K.; Veri toplama ve işleme: Ş.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: Ş.K.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: Ş.K.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Prof. Dr. Esmâ Gür, Prof. Dr. Arzu Yılmaztepe Oral ve laboratuvar teknik personeline katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. International vocabulary of metrology – basic and general concepts and associated terms (VIM), 3rd ed. JCGM 2012:200. Available from: <https://www.bipm.org/en/committees/jc/jcgm/publications>. Erişim Mart 9, 2021.
2. Ellison SL, Williams A. Eurachem guide: quantifying uncertainty in analytical measurement. Eurachem, 3rd ed. 2012. Available from: https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/QUAM2012_P1.pdf. Erişim Mart 9, 2021.
3. Infusino I, Panteghini M. Measurement uncertainty: friend or foe? Clin Biochem. 2018;57:3-6. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.01.025.
4. Ćelap I, Vukasović I, Juričić G, Šimundić AM. Minimum requirements for the estimation of measurement uncertainty: Recommendations of the joint Working group for uncertainty of measurement of the CSMBLM and CCMB. Biochem Med (Zagreb). 2017;27 (3):030502. <https://doi.org/10.11613/BM.2017.030502>.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Expression of measurement uncertainty in laboratory medicine - Approved Guideline. CLSI document C51-A. Wayne, USA: CLSI, 2012.
6. The Royal College of Pathologists of Australasia. Uncertainty of measurement. Guideline No 2/2004. Available from: <https://hercwules.files.wordpress.com/2013/07/rcpa-uncertainty.pdf>. Erişim Mart 9, 2021.
7. Working Group 1 of the Joint Committee for Guides in Metrology. Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement. First ed. JCGM 100:2008. Available from: <http://www.iso.org/sites/JCGM/GUM/JCGM100/C045315e.html?csnumber=50461>. Erişim Mart 9, 2021.
8. American Association for Laboratory Accreditation. Policy on estimating measurement uncertainty for ISO 15189 testing laboratories. P903, 2014. Available from: https://www.a2la.org/policies/15189_P903.pdf. Erişim Mart 9, 2021.
9. National Pathology Accreditation Advisory Council (NPAAC). Requirements for the estimation of measurement uncertainty. 2007 ed. Available from: <http://www.health.gov.au>

Lipidler için Ölçüm Belirsizliği

- internet/main/publishing.nsf/Content/B1074B732F32282DCA257BF0001FA218/\$File/dhaeou.pdf. Erişim Mart 9, 2021.
10. ISO 15189. Medical laboratories - Requirements for quality and competence. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2012.
 11. Westgard JO, Carey RN, Wold S. Criteria for judging precision and accuracy in method development and evaluation. *Clin Chem* 1974;20:825–33.
 12. Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı. Sağlıkta Kalite Standartları – Hastane. Available from: <http://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/3460,skshastanesetiv5r1pdf.pdf?0>. Erişim Mart 9, 2021.
 13. Arslan B, Çobanoğlu İ, Dinçel A. Status of lipid profile tests according to the last consensus paper. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2020;45(3):337-338. <https://doi.org/10.1515/tjb-2020-0172>.
 14. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41:111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
 15. Magnusson B, Naykki T, Hovind H, Krysell M. Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories, NordTest Report TR 537. NORDTEST, Finland, 2004.
 16. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA) Proficiency Testing Regulations Related to Analytes and Acceptable Performance. Federal Register. 2019 Feb 4;84.
 17. White GH. Basics of estimating measurement uncertainty. *Clin Biochem Rev*. 2008;29(Suppl 1):53-60.
 18. Quality Requirements. Desirable Specifications for Total Error, Imprecision, and Bias, derived from intra- and inter-individual biologic variation. Available from: <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>. Erişim Mart 9, 2021.
 19. Bal C, Serdar MA, Güngör OT, et al. Calculation of measurement uncertainty of biochemical parameters. *Turk J Biochem*. 2014;39(4):538-43. doi:10.5505/tjb.2014.04127.
 20. Balık AR, Gücel F. Evaluation of 20 clinical chemistry and 12 immunoassay analytes in terms of total analytical error and measurement uncertainty. *Scand J Clin Lab Invest*. 2021 Jul 27:1-6. doi: 10.1080/00365513.2021.1955294.
 21. Jones GR. Laboratory analytical quality – the process continues. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54:1275–6. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0321>.
 22. Tate JR, Plebani M. Measurement uncertainty – a revised understanding of its calculation and use. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(8):1277–79. DOI 10.1515/cclm-2016-0327.
 23. Sciacovelli L, Panteghini M, Lippi G, et al. Defining a roadmap for harmonizing quality indicators in Laboratory Medicine: a consensus statement on behalf of the IFCC Working Group "Laboratory Error and Patient Safety" and EFLM Task and Finish Group "Performance specifications for the extra-analytical phases". *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(10):1478-88. DOI: 10.1515/cclm-2017-0412.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Palindromik Romatizma Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri: Seropozitif ve Seronegatif Hastalar Arasında Fark Var mı?

Neslihan GÖKÇEN, Ayten YAZICI, Ayşe ÇEFLE

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli.

ÖZET

Palindromik romatizma (PR), eklemlerde kalıcı hasara neden olmaksızın alevlenmeler şeklinde ağrı, şişlik ve eritem ile karakterize klinik bir sendromdur. Literatürde, PR hastalarının %39-68'inde Romatoid faktör (RF) ve antisiklik sitriline peptid (anti-CCP) antikor pozitifliği bulunmaktadır. Literatürde seropozitif ve seronegatif PR hastalarının klinik özelliklerini karşılaştıran çok az çalışma olup hala aydınlatılmamış birçok nokta vardır. Bu çalışmada kliniğimizde takipli PR tanılı hastaların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi, seropozitif ve seronegatif PR hastalarının karşılaştırılması planlandı. Çalışma retrospektif, kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı. Otuz bir hasta tarandı ve dahil etme ve dışlama kriterlerini karşılayan 21 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalama yaşı 43 yıl, ortalama takip süreleri 18 ay ve ortalama alevlenme süresi 3 gündü. Seronegatif grupta 12 hasta yer alırken seropozitif grupta 9 hasta mevcuttu. Seropozitif grubun ortalama yaş değeri daha yüksekti (55 yıl vs 42 yıl, $p=0,023$). Alevlenme süresi ve sigara içme süresi seropozitif grupta daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Sırasıyla, 4 gün vs 2 gün ve 28,3 paket/yıl vs 9,7 paket/yıl). Eşlik eden komorbiditeler seronegatif hastalarda daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ortalama lenfosit değerleri ise seropozitif grupta anlamlı daha yüksekti ($p=0,037$). Sonuç olarak, seropozitif PR hastalarının ortalama yaşları negatif olan hastalara göre daha yüksek olduğu ve ortalama lenfosit değerlerinin seropozitif hastalarda daha yüksek olduğu bulundu.

Anahtar Kelimeler: Antisiklik sitriline peptid. Romatoid faktör. Romatoid artrit. Palindromik romatizma.

Clinical Characteristics of Patients with Palindromic Rheumatism: Is There any Difference Between Seronegative and Seropositive Patients?

ABSTRACT

Palindromic rheumatism (PR) is a clinical entity, which is characterized by remittent flares of pain, swelling and erythema around the joints that do not lead to persistent damage. In the literature, the frequencies of rheumatoid factor (RF) positivity and anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody positivity have been reported as 39-68% in patients with PR. To our knowledge, studies investigating the comparison of clinical features of seronegative and seropositive patients are scarce. We aimed to assess demographic data and clinical characteristics of PR patients who followed in our clinic and to compare these features between seronegative and seropositive patients. The current study was designed as retrospective and cross-sectional. Thirty-one patients were screened and 21 patients who met the inclusion and exclusion criteria were included in the study. The median age, median follow-up duration, and median flare duration were 43 years, 18 months, and 3 days, respectively. Twelve patients were in seronegative group while 9 patients were in seropositive group. The median age was higher in seropositive patients than in seronegative patients (55 vs. 42 years, $p=0.023$). Even though the duration of flare and smoking cigarette were higher in seropositive group, there was not statistically significant difference between groups (4 vs. 2 days and 28.3 vs. 9.7 packs/years, respectively). Comorbidities were common in seronegative patients but there was not statistically significant difference between groups. Mean lymphocyte count was statistically significantly higher in seropositive group ($p=0.037$). In conclusion, the median age and mean lymphocyte count were higher in seropositive group than in seronegative group.

Key Words: Anti-cyclic citrullinated peptide. Rheumatoid factor. Rheumatoid arthritis. Palindromic rheumatism.

Geliş Tarihi: 26.Aralık.2021

Kabul Tarihi: 04.Şubat.2022

Dr. Neslihan GÖKÇEN
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı,
Kocaeli.
Tel: 0505 258 62 75
E-posta: drngokcen@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgisi:

Neslihan GÖKÇEN: 0000-0003-3022-493X
Ayten YAZICI: 0000-0003-2167-4509
Ayşe ÇEFLE: 0000-0002-3273-7969

Palindromik romatizma (PR), eklemlerde kalıcı hasara neden olmayan, alevlenmeler şeklinde ağrı, şişlik ve eritem ile karakterize klinik bir sendromdur. Alevlenme sıklıkla monoartikülerdir ve genellikle bilekler, metakarpofalangeal eklemler ve proksimal interfalangeal eklemler, dizler ve omuzlar gibi romatoid artrit (RA) etkilediği eklemleri etkiler¹. Sıklığının RA'dan daha az olduğu tahmin edilmektedir (PR/RA=1/20)^{2,3}. On yıl boyunca takip edilen 4900 kas-iskelet sistemi şikayeti olan hastanın geriye dönük tarandığı kohortta, 127 (%2,6) hastada PR saptandığı bildirilmiştir^{3,4}. Yeni yayınlanan,

toplum bazlı Kore kayıt kütüğüne göre, PR'nin insidansı 7,02/100,000 kişi-yılı (erkeklerde 6,22 ve kadınlarda 7,80) olarak rapor edilmiştir⁵. PR, her iki cinsiyeti etkilemekle birlikte kadınlarda daha sık görülmektedir. Hastalık başlangıcı, sıklıkla 40-45 yaş arasındadır³.

PR patogenezinde hem otoimmün hem de otoinflamatuvar süreçlerin yol aldığı tahmin edilmektedir. PR'li hastalarda RA'dakine benzer otoantikor profili varlığı saptanmıştır. PR hastalarının %39-68'inde Romatoid faktör (RF) ve antisiklik sitriline peptid (anti-CCP) antikor pozitifliği bulunmaktadır^{6,7}. Bunun yanı sıra, PR ve RA hastalarında anti-karbamile protein antikorlarının (Anti-CarP) değerlendirildiği bir çalışmada, PR hastalarında bu antikorun %24, RA hastalarında ise %64 oranında olduğu görülmüştür⁸. Bu nedenle, PR'nin prelinik bir RA formu olabileceği veya farklı B hücre yanıtları sonrasında kalıcı poliartrite ilerlemeyen bir form olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, PR klinik ve görüntülemesi, RA'dan önemli farklılıklar gösterir. PR'yi tanımlayan alevlenmeler, otoimmün bir fenotip için tipik değildir, otoinflamatuvar bir süreçle daha yakından ilişkili görünmektedir^{6,7}. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), MEFV genindeki mutasyonların bir sonucu olan ve en sık görülen kalıtsal otoinflamatuvar hastalıktır. PR hastalarında MEFV gen mutasyonu ve otoantikorları inceleyen bir çalışmada, hastaların %12'sinde MEFV gen mutasyonu saptanmış ve otoantikor (Anti-CCP) negatif olan hastalarda MEFV gen mutasyonunun daha sık olduğu (%23) bulunmuştur⁹. Yeni yayınlanan bir çalışmada ise, PR hastaların %26,3'ünde MEFV gen mutasyonu saptanırken (otoantikor negatif), MEFV gen mutasyonu olmayanların %23'ünde otoantikor (RF/Anti-CCP) pozitifliği saptanmıştır¹⁰. Bu çalışmalarda, otoantikor pozitifliği olmayan PR hastalarının etiolojisinde otoinflamasyonun rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır^{7,9}. Sonuç olarak, PR otoimmün ve otoinflamatuvar karaktere sahip overlap bir tablo olarak düşünülmektedir⁶.

Literatürde, PR ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Subgrup analizleri ile karşılaştırma yapan az sayıda çalışma olmasına rağmen, seropozitif ve seronegatif PR hastaları arasında fenotipik ve genotipik farklılıkları araştırmayı hedefleyen çalışmalar bulunmamaktadır^{6,7}. Bu çalışmada kliniğimizde takipli PR tanılı hastaların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi, seropozitif ve seronegatif PR hastalarının karşılaştırılması planlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma dizaynı ve Hasta popülasyonu

Çalışma retrospektif, kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı. 1995-2021 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji polikliniğine başvuran ve PR tanısı konulan hastalar tarandı. Hannonen tanı kriterlerini karşılayan¹¹, en az 3 ay poliklinik takibine gelen hastalar çalışmaya dahil edildi. Takipleri sırasında RA ve diğer bağ dokusu hastalıkları için tanı/sınıflama kriterlerini karşılayan hastalar dışlandı. 31 hasta tarandı ve dahil etme ve dışlama kriterlerini karşılayan 21 hasta çalışmaya alındı (Şekil 1). Çalışmanın yürütülebilmesi için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı.



Şekil 1.
Akış şeması

Verilerin toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastaların standart bir veri formuna göre sosyo-demografik verileri, ek hastalıkları, geliş şikayetleri ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Tutulan eklem bölgeleri not edildi. Başvuru sırasında ölçülen hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), anti-nükleer antikorlar (ANA), RF ve anti-CCP değerleri kaydedildi. Hastalara tanı sonrasında başlanan tedaviler not edildi.

Palindromik Romatizma ve Otoantikolar

Biyostatistiksel analiz

İstatistik analizler SPSS IBM versiyon 20.0 kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanılarak hastaların klinik verilerinin analizi yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov normalite ile değerlendirildi. Değerler ortanca (çeyrekler arası aralık), ortalama±standart sapma veya n (%) olarak verildi. Dağılıma ve sürekli/kategorik veri olmasına göre karşılaştırmalar, Mann-Whitney U test, Independent Sample T test ve Fisher's exact test yardımı ile yapıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 21 hasta (K=9, E=12) dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 43 yıl olup takip süreleri 18 aydı. Ortanca tanıda gecikme süreleri 12,0 (4,0-48,0) aydı. Yedi hastanın (%33,3) komorbiditeleri (4 hasta hipotiroidi, 1 hasta vitiligo, 1 hasta hipertansiyon ve 1 hasta talasemi minör) vardı. Dokuz hasta (%42,9) aktif sigara içiyordu. Bir hasta (%4,8) monoartrit, 6 hasta (%28,6) oligoartrit ve 14 hasta (%66,7) poliartrit kliniği ile başvurdu. Ortanca alevlenme süresi 3 gündü. Hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar verileri değerlendirildi. Hastaların beyaz küre değeri $8,37 \pm 2,0 \times 10^3/\text{mcL}$, nötrofil $5,10 \pm 1,5 \times 10^3/\text{mcL}$, lenfosit $2,47 \pm 0,8 \times 10^3/\text{mcL}$, hemoglobin $13,54 \pm 1,4 \text{ mg/L}$ ve trombosit $282,267 \pm 47,5 \times 10^3/\text{mcL}$ idi. Hastaların hiç birinde sitopeni saptanmadı. Ortanca eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri sırası ile $14,0 (6,5-19,0) \text{ mm/saat}$ ve $4,9 (2,5-10,2) \text{ mg/L}$ idi. İki hastada (%9,5) ESH yüksek iken 9 hastada (%42,9) CRP yüksek bulundu. Ayrıca, 9 hastada (%42,9) anti-CCP pozitifliği saptandı. RF pozitifliği de 10 hastada (%47,6) mevcuttu. Toplam 10 hastada seropozitiflik saptanırken, bu 10 hastanın 9'unda hem anti-CCP hem RF pozitif idi, 1 hastada ise sadece RF pozitif idi. Ayrıca 6 hastada (%28,6) anti nükleer antikor (ANA) zayıf pozitif idi. Bu hastalarda bağ doku ile ilgili klinik saptanmadı.

Seropozitif ve seronegatif hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları Tablo I'de verilmiştir. Buna göre, seropozitif grubun ortanca yaş değeri daha yüksekti ($p=0,023$). Alevlenme süresi ve sigara içme süresi seropozitif grupta daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Eşlik eden komorbiditeler seronegatif hastalarda daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ortalama lenfosit değerleri ise seropozitif grupta anlamlı daha yüksekti ($p=0,037$).

Tablo I. Seropozitif ve seronegatif palindromik romatizma hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar bulguları

| | Seronegatif grup (n=12) | Seropozitif grup (n=9) | p |
|---|-------------------------|------------------------|-------|
| Yaş (yıl) | 42,0 (26,3-46,0) | 55,0 (33,5-58,5) | 0,023 |
| Cinsiyet (K/E) | 6 (50,0)/ 6 (50,0) | 3 (33,3)/ 6 (66,7) | 0,660 |
| Artrit tipi | | | |
| Monoartrit | 1 (8,3) | - | 0,532 |
| Oligoartrit | 4 (33,3) | 2 (22,2) | |
| Poliartrit | 7 (58,3) | 7 (77,8) | |
| Takep süresi (ay) | 14,5 (10,3-41,5) | 12,0 (5,0-132,0) | 0,917 |
| Alevlenme süresi (gün) | 2,0±0,6 | 4,0±2,6 | 0,914 |
| Mesleki durum | | | |
| Çalışıyor | 9 (75,0) | 5 (55,6) | 0,350 |
| Ev hanımı-Emekli | 3 (25,0) | 4 (44,4) | |
| Medeni durum | | | |
| Evlü | 1 (8,3) | 1 (11,1) | 1,000 |
| Bekar | 11 (91,7) | 8 (88,9) | |
| Komorbidite varlığı | 6 (50,0) | 1 (11,1) | 0,159 |
| Hipotiroidi | 4 (33,3) | - | |
| Hipertansiyon | - | 1 (11,1) | |
| Vitiligo | 1 (8,3) | - | |
| Talasemi Minör | 1 (8,3) | - | |
| Sigara | 6 (50,0) | 3 (33,3) | 0,660 |
| Sigara içme süresi (paket/yıl) | 9,7±10,2 | 28,3±22,5 | 0,118 |
| LABORATUVAR | | | |
| Beyaz küre ($\times 10^3/\text{mcL}$) | 8,1±1,6 | 9,5±3,3 | 0,157 |
| Nötrofil ($\times 10^3/\text{mcL}$) | 5,2±1,3 | 5,3±2,3 | 0,683 |
| Lenfosit ($\times 10^3/\text{mcL}$) | 2,2±0,5 | 3,4±1,0 | 0,037 |
| Hemoglobin (mg/L) | 14,0±1,7 | 13,1±2,0 | 0,807 |
| Trombosit ($\times 10^3/\text{mcL}$) | 280,133±55,8 | 297,000±38,2 | 0,266 |
| ESH (mm/saat) | 11,3±5,5 | 21,7±26,3 | 0,483 |
| CRP (mg/L) | 9,3±7,7 | 4,8±3,5 | 0,434 |
| TEDAVİ | | | |
| MP+Hidroksiklorokin | 9 (75,0) | 3 (33,3) | 0,172 |
| MP+Metotreksat | 2 (16,7) | 2 (22,2) | |
| MP+Leflunomid | - | 1 (11,1) | |
| MP+Salazopirin | 1 (8,3) | - | |
| MP+Metotreksat+Hidroksiklorokin | - | 2 (22,2) | |
| MP+Salazopirin+Hidroksiklorokin | - | 1 (11,1) | |

ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, Anti-CCP: Anti-siklik sitrillenmiş peptid, RF: romatoid faktör, MP: metilprednizolon

Değerler ortanca (çeyrekler arası aralık), ortalama±standart sapma veya n (%) olarak verilmiştir.

Sırası ile değerler, Mann-Whitney U test, Independent Sample T test ve Fisher's exact test yardımı ile karşılaştırılmıştır.

Tartışma ve Sonuç

PR, belirgin bir klinik ve görüntüleme fenotipine sahip olup RA'nın tekrarlayan ve düzelen bir formu olarak düşünülemez. Bu hastalarda da RF ve anti-CCP pozitifliği saptanabilmektedir. Bildiğimiz kadarı ile, literatürde seropozitif ve seronegatif hastaların

karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, seropozitif PR hastalarının ortanca yaşları negatif olan hastalara göre daha yüksek bulundu. Seropozitif hastaların alevlenme süresi, sigara içme süreleri daha uzun ve seronegatif hastaların daha fazla komorbiditeleri olmasına rağmen gruplar arası istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Ortalama lenfosit değeri seropozitif hastalarda daha yüksekti. Diğer demografik, klinik ve laboratuvar bulguları arasında fark saptanmadı.

Çalışmamızda, seropozitif hastalarının ortanca yaşları yüksek gözlemlendi. PR hastalarının MEFV gen mutasyonu ve otoantikör varlığına göre subgruplara ayıran ve karşılaştıran bir çalışmada, seropozitif hastaların yaşlarının MEFV gen mutasyonu pozitif olan hastalara göre daha fazla olduğu, atak sürelerinin benzer olduğu (<3 gün) fakat seropozitif grupta daha çok el bilek ve el eklemleri tutulurken MEFV gen mutasyonu olan grupta diz eklemlerinin tutulduğu saptandı¹⁰. Bununla birlikte, Cabrera-Villalba ve ark., anti-CCP pozitif olan PR hastalarının daha erken hastalık başlangıç yaşı, kısa atak süresi (<3 gün) ve daha az diz eklem tutulumu ile ilişkili olduğunu öne sürdüler¹². Genellikle, PR bulguları 40-45 yaş arasında başlamaktadır³.

Seropozitif hasta grubunda alevlenme süreleri, negatifle göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha uzun bulundu. Genel olarak, ataklar birkaç saat ile 3 gün arası (sıklıkla 24-48 saat) sürer. Nadir de olsa, bir haftadan uzun süren ataklar tanımlanmıştır³. RF pozitif PR hastalarında ataklar ciddi seyrederken anti-CCP pozitif PR hastalarında 72 saatten kısa süren ataklar kaydedilmiştir^{11,12}. Cuervo ve ark. yaptığı çalışmada, MEFV gen mutasyonu ve seropozitif PR olan hasta gruplarında atak süresi 72 saatten kısa sürerken hem MEFV gen mutasyonu hem de otoantikör pozitifliği saptanmayan grupta atak süreleri 3 günden daha uzun bulunmuştur¹⁰. Ayrıca, Khabbazi ve ark. yaptığı çalışmada, Anti-CCP pozitif PR hastalarında sık ama kısa ataklar tanımlanmıştır^{6,13}. Bizim hastalarımızda da, seropozitif grupta ortalama atak süresi 4 gün iken seronegatif grupta 2 gün idi.

Gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmasa da, sigara içenlerin sayısı seronegatif PR grubunda daha fazla olmasına rağmen sigara içme süreleri seropozitif PR grubunda daha uzundu. Mankia ve ark. yaptığı prospektif bir kohort çalışmada PR hastaları, yeni başlangıçlı RA hastaları ve anti-CCP pozitif kas iskelet sistemi şikayetleri olan hastalarının ultrason görüntülerini karşılaştırılmış, PR hastalarının %39'u, RA hastalarının %29'u ve anti-CCP pozitif grubun %21'inin sigara içmekte olduğu bu gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmaya dahil edilen PR hastalarının %48'inde RF pozitifliği ve %68'inde anti-CCP pozitifliği mevcuttu¹⁴. Ayrıca, çalışmamızda gruplar arası istatistiksel anlamlı bir fark olmasa da seronegatif hastaların daha fazla

komorbiditeleri olduğu bulundu. Chen ve ark. yaptığı ulusal, toplum bazlı, kohort çalışmada, PR olan ve olmayan hastalar Charlson komorbidite indeksi ile değerlendirilmiş ve PR olan hastaların komorbiditelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Fakat bu çalışmada, ne RF ne de anti-CCP değerlendirildiği için PR hastaları için subgrup analizi yapılmamıştır¹⁵. Çalışmamızda, ortalama lenfosit değeri seropozitif hastalarda daha yüksekti. PR hastalarının laboratuvar değerlerini inceleyen bir çalışmada, tam kan sayımı değerlerinin normal aralıklarda olduğu belirtildi¹³. Fakat, bildiğimiz kadarı ile literatürde seropozitif ve seronegatif PR hastalarının değerlerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Seropozitif ve seronegatif PR hastalarının klinik ve laboratuvar verilerini karşılaştıran az sayıdaki çalışmalardan biri olması çalışmamızın güçlü tarafıdır. Bununla birlikte, çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışma dizaynımız retrospektif kesitsel olarak planlandığı için seropozitif ve seronegatif PR hastalarının progresyonu ile ilgili kapsamlı bilgi verilemedi. Hasta sayımız ileri istatistiksel analizleri yapmak için yeterli değildi. Ayrıca PR'yi tanımlayan spesifik bir tanı testi olmadığı için PR tanısı hastanın tıbbi geçmişine, fizik muayenesine, kan tetkikleri ve görüntüleme testlerine göre konuldu.

Sonuç olarak, retrospektif-kesitsel çalışmamızda hastalarımızın %47,6'sında RF ve %42,9'unda anti-CCP antikör pozitifliği mevcuttu. Hastalarımızı seropozitif ve seronegatif PR olarak karşılaştırdığımızda, seropozitif PR hastalarının ortanca yaşları negatif olan hastalara göre daha yüksek olduğu ve ortalama lenfosit değerlerinin seropozitif hastalarda daha yüksek olduğu bulundu. Anti-CCP/RF pozitif ve negatif bulunan daha geniş hasta gruplarında genotipik ve fenotipik farklılıkların araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 27.09.2021

Karar No: GOKAEK-2021/16.22

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: NG, AY, AÇ; Veri toplama ve işleme: NG; Analiz ve verilerin yorumlanması: NG, AY, AÇ; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: NG, AY

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makalemiz çalışmalarına finansal destek sağlanmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Mankia K, Emery P. Palindromic rheumatism as part of the rheumatoid arthritis continuum. Nat Rev Rheumatol. 2019

Palindromik Romatizma ve Otoantikorlar

- Nov;15(11):687-695. doi: 10.1038/s41584-019-0308-5. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31595059.
2. Pasero G, Barbieri P. Palindromic rheumatism: you just have to think about it! *Clin Exp Rheumatol.* 1986;4(3):197–199.
 3. Sanmartí R, Haro I, Cañete JD. Palindromic rheumatism: a unique and enigmatic entity with a complex relationship with rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021 Apr;17(4):375-384. doi: 10.1080/1744666X.2021.1899811. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33666522.
 4. Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Jhangri GS, Ramos-Remus C, Russell AS, Suarez-Almazor ME. Prognostic factors for the development of rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases in patients with palindromic rheumatism. *J Rheumatol.* 1999;26(3):540-545.
 5. Ahn JK, Hwang J, Seo GH. Incidence and risk of developing rheumatic diseases in 19,724 patients with palindromic rheumatism in South Korea: A nationwide population-based study. *Joint Bone Spine.* 2021;88(3):105128. doi:10.1016/j.jbspin.2020.105128
 6. Mankia K, Emery P. Palindromic rheumatism as part of the rheumatoid arthritis continuum. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(11):687-695. doi:10.1038/s41584-019-0308-5
 7. Sanmartí R, Frade-Sosa B, Morlà R, et al. Palindromic Rheumatism: Just a Pre-rheumatoid Stage or Something Else?. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:657983. Published 2021 Mar 25. doi:10.3389/fmed.2021.657983
 8. Castellanos-Moreira R, Rodriguez-Garcia SC, Cabrera-Villalba S, et al. Anti-carbamylated protein antibody isotype pattern differs between palindromic rheumatism and rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20978139. Published 2020 Dec 10. doi:10.1177/1759720X20978139
 9. Cañete JD, Arostegui JI, Queiró R, et al. An unexpectedly high frequency of MEFV mutations in patients with anti-citrullinated protein antibody-negative palindromic rheumatism. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2784-2788. doi:10.1002/art.22755
 10. Cuervo A, Sanmartí R, Ramírez J, et al. Palindromic rheumatism: Evidence of four subtypes of palindromic-like arthritis based in either MEFV or rheumatoid factor/ACPA status [published online ahead of print, 2021 Jun 5]. *Joint Bone Spine.* 2021;88(6):105235. doi:10.1016/j.jbspin.2021.105235
 11. Hannonen P, Müttönen T, Oka M. Palindromic rheumatism: a clinical survey of sixty patients. *Scandinavian J Rheumatol.* 1987;16(6):413–420.
 12. Cabrera-Villalba S, Ramirez J, Salvador G, et al. Is there subclinical synovitis in patients with palindromic rheumatism in the intercritical period? A clinical and ultrasonographic study according to anticitrullinated protein antibody status. *J Rheumatol.* 2014;41 (8):1650–1655.
 13. Khabbazi A, Hajjaliloo M, Kolahi S, Soroosh M, Esalatmanesh K, Sharif S. A multicenter study of clinical and laboratory findings of palindromic rheumatism in Iran. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(4):427-430. doi:10.1111/j.1756-185X.2012.01739.x
 14. Mankia K, D'Agostino MA, Wakefield RJ, et al. Identification of a distinct imaging phenotype may improve the management of palindromic rheumatism. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):43-50. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214175
 15. Chen HH, Chao WC, Liao TL, Lin CH, Chen DY. Risk of autoimmune rheumatic diseases in patients with palindromic rheumatism: A nationwide, population-based, cohort study. *PLoS One.* 2018;13(7):e0201340. Published 2018 Jul 26. doi:10.1371/journal.pone.0201340

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Low Anterior Rezeksiyon Yapılan Hastalarda Hayat Kalitesi

Ercüment GÜRLÜLER¹, Murat ŞEN¹, İlker YALÇIN², Oğuz KIZILASLAN²,
Özgen IŞIK¹, Tuncay YILMAZLAR¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, 6. Sınıf Öğrencisi, Bursa.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı Low Anterior Rezeksiyon Sendromu (LARS) ile yaşam kalitesi (QOL) arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Kliniğimizde rektum kanseri nedeniyle ameliyat olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma periyodu arasında toplam 52 hastaya rektal rezeksiyon uygulandı, 24 hasta çalışma dışı bırakıldı, 28 hasta çalışmaya dahil edildi. Yaşam kalitesi (QOL), Avrupa kanser yaşam kalitesi araştırma ve tedavi anketi-C30 (EORTC QLQ C-30) ve bağırsak fonksiyonları LARS skoru kullanılarak değerlendirildi. Kliniğimizde 19 Ocak 2017-31 Mart 2019 tarihleri arasında rektum kanseri nedeniyle ameliyat edilen ve sfinkter koruyucu cerrahi uygulanan tüm hastalar retrospektif veri tabanından alınmıştır. Polikliniğimizde takiplerine devam eden ve ankete katılmak isteyen hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve hastalarla yüz yüze anket yapılmıştır. LARS ve QOL arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Majör LARS olan hastaların oranı %53,7'dir. QOL, LARS ile yakından ilişkilidir. Majör LARS hastaları ile majör LARS olmayan hastalar arasında global sağlık durumları ve fonksiyonel ölçekleri (fiziksel, rol, duygusal, bilişsel, sosyal) açısından anlamlı bir fark vardı. Anastomoz seviyesi (alçak anastomoz) majör LARS için önemli bir risk faktörüydü ($p<0,001$). Hastaların yarısından fazlasında majör LARS vardı. Majör LARS hastalarının yaşam kalitesi, LARS olmayan/minör hastalara göre daha düşüktü. Kanser için rektal rezeksiyondan sonra majör LARS varlığı, QOL ölçeğinin diğer birçok parametresi gibi genel sağlık durumuyla da negatif ilişkilidir ($p<0,001$). LARS yaşam kalitesini etkileyebilir. Bu nedenle rektum kanserinden tedavi olan hastalarda fonksiyonel problemlere odaklanmak gerekir. Anorektal fonksiyonun sürdürülmesi ve LARS tedavisi bu hasta grubunda yaşam kalitesini iyileştirmeye yönelik potansiyel önlemlerdir.

Anahtar Kelimeler: Rektum. Kanser. Cerrahi. Onkoloji. Low anterior rezeksiyon.

Quality of Life in Patients with Low Anterior Resection

ABSTRACT

The aim of this study is to evaluate the relationship between Low Anterior Resection Syndrome (LARS) and quality of life (QOL). Patients who had operated on in our clinic due to rectal cancer were included in the study. In total 52 patients underwent rectal resection between the study period, 24 patients were excluded from the study, 28 patients included in the study. Quality of life (QOL), European cancer quality of life research and treatment survey-C30 (EORTC QLQ C-30), and bowel functions were evaluated using LARS score. In our clinic, between 19th January 2017 and 31th March 2019, all patients who were operated on due to rectum cancer and who underwent sphincter sparing procedures were taken from the prospective database. Patients who continued their follow-up in our outpatient clinic and wanted to participate in the survey were included in the study, and face-to-face surveys were carried out with them. The relationship between LARS and QOL was analyzed. The percentage of the patients who had major LARS is %53.7. QOL was closely related to LARS. There was a significant difference between patients with Major LARS and patients without major LARS in their global health status and functional scale (physical, role, emotional, cognitive, social) Patients with Major LARS had more diarrhea, fatigue, insomnia, and pain. Anastomosis level (low) was an important risk factor for major LARS ($p<0.001$). More than half of the patients had major LARS. Patients with Major LARS had lower QOL than patients with no/minor LARS. The presence of major LARS after rectal resection for cancer is negatively related to global health as well as many other aspects of QOL ($p<0.001$). Maintaining anorectal function and treating LARS are potential measures to improve QOL in this patient group.

Key Words: Rectum. Cancer. Oncology. Surgery. Low anterior resection.

Geliş Tarihi: 01.Mart.2022

Kabul Tarihi: 14.Mart.2022

Dr. Murat ŞEN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0224 295 20 40
E-posta: muratsen@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Murat ŞEN: 0000-0002-1170-7170
Ercüment GÜRLÜLER: 0000-0002-6008-5494
İlker YALÇIN: 0000-0002-4935-9247
Oğuz KIZILASLAN: 0000-0001-8920-0364
Özgen IŞIK: 0000-0002-9541-5035
Tuncay YILMAZLAR: 0000-0003-1924-0795

Rektum kanserinin küratif tedavisi cerrahidir. Transabdominal cerrahi, sfinkter koruyucu cerrahiler (SKC) veya abdomino-perineal rezeksiyon (APR) ile yapılabilir. Neoadjuvan tedavinin yanı sıra standardize edilmiş cerrahi teknikler ve ekipmanların (cerrahi staplerler) ortaya çıkmasıyla birlikte, APR'nin yerini yavaş yavaş SKC almıştır. Modern çağda, rektum kanseri cerrahisi gerektiren hastaların %80'ine kadar SKC uygulanabilmektedir.

Rektum kanseri tedavisinin gelişiminde uzun yıllardır onkolojik sonuçlara odaklanılmıştır ve bu sayede lokal nüks oranlarında ve genel sağ kalımda önemli gelişmeler olmuştur^{1,2}. Bununla birlikte, fonksiyonel bozukluklar, günlük inkontinans epizodlarından obstrükte defekasyon hissi ve kabızlığa kadar değişen semptomlarla, SKC'yi takiben hayatta kalan birçok rektum kanseri hastası için büyük bir sorun teşkil eder³. Low Anterior Rezeksiyon Sendromu (LARS); SKC sonrası artan miktarlarda olan dışkı kaçırma, sık bağırsak hareketleri, tahliye güçlükleri (dışkı birikimi) ve “ugency” gibi semptomlar içerir. Rektum kanseri için SKC'den sonra hastaların %50'sinden fazlasının LARS'tan muzdarip olduğunu bildiren birkaç çalışma vardır⁴. Bu semptomlar ameliyattan hemen sonra başlayabilir ve sonraki aylarda düzelebilir. Bununla birlikte, hastaların çoğu, rektum kanseri tedavisinin tamamlanmasından yıllar sonra LARS semptomları yaşamaya devam eder⁵.

LARS için potansiyel risk faktörleri neoadjuvan radyoterapi, adjuvan radyoterapi, postoperatif kemoterapi, aşağı anastomoz seviyesi, total mezorektal eksizyon ve anastomoz komplikasyonlarıdır⁶. Hastaların yaşam kalitesi (QoL) LARS ile yakından ilişkilidir⁷. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC), kanser hastalarında küresel QOL'yi yansıtan 30 puanlık bir çekirdek anket (QLQ-C30) geliştirmiştir⁸. Daha önce yayımlanmış çalışmalar, LARS'ın hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini göstermiştir⁹.

Bu alandaki diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da LARS tanımı ve semptomların sayısal verilere dönüştürülmesi için LARS skoru kullanılmıştır¹⁰. LARS için başka bir puanlama sistemi olan Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi Bağırsak Fonksiyonu Enstrümanı (MSKCC BFI; 2005), rektum kanseri nedeniyle SKC sonrası bağırsak fonksiyonunu değerlendirmek için özel olarak doğrulanmış ilk ankettir¹¹. LARS ile ilgili çeşitli problemlerle ilgili 18 soru içerir. Puanlamadaki karmaşıklığı (üç alt ölçek puanı, genel puan ve toplam puan) klinik uygulamada kullanımını sınırlar. Bu nedenle LARS çalışmamızda LARS skorunun kullanılması tercih edilmiştir.

Bu çalışmanın temel amacı, LARS skoru ile ölçülen işlev bozukluğu ile QLQ-C30 anketi ile belirlenen yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2017-Mart 2019 tarihleri arasında kliniğimizde rektum kanseri nedeniyle alçak pelvik anastomozlu rektal rezeksiyon yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. APR, end kolostomili rezeksiyon (Hartmann prosedürü), palyatif prosedürler ve tekrarlayan rektum kanseri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Haziran 2020'de polikliniğimizde halen takipte olan ve yüz yüze görüşme yöntemi ile anketlere (LARS ve QLQ-C30 versiyon 3.0) cevap veren hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma etik kurul tarafından onaylandı. (Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Tarih: 27/09/2019, Sayı: 2019-15/1)

Rektumun 0 ila 5 cm distalindeki tümörler düşük, 6-10 cm arasındaki tümörler orta, 11 ila 15 cm arasındaki tümörler yüksek yerleşimli olarak kabul edildi.

LARS skoru, LARS semptomlarını 0 ile 42 arasındaki sayısal değerlere çevirmekte kullanılmaktadır. 0-20 arasındaki puanlar LARS yok, 21-29 minör LARS ve 30-42 majör LARS olarak yorumlanır¹⁰. LARS skorlarına göre hastalar iki gruba ayrıldı: majör LARS ve minör LARS + LARS olmayan. 0-20 puan alan ve ‘LARS yok’ olarak tanımlanan hastalar ile 21-29 arası puan alan ve minör LARS olarak tanımlanan hastalar aynı grupta toplandı ve 30-42 arası puan alan ve majör LARS olarak tanımlanan hastalardan oluşturulan 2. Grup hastalar ile karşılaştırıldı. LARS puanının 5 ana maddesi şu şekildeydi. Q1: gaz için inkontinans, Q2: sıvı dışkı için inkontinans, Q3: bağırsak hareketlerinin sıklığı, Q4: dışkı birikimi, Q5: “urgency”.¹⁰

QLQ-C30 (versiyon 3.0), EORTC tarafından kanserli hastalar tasarlanan için çok boyutlu bir ankettir. Genel sağlık durumu için bir, işlevsel durum için beş (fiziksel, rol, duygusal, bilişsel, sosyal), semptom ölçeği için üç (yorgunluk, ağrı, bulantı/kusma), ayrıca beş tek maddeli soru (dispne, uykusuzluk, iştah kaybı, kabızlık, ishal) ve finansal zorluklarla ilgili tek soru içeren bir ankettir. Tüm bu skalalar ve tek sorular, EORTC kılavuzu¹² tarafından öngörüldüğü gibi doğrusal olarak 0-100 puana dönüştürülmüştür. Genel sağlık durumu ve fonksiyonel ölçekler için daha yüksek değerler daha iyi sağlık durumunu gösterirken, semptom ölçekleri/maddeleri için daha yüksek skor daha büyük bir sorun seviyesini göstermektedir.

İstatistiksel analiz, SPSS 25 (IBM®) istatistik programı ile gerçekleştirilmiştir. Her birey için LARS skoru hesaplandı ve “LARS yok”, “minör” veya “majör LARS” gruplarına ayrıldı. Bu üç grup daha sonra “LARS yok” ve “minör” LARS grupları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı küçük farklılıklar nedeniyle “majör LARS” a karşı “LARS yok/minör LARS” a indirgenmiştir. LARS skoru ile QOL arasındaki karşılaştırma Mann-Whitney U testi

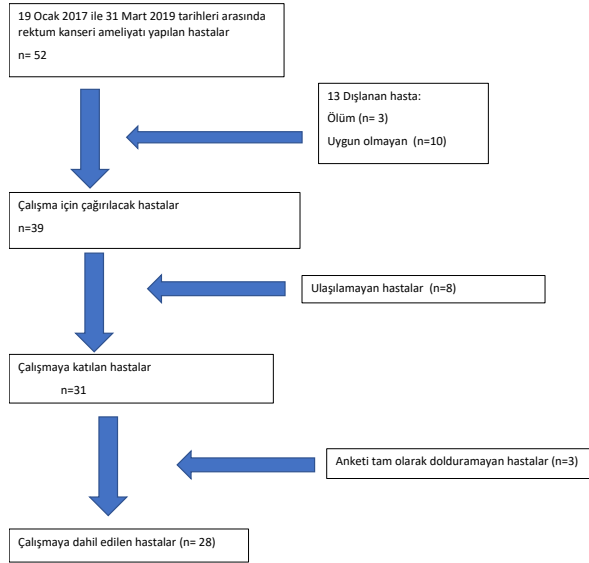
LARS ve Hayat Kalitesi

kullanılarak analiz edildi. EORTC QLQ-C30 anket puanları 0 ile 100 arasında bir aralığa sahiptir ve puanlama kılavuzuna göre hesaplanmıştır. Fonksiyonel ölçeklerde ve genel sağlıkta yüksek puan, daha yüksek yaşam kalitesi anlamına gelir. Semptom ölçeklerinde ise yüksek puan, daha fazla semptom anlamına gelir.

SKC sonrası ilk 6 ayda LARS semptomlarının şiddetli bir şekilde ortaya çıkabileceği ve daha sonra hafifleyebileceği veya tamamen ortadan kalkabileceği bilindiğinden, çalışma dizayn edilirken son opere edilen hasta ile hasta sorgulama tarihi arasında en az 6 ay olmasına dikkat edildi.

Bulgular

Çalışma süresi boyunca toplam 52 hastaya tanımlanan rektal rezeksiyon uygulandı, 24 hasta çalışma dışı bırakıldı (Şekil 1). Çalışmaya alınan 28 hastanın hasta demografik özellikleri ve özellikleri Tablo I'de gösterildi.



Şekil 1.
Hasta seçim akış şeması

28 hastanın 18'i (%64,2) erkek, 10'u (%35,7) kadındı. Ortanca yaş 56,8 idi. Rektumun 0 ila 5 cm distalindeki tümörler düşük, 6-10 cm arasındaki tümörler orta, 11 ila 15 cm arasındaki tümörler yüksek olarak kabul edildi. Bu açıdan hastaların 13'ünde (%46,4) tümör düzeyi düşük, 9'unda (%32,1) orta ve 6'sında (%21,4) yüksek düzeyde idi.

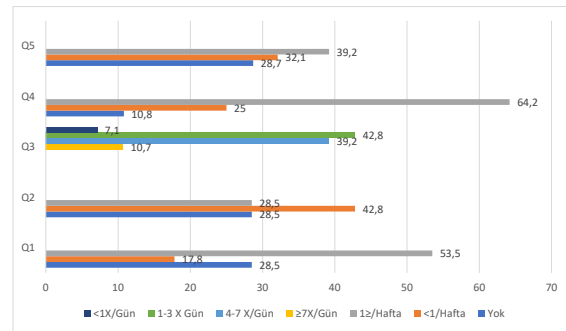
Tüm hastalara total mezorektal eksizyon uygulandı. Bunların 24'üne (%85,7) mekanik anastomoz (cerrahi stapler ile), 4'üne (%14,2) manuel anastomoz yapıldı. Hastaların medyan ileostomi kapanma günü 140 idi. Hastaların 6'sında (%21,4) LARS gelişmedi. 7 (%25) hastada minör LARS, 15 (%53,7) hastada majör LARS gelişti.

Tablo I. Demografik, hastalık ve cerrahi ile ilgili özellikler (TME: Total Mezorektal Eksizyon).

| Özellikler | Değer |
|---|-------|
| Cinsiyet N (%) | |
| Erkek | 18 |
| Kadın | 10 |
| Yaş (y) Ortalama | 56,8 |
| Rektal tümörün seviyesi N (%) | |
| Alçak (0-5 cm) | 13 |
| Orta (6-10 cm) | 9 |
| Yüksek (11-15 cm) | 6 |
| Ameliyat türü | |
| TME (Mekanik anastomoz) | 24 |
| TME (Manuel anastomoz) | 4 |
| Ameliyat ile ileostomi kapatılması arası geçen süre (Gün) Medyan (IQR) | 140 |
| İleostomi kapatılması, cerrahi ile anket arasında geçen süre (Ay) Medyan (IQR) | 12 |
| LARS puanı N (%) | |
| LARS yok | 6 |
| Minör LARS | 7 |
| Majör LARS | 15 |

LARS puanı

Hastaların çoğunda (%53,7) majör LARS vardı (Tablo I). Genel olarak, hastaların %55'inde haftada bir veya daha fazla (≥ 1 /hafta) gaz inkontinansı vardı, hastaların %64,2'si haftada bir veya daha fazla (≥ 1 /hafta) dışkı birikiminden şikayetçiydi, hastaların %35,7'si haftada bir veya daha fazla olan (≥ 1 /hafta) "urgency"den yakınıyordu (Şekil 2).



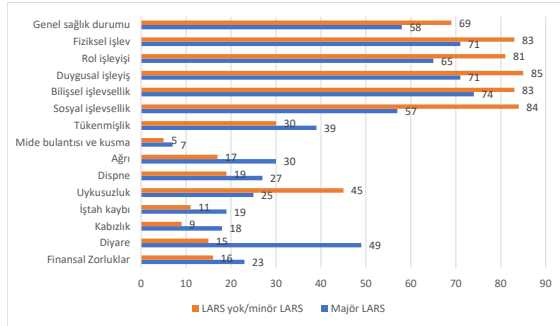
Şekil 2.

LARS skorunun 5 ana maddesinin soruları. Q1: gaz için inkontinans, Q2: sıvı dışkı için inkontinans, Q3: bağırsak hareketlerinin sıklığı, Q4: dışkı birikimi, Q5: urgency

QLQ-C30 ve LARS Karşılaştırması

Majör LARS grubunda genel sağlık puanı 58,2, LARS yok/minör LARS grubunda ise 69,3 puan olarak hesaplandı. Tüm fonksiyonel ölçeklerdeki puanlar, LARS yok/minör LARS grubunda anlamlı olarak daha

yüksekti ($p<0.001$). Özellikle sosyal işlevsellik puanları, LARS yok/minör LARS grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Semptom ölçeklerinde (yorgunluk, ağrı, bulantı/kusma) ve beş tek maddede (dispne, uykusuzluk, iştah kaybı, kabızlık, ishal) önemli farklılıklar vardı. ($p<0.001$) Maddi zorluklarda orta düzeyde fark vardı (Şekil 3).



Şekil 3.

EORTC QLQ-C30 ortalama puanlar, LARS yok/minör LARS grubuna karşı majör LARS grubu.

Tartışma ve Sonuç

SKC teknikleri, neoadjuvan tedavi modalitelerindeki ve medikal endüstrideki gelişmelerle birlikte yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Anal sfinkter kompleksinin korunmuş olması her zaman daha iyi bir yaşam kalitesi anlamına gelmeyebilir. LARS, rektum kanseri tedavisinde SKC'lerin yaygın ve zor durumda bırakan bir komplikasyonudur. Bu çalışmada, LARS'ın yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir.

Defekasyon sıklıkları, "urgency" ve inkontinans gibi LARS semptomları fiziksel işleyiş üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Emmertsen ve Laurberg, prospektif bir çalışmada 260 hastayı incelediler ve majör LARS'ın genel sağlık durumu üzerinde ve ameliyattan 3 ve 12 ay sonra bilişsel işlevler dışında tüm fonksiyonel skorlar üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu gösterdiler.¹⁵ Bazı araştırmalar, inkontinans ve "urgency" korkusunun hastalarda sosyal hayattan ve günlük aktivitelerden çekilme nedeniyle sosyal ve rol işlevselliğini olumsuz etkilediğini göstermektedir.^{16,17}

Bu çalışmada gözlemlenen dispne ve yorgunluk semptomları, geceleri sık bağırsak hareketleriyle ilişkilendirilebilir.¹⁸ Uykusuzluk ayrıca bilişsel işlevler üzerinde de etkilidir.

İshal, LARS'ın en sık görülen semptomlarından biridir, bu nedenle ishal ile LARS skorunda EORTC QLQ-C30 arasında yüksek bir korelasyon vardır.¹⁹ Hastaların %70'inden fazlasında sıvı dışkı inkontinansı vardı. Kabızlık, LARS'ın önemli bir parçası olabilse de, EORTC QLQ-C30 üzerinde hiçbir etkisi yoktur; bu bulgu, LARS skorunda kabızlığı

öngören tek bir sorunun bulunması gerçeğine bağlanmaktadır.²⁰ Bu nedenle kabızlığı olan hastalar LARS yok/minör LARS grubuna girer. Bu çalışmada majör LARS grubu ile LARS yok/minör LARS grubu arasında kabızlık açısından fark bulunmamıştır.

Bazı çalışmalar anastomoz seviyesinin majör LARS gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.²¹ Bu çalışmada anastomozu düşük 13 hastanın 8'inde (%61) majör LARS mevcuttu. Yaşam kalitesinin çeşitli yönlerini etkileyen ikinci faktör anastomoz kaçığıydı. Anastomoz kaçığı; iştah kaybı, ishal, gastrointestinal semptomlar, vücut imajı ve defekasyon problemlerine yatkınlık ile ilişkiliydi. Anastomoz kaçıklarından sonra anorektal fonksiyon bozukluğu daha önce gösterilmiştir.²² Ayrıca, daha düşük duygusal ve bilişsel işlevler ile ağrı, yorgunluk ve finansal zorluklar için daha yüksek değerlere yönelik bir eğilim tespit ettik.

Tedavinin optimal onkolojik tedavi hedefiyle önce tümörü ele alması gerektiği açık olsa da, günümüzde fonksiyonel sonucu optimize etmek için de çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Bunlar, cerrahi sırasında otonom sinirin korunması, intraoperatif nöromonitörizasyon, transanal total mezorektal eksizyon ve robotik cerrahidir.²⁵⁻²⁷ Ancak laparoskopik yaklaşım, QOL ile ilgili olarak üstün sonuçlar gösterememiştir.²⁸

Ayrıca rektum kanseri için ameliyat olmamış genel popülasyon sorgulandığında da LARS puanının yüksek olması oranı yüksektir. Danimarka popülasyonundaki LARS puanının sorgulandığı bir çalışma incelendiğinde, 50 ila 79 yaşları arasındaki kadınların %18,8'i ve erkeklerin %9,6'sının LARS puanının 30 olduğu, bunun da LARS puanı kategorisinde "majör LARS" olarak gruplandırıldığı ($p = 0,001$) ve medyan LARS puanı sırasıyla 16 (7–26) ve 11 (4–22) olduğu görülmektedir ($p<0,001$).²⁹

Bu çalışmanın ana kısıtlılığı retrospektif tasarlanmış olmasıdır. Sınırlı hasta sayısı da bulguları etkileyen bir diğer sorun olabilir. Bununla birlikte, rektum kanseri konusunda referans merkezlerinden biri olan kliniğimizden homojen popülasyon sonuçlarının rapor edilmesi çalışmaya değer katmaktadır. Ek olarak, ülkemizde rektum kanseri cerrahisi sonrası LARS ve yaşam kalitesine etkisi ile ilgili daha önce yayınlanmış sınırlı veri bulunmaktadır.

Bu çalışma, majör LARS'ın yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir. Rektum kanseri tedavisinin değerlendirilmesi uzun yıllardır onkolojik sonuçlara odaklanmıştır ve lokal nüks oranlarında ve genel sağ kalımda önemli gelişmeler olmuştur. Ancak LARS yaşam kalitesini etkileyebilir. Bu nedenle rektum kanserinden tedavi olan hastalarda fonksiyonel problemlere odaklanmak gerekir. LARS için henüz altın standart bir tedavi yoktur ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

LARS ve Hayat Kalitesi

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik
Araştırmalar Etik Kurulu 2011-KAEK-26
Onay Tarihi: 18 Eylül 2019
Karar No: 2019-15/1

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: Ö.I., T.Y., E.G.; Veri toplama ve işleme: M.Ş.,
İ.Y., O.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: E.G., M.Ş.;
Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: E.G., Ö.I.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makalemizde ayrıca belirtilecek bir destek veya teşekkür beyanı
yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RDH, Sexton R, MacFarlane JK (1998) The Basingstoke Experience of total mesorectal excision. *Arch Surg* 133:894–899
2. Birgisson H, Talbäck M, Gunnarsson U, Pählman L, Glimelius B (2005) Improved survival in cancer of the colon and rectum in Sweden. *Eur J Surg Oncol* 31:845–853
3. Cornish, J.A., Tilney, H.S., Heriot, A.G., Lavery, I.C., Fazio, V.W., Tekkis, P.P., 2007. A meta-analysis of quality of life for abdominoperineal excision of rectum versus anterior resection for rectal cancer. *Ann. Surg Oncol.* 14, 2056–20684.
4. Kupsch J, Jackisch T, Matzel KE, Zimmer J, Schreiber A, Sims A, Witzigmann H, Stelzner S (2018) Outcome of bowel function following anterior resection for rectal cancer—an analysis using the Low Anterior Resection Syndrome (LARS) score. *Int J Color Dis* 33:787–798
5. Juul T, Ahlberg M, Biondo S, Espin E, Jimenez LM, Matzel KE, Palmer GJ, Sauermann A, Trenti L, Zhang W, Laurberg S, Christensen P (2014) International validation of the Low Anterior Resection Syndrome Score. *Ann Surg* 259:728–734
6. Chen TY, Wiltink LM, Nout RA, et al. Bowel function 14 years after preoperative short-course radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *Clin Colorectal Cancer* 2015; 14:106.
7. Battersby NJ, Juul T, Christensen P, Janjua AZ, Branagan G, Emmertsen KJ, Norton C, Hughes R, Laurberg S, Moran BJ, United Kingdom Low Anterior Resection Syndrome Study Group (2016) Predicting the risk of bowel-related quality-of-life impairment after restorative resection for rectal cancer: a multicenter cross-sectional study. *Dis Colon Rectum* 59:270–2807
8. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomly A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group (2001) The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, 3rd edn. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels
9. Juliane Kupsch ,Matthias Kuhn , Klaus E. Matzel , Joerg Zimmer , Olga Radulova-Mauersberger ,Anja Sims , Helmut Witzigmann , Sigmar Stelzner(2019) To what extent is the low anterior resection syndrome (LARS) associated with quality of life as measured using the EORTC C30 and CR38 quality of life questionnaires *International Journal of Colorectal Disease* (2019) 34:747–762
10. Emmertsen KJ, Laurberg S. Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg.* 2012;255(5):922-928.
11. Temple LK, Bacik J, Savatta SG, et al. The development of a validated instrument to evaluate bowel function after sphincter-preserving surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(7):1353-1365.
12. Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, Gundy C, Koller M, Petersen MA, Sprangers MAG (2008) EORTC QLQ-C30 Reference Values. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels
13. Juul, T., Ahlberg, M., Biondo, S., Espin, E., Jimenez, L.M., Matzel, K.E., Palmer, G.J., Sauermann, A., Trenti, L., Zhang, W., Laurberg, S., Christensen, P., 2014. Low anterior resection syndrome and quality of life: an international multicenter study. *Dis. Colon Rectum* 57, 585–591.
14. E. Pape , P. Pattyn , A. Van Hecke , N. Somers , D. Van de Putte , W. Ceelen , E. Van Daele , W. Willaert , K. Geboes , Y. Van Nieuwenhove, Impact of low anterior resection syndrome (LARS) on the quality of life and treatment options of LARS - A cross sectional study *European Journal of Oncology Nursing* 50 (2021) 101878
15. Emmertsen KJ, Laurberg S, on behalf of the Rectal Cancer Function Study Group (2013) Impact of bowel dysfunction on quality of life after sphincter-preserving resection for rectal cancer. *Br J Surg* 100:1377–1387
16. Battersby, N.J., Juul, T., Christensen, P., Janjua, A.Z., Branagan, G., Emmertsen, K.J., Norton, C., Hughes, R., Laurberg, S., Moran, B.J., 2016. Predicting the risk of bowel-related quality-of-life impairment after restorative resection for rectal cancer: a multicenter cross-sectional study. *Dis. Colon Rectum* 59, 270–280.
17. Emmertsen, K.J., Chen, T.Y.-T., Laurberg, S., 2014. Functional results after treatment for rectal cancer. *J Coloproctol* 34, 55–61.
18. Juul, T., Ahlberg, M., Biondo, S., Espin, E., Jimenez, L.M., Matzel, K.E., Palmer, G.J., Sauermann, A., Trenti, L., Zhang, W., Laurberg, S., Christensen, P., 2014. Low anterior resection syndrome and quality of life: an international multicenter study. *Dis. Colon Rectum* 57, 585–591.
19. Krouse RS, Wendel CS, Garcia DO, et al. Physical activity, bowel function, and quality of life among rectal cancer survivors. *Qual Life Res* 2017;26:3131–42.10.1007/s11136-017-1641-2
20. Scheer AS, Boushey RP, Liang S, et al. The long-term gastrointestinal functional outcomes following curative anterior resection in adults with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2011;54:1589–97.10.
21. Matzel, K., Stadelmaier, U., Muehldorfer, S., Hohenberger, W., 1997. Continence after colorectal reconstruction following resection: impact of level of anastomosis. *Int. J. Colorectal Dis.* 12, 82–87
22. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC (2001) Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 88:400–404
23. Kneist W, Kauff DW, Juhre V, Hoffmann KP, Lang H (2013) Is intraoperative neuromonitoring associated with better functional outcome in patients undergoing open TME? Results of a casecontrol study. *Eur J Surg Oncol* 39:994–9992
24. Koedam TWA, van Ramshorst GH, Deijen CL, Elfrink AKE, Meijerink WJHJ, Bonjer HJ, Sietses C, Tuynman JB (2017) Transanal total mesorectal excision (TaTME) for rectal cancer: effects on patient-reported quality of life and functional outcome. *Tech Coloproctol* 21:25–33
25. Luca F, ValvoM, Guerra-Cogorno M, Simo D, Blesa-Sierra E, Biffi R, Garberoglio C (2016) Functional results of robotic total intersphincteric resection with hand-sewn coloanal anastomosis. *Eur J Surg Oncol* 42:841–847.
26. Andersson J, Angenete E, Gellerstedt M, Angerås U, Jess P, Rosenberg J, Fürst A, Bonjer J, Haglund E (2013) Health-related quality of life after laparoscopic and open surgery for rectal cancer in a randomized trial. *Br J Surg* 100:941–949

27. Bondeven, P., Emmertsen, K., Laurberg, S., Pedersen, B., 2015. Neoadjuvant therapy abolishes the functional benefits of a larger rectal remnant, as measured by magnetic resonance imaging after restorative rectal cancer surgery. *Eur. J. Surg. Oncol.* 41, 1493–1499
28. Ilnát P, Slívová I, Tulinsky L, et al. Anorectal dysfunction after laparoscopic low anterior rectal resection for rectal cancer with and without radiotherapy (manometry study). *J Surg Oncol* 2018; 117:710.
29. Juul T, Elfeki H, Christensen P, Laurberg S, Emmertsen KJ, Bager P. Normative Data for the Low Anterior Resection Syndrome Score (LARS Score). *Ann Surg.* 2019;269(6):1124-1128.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Metastatik Endometrioid Endometrial Karsinom Hastalarında Tedavi Seçeneklerinin Sağkalım Üzerine Etkisi

Birol OCAK¹, Ahmet Bilgehan ŞAHİN², Candan DEMİRÖZ ABAKAY³, Seda SALI², Bahar DAKİKİ², Gizem İŞLEK², Burcu CANER², Kemal ÖZERKAN⁴, Adem DELİGÖNÜL², Erdem ÇUBUKÇU², Türkkân EVRENSEL²

- ¹ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Bursa.
² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.
³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa.
⁴ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Endometrium kanseri (EK) gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserdir. Obezite en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Endometrium kanserleri içerisinde en sık görülen alt tip endometrioid endometrial karsinomdur (EEK). Çalışmamızda metastatik EEK hastalarının demografik ve klinikopatolojik özelliklerini, kullanılan tedavi yöntemlerinin sağ kalıma etkisini incelemeyi amaçladık. Hastaların medyan yaşı 58 (39,4-81,9) idi. On altı hastanın hastaneye başvuru şikayeti vajinal kanamaydı. Medyan takip süresi 43 (0,2-104,3) aydı. Hastaların medyan progresyonsuz sağkalım (PS) süresi 39,9 ay (%95 güven aralığı (GA): 35,0-79,1), medyan genel sağkalım (GS) süresi 59,1 ay (%95 GA: 39,1-80,8) saptandı. Kemoradyoterapi alan hastaların PS ve GS süresi sadece kemoterapi ile tedavi edilen hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha uzundu (log-rank testi, PS için p=0,012, GS için p=0,015). Çalışmamız metastatik evrede seçilmiş hasta grubunda kemoradyoterapinin tercih edilebileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Endometrioid endometrial karsinom. Metastaz. Kemoterapi. Kemoradyoterapi. Sağkalım.

The Effect of Treatment Options on Survival in Patients with Metastatic Endometrioid Endometrial Carcinoma

ABSTRACT

Endometrial cancer (EC) is the most common gynecological malignancy in developed countries. Obesity is known as the major risk factor for endometrial cancer. The most common subtype of endometrial cancer is endometrioid endometrial carcinoma (EEC). Our study aims to investigate the demographic and clinicopathological characteristics of metastatic EEC patients and the effect of treatments on survival. The median age of the patients was 58 (39.4-81.9) years. Sixteen patients presented with abnormal vaginal bleeding. The median follow-up time was 43 (0.2-104.3) months. The median progression-free survival (PFS) was 39.9 months (95% confidence interval (CI): 35.0-79.1), and the median overall survival (OS) was 59.1 months (95% CI: 39.1-80.8). Patients receiving chemoradiotherapy had significantly longer PFS and OS than patients treated with chemotherapy alone (log-rank test, p=0.012 for PFS, p=0.015 for OS). Our study supports that chemoradiotherapy might be a treatment option for selected patient groups in the metastatic stage.

Key Words: Endometrioid endometrial carcinoma. Metastasis. Chemotherapy. Chemoradiotherapy. Survival.

Geliş Tarihi:

Kabul Tarihi:

Dr. Birol OCAK
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği, Bursa.
Tel: (0224) 295 50 00
E-posta: birol08ocak@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Birol OCAK: 0000-0001-7537-1699
Ahmet Bilgehan ŞAHİN: 0000-0002-7846-0870
Candan DEMİRÖZ ABAKAY: 0000-0001-5380-5898
Seda SALI: 0000-0001-8575-5477
Bahar DAKİKİ: 0000-0001-9255-2475
Gizem İŞLEK: 0000-0003-4851-7036
Burcu CANER: 0000-0003-1591-3323
Kemal ÖZERKAN: 0000-0003-1460-6524
Adem DELİGÖNÜL: 0000-0002-3669-6391
Erdem ÇUBUKÇU: 0000-0002-0070-0889
Türkkân EVRENSEL: 0000-0002-9732-5340

Endometrium kanseri (EK) GLOBACAN 2020 istatistiklerine göre dünya genelinde serviks kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen jinekolojik kanserdir¹. Tanı anında hastaların medyan yaşı genellikle elli yaşından büyüktür². EK için obezite, erken menarş, geç menopoz, nulliparite, polikistik over sendromu, tamoksifen kullanımı, hiperinsülinemi, hipertansiyon ve metabolik sendrom yaygın risk faktörleri arasında yer alır³⁻⁵. Obezite en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir⁶. EK hastalarında en sık görülen semptom anormal uterin kanamadır⁷. Endometrium kanserleri içerisinde en sık görülen alt tip %75-80 oranında endometrioid endometrial karsinomdur (EEK)⁸. EK hastaların yaklaşık %16'sı lokal ileri veya metastatik evrede tanı alır⁹. Dunton ve arkadaşlarının¹⁰ yaptığı çalışmada tanı

anı EK hastaları arasında metastatik EEK hastaları %3 oranında görülmektedir. EK hastalarının beş yıllık sağkalım oranları lokal ileri hastalarda yaklaşık %68 ve metastatik hastalıkta %17'dir¹¹. European Society for Medical Oncology (ESMO) EK kılavuzu performansı iyi olan metastatik hastalara palyatif cerrahi önermektedir¹².

Lokal ileri EK hastalarında sistemik kemoterapinin pelvik radyoterapiye kıyasla daha iyi sağkalım sonuçları sağladığı gösterilmiştir¹³. Bununla birlikte, tek başına kemoterapi ile pelvik relaps oranlarının %18-47 olduğu bildirilmiştir¹³⁻¹⁵. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzu lokal ileri ve metastatik EEK hastaları için sistemik kemoterapi ± eksternal radyoterapi ± vajinal brakiterapi önermektedir¹⁶.

Çalışmamızda metastatik EEK hastalarının demografik ve klinikopatolojik özelliklerini, kullanılan tedavi yöntemlerinin sağ kalıma etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza 2010-2018 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda patolojik olarak metastatik EEK tanısı alan 18 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, ameliyat şekilleri, histopatolojik özellikleri, aldığı tedaviler, tedavi yan etkileri ve tedavi seçeneklerinin sağkalıma etkisi hastane elektronik sistemi kullanılarak retrospektif olarak incelendi. On sekiz yaşın altında, endometrioid histopatolojiye sahip olmayan, dosyasında klinik verileri eksik, uygun cerrahi prosedür uygulanamayan hastalar çalışmadan dışlandı. Hastalara total abdominal histerektomi bilateral salpingo-ooforektomi (TAH BSO) ve metastazektomi için uygun hastalara metastazektomi ameliyatı yapıldı. Eksternal radyoterapi primer operasyon loju ve pelvik lenf nodları hedef volüm olacak şekilde 1,8 gray (Gy)/fraksiyon (fx)'den toplam 45-50 Gy planlandı. Brakiterapi 6-7 Gy/fx olmak üzere 18-21 Gy dozda verildi. Takiplerinde kranial ve kemik metastazı gelişen hastalarda 2,5-3 Gy/fx'den total 30-40 Gy palyatif radyoterapi uygulandı. Hastalara kemoterapi olarak karboplatin (AUC: 5-6), paklitaksel 175 mg/m² başlandı ve 21 günde bir intravenöz verildi. Hastalarda tercih edilen tedavi cerrahi sonrasında 4-8 hafta içinde başlandı.

Çalışmamızın etik kurul onayı 3 Mart 2021 tarihinde 2021-5/26 karar numarası ile Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Progresyonsuz sağkalım (PS) cerrahinin uygulanmasından tümörün nüksetmesine veya ölüme

kadar geçen süre olarak tanımlandı. Genel sağkalım (GS), tanı anından itibaren herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Biyoistatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler dağılımına göre ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) değerlerle ifade edildi; kategorik değişkenler frekans ve karşılık gelen yüzde değerleri ile ifade edildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu ile yapıldı. Gruplar arasındaki sağkalım analizi için log-rank testi kullanıldı. IBM SPSS 23.0 (IBM Corp. Released 2015. Veriler, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı ile analiz edildi. Tüm istatistiksel analizlerde p<0,05 sonuçlar için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların klinikopatolojik özellikleri Tablo I'de yer almaktadır. Hastaların medyan yaşı 58 (39,4-81,9) idi. On altı hastanın hastaneye başvuru şikayeti vajinal kanamaydı. Yedi hastada tanı anı Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru 0 idi. Sekiz hastada diabetes mellitus öyküsü vardı. On beş hasta menopoz sonrası tanı almış olup sadece 3 hasta nullipardı. Tüm hastalara TAH BSO yapıldı. Tanı anı hastaların metastaz yerleri ve tedavi yönetimleri Tablo II'de yer almaktadır. On üç hastada peritoneal, 4 hastada bağırsak, 4 hastada kemik, 2 hastada karaciğer, 1 hastada mesane, 1 hastada akciğer, 1 hastada kranial metastaz tespit edildi. Postoperatif dönemde 8 hasta komorbiditeleri nedeniyle tedavi görmedi. Dört hasta kemoterapi ile, 6 hasta kemoradyoterapi ile tedavi edildi. Hastaların medyan kemoterapi sayısı 4 kür (0-6) tespit edildi. Medyan takip süresi 43 (0,2-104,3) aydı. Hastaların medyan PS'si 39,9 ay (%95 güven aralığı (GA): 35,0-79,1) (Şekil 1A), medyan GS'si 59,1 ay (%95 GA: 39,1-80,8) (Şekil 1B) saptandı. Cerrahi sonrasında tedavi alan hasta grubunun PS'si 39,9 ay (%95 GA: 35,0-79,1), tedavi almayan hasta grubunun PS'si 3,3 ay (%95 GA: 3,8-34,3) saptandı (p=0,021) (Şekil 2A). Cerrahi sonrasında tedavi alan hasta grubunun GS'si 59,1 ay (%95 GA: 39,1-80,8), tedavi almayan hasta grubunun GS'si 9,4 ay (%95 GA: 7,3-36,5) saptandı (p=0,007) (Şekil 2B). Tedavi alan hasta grubunda kemoradyoterapi hastaların PS ve GS'si istatistiksel olarak anlamlı daha uzundu (PS ve GS için sırasıyla p değerleri; p=0,012 ve p=0,015) (Şekil 3A ve 3B).

Metastatik Endometrioid Endometrial Karsinom

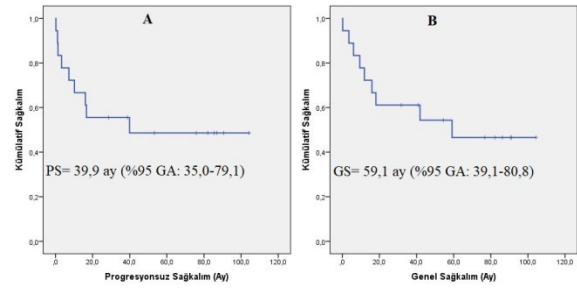
Tablo I. Hastaların klinikopatolojik özellikleri.

| | | n |
|-------------------------------------|---|------------------|
| Yaş | (Medyan) (Min-Maks, yıl) | 58 (39,4-81,9) |
| Semptom | Vajinal kanama | 16 |
| | Karın ağrısı | 2 |
| ECOG Performans Skoru | 0 | 7 |
| | 1 | 6 |
| | 2 | 1 |
| | 3 | 4 |
| BKİ | (Medyan) (Min-Maks, kg/m ²) | 28,3 (20,3-60,5) |
| Parite | Nullipar | 3 |
| | >1 | 15 |
| Cerrahi | TAH BSO | 11 |
| | TAH BSO + M | 7 |
| Tümör Boyutu | (Medyan) (Min-Maks, cm) | 5 (2,5-12,0) |
| Grade | 1 | 3 |
| | 2 | 8 |
| | 3 | 7 |
| Myometrial İnvazyon | <1/2 | 5 |
| | ≥1/2 | 13 |
| Alt Uterin Segment Tutulumu | Yok | 11 |
| | Var | 7 |
| Endoservikal Stromal Tutulum | Yok | 13 |
| | Var | 5 |
| Lenfovasküler Tutulum | Yok | 5 |
| | Var | 13 |
| CA 125 | (Medyan) (U/ml) | 128 (5-5485) |

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, BKİ: Beden Kitle İndeksi, TAH BSO: Total Abdominal Histerektomi Bilateral Salpingooferektomi, TAH BSO + M: Total Abdominal Histerektomi Bilateral Salpingooferektomi + Metastazektomi.

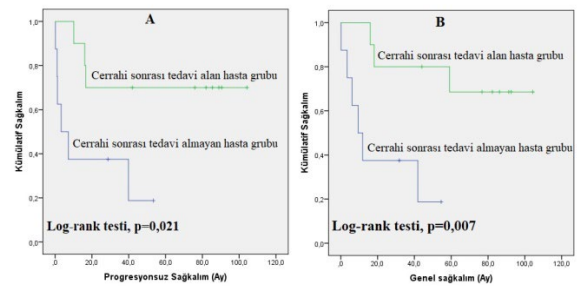
Tablo II. Hastaların tanı anı metastaz bölgeleri ve tedavi yönetimi.

| | | n |
|---------------------------------|---------------------|----------------|
| Metastaz Bölgeleri | Periton | 13 |
| | Bağırsak | 4 |
| | Kemik | 4 |
| | Karaciğer | 2 |
| | Mesane | 1 |
| | Akciğer | 1 |
| | Kranial | 1 |
| Tedavi Yönetimi | Tedavisiz izlem | 8 |
| | Kemoterapi | 4 |
| | Kemoradyoterapi | 6 |
| Kemoterapi Siklusu | (Medyan) (Min-Maks) | 4 (0-6) |
| Medyan Takip Süresi (ay) | (Medyan) (Min-Maks) | 43 (0,2-104,3) |



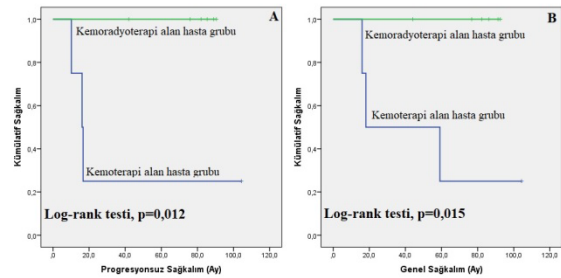
Şekil 1.

A) Tüm hastaların progresyonsuz sağkalım (PS) süresi. GA: Güven Aralığı. B) Tüm hastaların genel sağkalım (GS) süresi. GA: Güven Aralığı.



Şekil 2.

A) Cerrahi sonrasında tedavi alan ve almayan hasta grubun progresyonsuz sağkalım süresi. B) Cerrahi sonrasında tedavi alan ve almayan hasta grubun genel sağkalım süresi.



Şekil 3.

A) Kemoterapi ve kemoradyoterapi alan hasta grubunun progresyonsuz sağkalım süresi. B) Kemoterapi ve kemoradyoterapi alan hasta grubunun genel sağkalım süresi.

Kemoterapi ve kemoradyoterapi ile tedavi edilen hasta gruplarında gözlenen yan etkiler Tablo III'de gösterilmiştir. Tedavi ilişkili yan etkiye bağlı hiçbir hastada ölüm görülmemiştir. Kemoterapi grubunda grade 1-2 en sık gözlenen yan etki halsizlik, grade 3-4 olarak en sık gözlenen yan etki trombositopeni olarak tespit edildi. Kemoradyoterapi grubunda grade 1-2 ve grade 3-4 en sık gözlenen yan etki halsizlik olarak gözlemlendi. Kemoterapi ve kemoradyoterapi alan hasta gruplarında herhangi bir grade yan etki ve grade 3-4 yan

etki görülmesi açısından istatistiksel fark yoktu (herhangi grade yan etki için $p=0,40$; grade 3-4 yan etki için $p=0,747$).

Tablo III. Kemoterapi ve kemoradyoterapi alan hastalarda gözlenen yan etkiler.

| Yan Etkiler | Kemoterapi | | | Kemoradyoterapi | | |
|------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|-----------|-----------|
| | Herhangi bir grade | Grade 1&2 | Grade 3&4 | Herhangi bir grade | Grade 1&2 | Grade 3&4 |
| Bulantı/ Kusma | n | n | n | n | n | n |
| Halsizlik | 2 | 2 | - | 1 | 1 | - |
| Anemi | 3 | 3 | - | 3 | 2 | 1 |
| Trombositopeni | 2 | 2 | - | 1 | 1 | - |
| Nötropeni | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | - |
| AST/ ALT Yüksekliği | 2 | 2 | - | 1 | 1 | - |
| Akut Böbrek Hasarı | 1 | 1 | - | 1 | 1 | - |
| Nöropati | 1 | 1 | - | 1 | 1 | - |
| İshal | 1 | 1 | - | 1 | 1 | - |

AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz.

Tartışma ve Sonuç

Metastatik EK hastalarının tedavi yönetimi literatürde birçok çalışmada^{13,17-22} evre 3-4 endometrioid ve endometrioid olmayan hasta gruplarını içermektedir. Tanı anı metastatik EEK hasta görülme oranı az olduğu için^{10,22} bu hasta grupları literatürde evre 3-4 endometrioid olmayan EK hasta grupları ile birlikte değerlendirilmektedir. Çalışmamız sadece evre 4 EEK hasta gruplarını içermekte olup, bu grup hastalarda tercih edilen tedavi seçeneklerinin sağkalım üzerine etkisine cevap aramıştır. Çalışmamızda operasyon sonrasında tedavi alan metastatik EEK hasta grubunda tedavi almayan gruba göre istatistiksel anlamlı PS ve GS değerleri elde edilmiştir. Post-operatif dönemde tedavi alan hastalar arasında kemoradyoterapi alan hasta grubunda sadece kemoterapi ile tedavi edilen hastalara göre istatistiksel anlamlı daha uzun PS ve GS saptanmıştır.

Çalışmamızdaki tedavi alan hastalarda gösterilen sağkalım faydası NCCN, ESMO gibi kuruluşların uluslararası rehberlerinde de önerildiği üzere metastatik EEK hastalarına operasyon sonrası sistemik tedavi verilmesini desteklemektedir^{12,16}. Çalışmamızda operasyon sonrasında tedavi alan EEK hastalarında; diğer endometrioid olmayan EK hastalarını da içeren diğer çalışmalara göre^{13,17-22} PS ve GS değerleri açısından daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalarda^{13,17-22} metastatik evrede EEK ve EEK olmayan hastalara ait PS ve GS değerleri ayrı ayrı

sunulmamıştır. Çalışmamızdaki bu sonuçlar metastatik evrede endometrioid patolojinin endometrioid olmayan patolojiye göre sağkalımın daha iyi olduğunu desteklemektedir. Post-operatif dönemde kemoradyoterapi ve kemoterapiyi karşılaştıran çalışmalar genellikle evre 3-4 EEK hastalarını içermektedir^{21,22}. Bu çalışmalarda^{21,22} evre 4 EEK hastaları özelinde kemoterapinin ve kemoradyoterapinin sağkalım üzerine etkileri sunulmamıştır. Çalışmamızda kemoradyoterapi alan hasta grubunun kemoterapi alan gruba göre PS ve GS değerlerinin istatistiksel anlamlılık oluşturması, metastatik evrede de seçilmiş hasta grubunda kemoradyoterapinin tercih edilebileceğini göstermektedir. Ancak bu bulgu çalışmamızdaki hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle daha yüksek hasta sayısı içeren çalışmalarla desteklenmelidir.

Çalışmamızda post-operatif dönemde kemoradyoterapi ve kemoterapi alan hastaların yan etkileri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Her iki tedavi şeklinin yan etki yönetimi açısından tolere edilebilir olduğu görülmüştür. Post-operatif dönemde kemoradyoterapi ve kemoterapi alan hastaları karşılaştıran çalışmalarda^{13,21} yan etkiler metastatik EEK özelinde değerlendirilmemiştir.

Literatürde EK'ye bağlı beyin metastazlarının insidansı %0,3-0,9 arasında değişmektedir^{23,24}. Kranial metastazı olan EEK hastaları sınırlı vakada bildirilmiştir²⁵. Hastalarımız içerisinde tanı anı kranial metastazı olan bir hasta mevcuttu. Kranial metastaz bu hasta grubunda her ne kadar az görülse de santral sinir sistemi semptomu olan hastalar olası kranial metastaza yönelik taranmalıdır.

Çalışmamızın retrospektif olması, kemoradyoterapi ve kemoterapi alan hastaların karşılaştırılmasında sınırlı sayıda hasta olması, yan etkilerin hastane elektronik sistemi üzerinde yazılan verilere göre değerlendirilmesi çalışmamızın başlıca kısıtlayıcı yönleridir.

Tanı anı metastatik EEK hasta sayısı az olduğu için tek başına bu hasta grubunda operasyon sonrasında kemoterapi ve kemoradyoterapi tedavi seçeneklerini karşılaştıran çalışmalar literatürde sınırlıdır. Metastatik EEK hastalarına operasyon sonrası sistemik tedavi verilmesi sağkalımı olumlu yönde etkilemektedir. Seçilmiş hasta grubunda kemoradyoterapi tercih edilebilecek bir tedavi seçeneğidir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 03/03/2021
Karar No: 2021-5/26

Araştırmacı Katkı Beyanı: B.O., T.E., E.Ç.; Veri toplama ve işleme: B.O., S.S., B.D., G.İ.; Analiz ve verilerin yorumlanması: B.O., A.B.S., B.C.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: B.O., C.D.A., K.Ö., A.D., E.Ç., T.E.

Metastatik Endometrioid Endometrial Karsinom

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Yazarların beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Lee NK, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstetrics & Gynecology*. 2007;109(3):655-62.
3. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine*. 2014;45(1):28-36.
4. Barry JA, Azizzia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2014;20(5):748-58.
5. Ali AT. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2014;24(3).
6. Zhang Y, Liu H, Yang S, Zhang J, Qian L, Chen X. Overweight, obesity and endometrial cancer risk: results from a systematic review and meta-analysis. *The International journal of biological markers*. 2014;29(1):e21-e9.
7. Kimura T, Kamiura S, Yamamoto T, Seino-Noda H, Ohira H, Saji F. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004;85(2):145-50.
8. Kurman RJ, Maria LC, Herrington CS. World Health Organisation classification of tumours of the female reproductive organs. International Agency for Research on Cancer, 2014.
9. Ueda SM, Kapp DS, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Husain A, et al. Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198(2):218. e1-. e6.
10. Dunton CJ, Balsara G, McFarland M, Hernandez E. Uterine papillary serous carcinoma: a review. *Obstetrical & gynecological survey*. 1991;46(2):97-102.
11. Obstetricians ACO, Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2005;106(2):413-25.
12. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2013;24:vi33-vi8.
13. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(1):36-44.
14. Mundt AJ, McBride R, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Connell PP. Significant pelvic recurrence in high-risk pathologic stage I-IV endometrial carcinoma patients after adjuvant chemotherapy alone: implications for adjuvant radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2001;50(5):1145-53.
15. Aoki Y, Kase H, Watanabe M, Sato T, Kurata H, Tanaka K. Stage III endometrial cancer: analysis of prognostic factors and failure patterns after adjuvant chemotherapy. *Gynecologic oncology*. 2001;83(1):1-5.
16. National Comprehensive Cancer Network. Uterine Neoplasms, Version 3.2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf
17. Miller D, Filiaci V, Fleming G, Mannel R, Cohn D, Matsumoto T, et al. Late-Breaking Abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2012;125(3):771.
18. Dimopoulos MA, Papadimitriou CA, Georgoulas V, Mouloupoulos LA, Aravantinos G, Gika D, et al. Paclitaxel and cisplatin in advanced or recurrent carcinoma of the endometrium: long-term results of a phase II multicenter study. *Gynecologic oncology*. 2000;78(1):52-7.
19. Pignata S, Scambia G, Pisano C, Breda E, Di Maio M, Greggi S, et al. A multicentre phase II study of carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line chemotherapy for patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: the END-1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) group. *British journal of cancer*. 2007;96(11):1639-43.
20. Vale CL, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(8).
21. Lester-Coll NH, Park HS, Rutter CE, Corso CD, Young MR, Ratner ES, et al. Who benefits from chemoradiation in stage III-IVA endometrial cancer? An analysis of the National Cancer Data Base. *Gynecologic oncology*. 2016;142(1):54-61.
22. Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(24):2317-26.
23. Aalders J, Abeler V, Kolstad P. Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a clinical and histopathological study of 379 patients. *Gynecologic oncology*. 1984;17(1):85-103.
24. Cormio G, Lissoni A, Losa G, Zanetta G, Pellegrino A, Mangioni C. Brain metastases from endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1996;61(1):40-3.
25. Shiohara S, Ohara M, Itoh K, Shiozawa T, Konishi I. Successful treatment with stereotactic radiosurgery for brain metastases of endometrial carcinoma: a case report and review of the literature. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2003;13(1).

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Patolojik Humerus Kırığı olan Erişkin Hastaların Tedavisi: Tek Merkez Deneyimi, Retrospektif Çalışma

Ali Erkan YENİGÜL, Yücel BİLGİN, Arif ÇAKAR, Muhammet Sadık BİLGİN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Patolojik humerus kırıkları; tümörlerin, enfeksiyonların, metabolik hastalıkların veya nöromusküler hastalıkların kemik yapısı üzerindeki negatif etkileri sonucu gelişebilir. Tedavisi zordur ve özel donanımlara sahip sağlık merkezlerinde yapılabilir. Bu çalışmada son on yıl içinde kliniğimizde edindiğimiz tecrübeyi paylaşarak, patolojik humerus kırıklarının çeşitli tedavi yöntemlerini ve bunların sonuçlarını analiz etmeyi amaçladık. 2010-2020 tarihleri arasında kliniğimizde patolojik humerus kırığı nedeniyle tedavi almış olguların: yaş, cinsiyet, primer tanı, patolojik kırık yerleşimi, kırık öncesi mobilizasyonu, uygulanan cerrahi yöntem, hastanede yatış süresi, takip süreleri, Musculoskeletal Tumor Society skorları ve radyolojik görüntüleme yöntemleri incelendi. Çalışmaya 14 erkek, 13 kadın olmak üzere 27 olgu katıldı. Yaş ortalaması 57 (21-77) idi. 16'sında metastaz nedeni, 11'inde primer tümör nedeni kırık vardı. Kırık yerleşiminin 11 olguda humerus proksimalinde, 12 olguda humerus şaftında ve 4 olguda humerus distalinde idi. 10 olguya omuz protezi, 2 olguya plak-vidayla osteosentez, 8 olguya interkalar protez, 4 olguya intramedüller çivileme, 3 olguya dirsek protezi uygulandı. Olguların hastanede yatış süreleri ortalama 9(2-30) gündü. MSTS değerlerinde ameliyat sonrası artış ortalama %40 olarak belirlendi. Olguların takip süreleri ortalama 35(7-72) aydı ve 6 hastada komplikasyon gelişti. Patolojik humerus kırıkları nadir görülmesine rağmen çok farklı tanılar nedeniyle oluşabiliyorlar ve çok farklı tedavi modaliteleri gerektirebiliyorlar. Metastaz nedeni patolojik humerus kırıkları daha sık görülürken, primer tümör nedeni kırıklarda sağkalm daha uzundur.

Anahtar Kelimeler: Patolojik kırık. Humerus. Metastaz. İntramedüller çivi. İnterkalar protez. Tümör protez.

Treatment of Adult Patients with Pathologic Humerus Fracture: Single Center Experience, Retrospective Study

ABSTRACT

Pathological humeral fractures; It can develop as a result of the negative effects of tumors, infections, metabolic diseases or neuromuscular diseases on the bone structure. It is difficult to treat and can be done in health centers with special equipment. In this study, we aimed to analyze various treatment methods of pathological humeral fractures and their results by sharing the experience we have gained in our clinic in the last ten years. The patients who received treatment for pathological humeral fracture in our clinic between 2010-2020: age, gender, primary diagnosis, pathological fracture location, mobilization before fracture, surgical method, hospitalization time, follow-up periods, Musculoskeletal Tumor Society scores and radiological images were analyzed. Twenty-seven cases, 14 males and 13 females, participated in the study. The mean age was 57 (21-77). 16 had fractures due to metastasis and 11 had fractures due to primary tumor. Fracture localization was proximal to the humerus in 11 cases, in the humeral shaft in 12 cases, and distal to the humerus in 4 cases. Shoulder prosthesis was applied in 10 cases, osteosynthesis with plate-screw in 2 cases, intercalary prosthesis in 8 cases, intramedullary nailing in 4 cases and elbow prosthesis in 3 cases. The mean hospital stay of the cases was 9(2-30) days. Postoperative increase in MSTS values was determined as 40% on average. The mean follow-up period of the cases was 35(7-72) months and complications developed in 6 patients. Although pathological humeral fractures are rare, they can occur due to different diagnoses and require very different treatment modalities. While pathological humerus fractures due to metastasis are more common, survival is longer in fractures caused by primary tumor.

Key Words: Pathological fracture. Humerus. Metastasis. Intramedullary nail. Intercalary prosthesis. Tumor prosthesis.

Geliş Tarihi: 18.Şubat.2022

Kabul Tarihi: 24.Mart.2022

Dr. Ali Erkan YENİGÜL
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0505 825 46 19
E-posta: alierkanyenigul@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Ali Erkan YENİGÜL: 0000-0002-2690-9488

Arif ÇAKAR: 0000-0002-4185-8527

Muhammet Sadık BİLGİN: 0000-0003-2415-9529

Patolojik kırıklar tümörlerin, enfeksiyonların, metabolik hastalıkların veya nöromusküler hastalıkların kemik yapısı üzerindeki negatif etkileri sonucu gelişebilir¹. Tümöre bağlı patolojik kırıklar tüm patolojik kırıkların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Erişkinlerde en sık görülen kemik malignitesi malign tümör metastazlarıdır²⁻⁴. Humerus, femurdan sonra en sık metastaz görülen ikinci kemiktir^{5,6}. En sık meme, akciğer ve böbrek malign tümörlerinin metastazları görülmektedir^{7,8}. Tüm uzun kemik patolojik kırıkları içinde humerus patolojik kırıklarının sıklığı %16-%27 oranlarında bildirilmiştir⁹⁻¹¹.

Humerus yük taşımayan bir kemik olduğundan humerusa ait litik lezyonlar genellikle daha geç başvuruda bulunmaktadır. Tümöre sekonder patolojik humerus kırıklarının tedavisinde konservatif ve cerrahi yöntemler kullanılabilir. Cerrahi yöntemler literatürde konservatif yöntemlere göre daha üstün bulunmuştur¹⁰. Cerrahi tedavide amaç; lokal tümör kontrolünün sağlanması, ağrının giderilmesi ve fonksiyonların daha hızlı bir sürede geri kazanılmasıdır¹⁰.

Kliniğimiz üçüncü basamak bir üniversite hastanesindedir ve tecrübeli bir kas iskelet sistemi tümörleri konseyine sahiptir. Bu nedenle patolojik humerus kırıklarının yaygın olarak yapıldığı bir merkezdir. Bu çalışmada son on yıl içinde kliniğimizde edindiğimiz tecrübeyi paylaşarak, patolojik humerus kırıklarının çeşitli tedavi yöntemlerini ve bunların sonuçlarını analiz etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Ocak 2010- Aralık 2020 tarihleri arasında kliniğimizde patolojik humerus kırığı nedeniyle tedavi almış olgular retrospektif incelendi. Etik kurul onayı üniversitemiz Etik Kurulunda 2021-3/9 sayılı kararı ile kayıtlıdır. Çalışma, Helsinki Beyannamesi'nde belirtilen etik ilkelere uygun olarak yürütüldü.

Çalışmaya humerus patolojik kırığı nedeniyle kliniğimizde ameliyat edilen ve cerrahi sonrası en az 6 aylık takip bulguları olan olgular dahil edildi. Konservatif takip edilen, cerrahi sonrası takip süresi 6 aydan kısa olan ve takipleri kayıtlarında eksiklik olgular çalışmaya alınmadı. Olguların tanı ve tedavi aşamaları üniversitemizdeki ortopedik onkoloji, medikal onkoloji, radyasyon onkolojisi, radyoloji ve patoloji uzmanlarının bulunduğu multi-disipliner kas iskelet sistemi tümörleri konseyi tarafından değerlendirme ile yönetildi. Tüm cerrahi işlemler tek ortopedik onkoloji cerrahi tarafından uygulandı.

Çalışma tarihleri arasında kliniğimize patolojik humerus kırığı nedeniyle 52 hasta başvurmuştur. 25 hasta çeşitli nedenlerle (ameliyatı reddetme, başka merkeze başvurma, konservatif tedavi veya takiplerinin olmaması) çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma kriterlerini karşılayan toplam 27 olgunun 27 patolojik humerus kırığı çalışmaya dahil edildi. Tüm olguların yaş, cinsiyet, primer tanı, patolojik kırık yerleşimi (proksimal humerus, humerus shaft, distal humerus), kırık öncesi mobilizasyon durumu (normal, kısıtlı, ağrılı), uygulanan cerrahi yöntem (implant), hastanede yatış süresi, takip süreleri ve radyolojik görüntüleme yöntemleri incelendi. Takip süresince revizyon cerrahisi yapıldı ise nedenleri araştırıldı ve takip süresinde ex olan hastalar belirlendi. Hastaların klinik değerlendirmesi ameliyat öncesi ve ameliyat

sonrası 3. ayda yapılan Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) skorlarına göre değerlendirildi. Tüm tıbbi verilere MIA-MED® hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ulaşıldı.

Çalışmamızda tanımlayıcı istatistiklerde sayı, yüzde, ortalama, maksimum-minimum değer ve median değerleri kullandı. Mortalite analizi Kaplan-Meier yöntemiyle yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. Biyoistatistiksel analiz SPSS 23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 14 erkek ve 13 kadın olgunun yaş ortalaması 57 (21-77)'di. Olguların takip süreleri ortalama 35 (7-72) aydı. Olguların tümünde patolojik kırık tümöral nedenlere bağlıydı. 16'sında metastaz nedenli patolojik kırık var iken 11'inde primer tümör nedenli patolojik kırık vardı. Kırık yerleşiminin 11 olguda humerus proksimalinde, 12 olguda humerus shaftında ve 4 olguda humerus distalinde olduğu görüldü. 14 olguya kırık öncesinde omuz veya dirsek hareketlerinde kısıtlılık ve ağrı eşlik ediyordu. 4 olgu sadece ağrı tariflerken 9 olguda herhangi bir şikayet yoktu. Tablo 1'de çalışma grubundaki hastalar ve verileri özetlenmektedir.

Uygulanan cerrahi tedavi yöntemlerini incelendi. Proksimal humerus patolojik kırığı olan 10 olguya omuz protezi uygulanırken 1 olguya plak-vidayla osteosentez uygulandı. Humerus shaft kırığı olan 8 olguya interkalar protez uygulanırken 4 olguya intramedüller çivileme yapıldı. Humerus distalinde patolojik kırık olan 3 olguya dirsek protezi 1 olguya da plak-vidayla osteosentez uygulandı. Şekil 1 de vaka örnekleri radyolojik tetkikleriyle birlikte verilmiştir. Olguların hastanede yatış süreleri ortalama 9 (2-30) gündü.

Olguların klinik değerlendirmesinde ameliyat öncesi yapılan MSTS değerleri ortalama %56 (%40-%60) ve ameliyattan 3 ay sonraki kontrol MSTS değerleri ortalama %80 (%53-%93) şeklinde idi. MSTS değerlerinde ameliyat sonrası artış ortalama %40 olarak belirlendi.

Komplikasyonları incelediğimizde takipler esnasında 2 olguda derin cerrahi alan enfeksiyonu gelişti. Debridman cerrahisi ve antibiyotik uygulamasıyla tedavi edildiler. İnterkalar protez uygulanan bir olguda implant yetmezliği gelişti ve yine interkalar protez ile revizyon yapıldı. Plak vidayla tedavi edilen bir proksimal humerus patolojik kırığı olan olgu, implant yetmezliği geliştiğinden omuz protezi ile revizyon yapıldı. Dirsek protezi uygulanan bir olgu nüks nedeniyle olguya fourquarter amputasyon

Patolojik Humerus Kırığı Tedavisi

Tablo I. Çalışma grubundaki hastalar ve verileri.

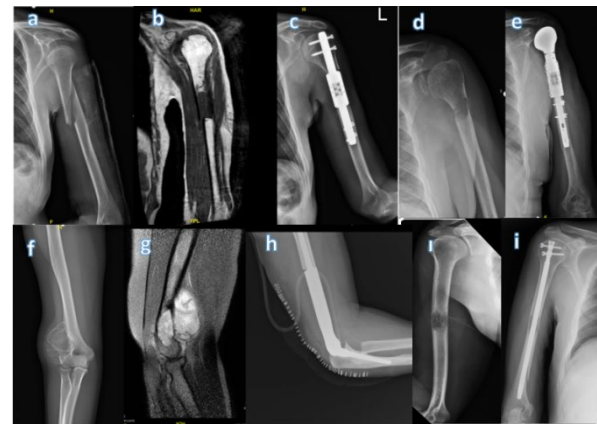
| YAŞ | CİNSİYET | PRİMER TANI | KIRIK YERİ | KIRIK ÖNCESİ MOBİLİZASYON | UYGULANAN CERRAHİ | HASTANED E YATIŞ SÜRESİ | TAKİP SÜRE(AY) | REVİZYON | ÖLÜM |
|-----|----------|-------------------------------------|-----------------------|---------------------------|------------------------|-------------------------|----------------|----------|------|
| 62 | E | PROSTAT CA | SOL HUMERUS ŞAFT | NORMAL | İMÇ | 7 | 48 | HAYIR | YOK |
| 51 | K | MEME CA | SOL HUMERUS ŞAFT | NORMAL | İMÇ | 6 | 36 | HAYIR | EX |
| 21 | E | OSTEOSARKOM | SAĞ HUMERUS PROKSİMAL | KISITLI,AĞRILI | OMUZ PROTEZİ | 11 | 70 | EVET | YOK |
| 32 | K | SİNOVİAL SARKOM | SOL HUMERUS DİSTAL | KISITLI,AĞRILI | DIRSEK PROTEZİ | 8 | 51 | EVET | EX |
| 66 | K | RCC | SOL HUMERUS ŞAFT | NORMAL | INTERKALAR PROTEZ | 4 | 44 | HAYIR | EX |
| 64 | K | MULTİBL MYELOM | SOL HUMERUS PROKSİMAL | NORMAL | OMUZ PROTEZİ | 22 | 60 | HAYIR | EX |
| 58 | E | MULTİBL MYELOM | SAĞ HUMERUS PROKSİMAL | NORMAL | OMUZ PROTEZİ | 4 | 62 | HAYIR | EX |
| 48 | E | RCC | SAĞ HUMERUS ŞAFT | AĞRILI | INTERKALAR PROTEZ | 3 | 52 | EVET | EX |
| 61 | E | MALİGN PERİFERİK SİNİR KILIF TÜMÖRÜ | SAĞ HUMERUS DİSTAL | KISITLI,AĞRILI | DIRSEK PROTEZİ | 30 | 24 | EVET | EX |
| 69 | E | AKCİĞER CA | SOL HUMERUS ŞAFT | AĞRILI | INTERKALAR PROTEZ | 5 | 28 | HAYIR | EX |
| 63 | E | OSTEOSARKOM | SAĞ HUMERUS PROKSİMAL | KISITLI,AĞRILI | OMUZ PROTEZİ | 12 | 18 | EVET | EX |
| 58 | E | AKCİĞER CA | SOL HUMERUS ŞAFT | NORMAL | INTERKALAR PROTEZ | 21 | 39 | HAYIR | EX |
| 44 | K | OSTEOSARKOM | SAĞ HUMERUS DİSTAL | KISITLI,AĞRILI | DIRSEK PROTEZİ | 5 | 72 | HAYIR | YOK |
| 62 | E | MULTİBL MYELOM | SAĞ HUMERUS ŞAFT | KISITLI,AĞRILI | INTERKALAR PROTEZ | 35 | 68 | HAYIR | YOK |
| 70 | K | MEME CA (İNVAZİV DUKTAL) | SOL HUMERUS ŞAFT | NORMAL | INTERKALAR PROTEZ | 5 | 34 | HAYIR | EX |
| 57 | E | PLAZMASİTOM | SAĞ HUMERUS PROKSİMAL | KISITLI,AĞRILI | OMUZ PROTEZİ | 5 | 24 | HAYIR | YOK |
| 63 | E | AKCİĞER CA | SOL HUMERUS PROKSİMAL | KISITLI,AĞRILI | OMUZ PROTEZİ | 4 | 14 | HAYIR | YOK |
| 61 | K | MEME CA (İNVAZİV DUKTAL) | SOL HUMERUS DİSTAL | KISITLI,AĞRILI | PLAK-VİDA | 5 | 55 | HAYIR | EX |
| 56 | E | TROİD PAPİLLER CA | SOL HUMERUS ŞAFT | NORMAL | INTERKALAR PROTEZ | 6 | 11 | HAYIR | EX |
| 45 | K | TROİD CA | SOL HUMERUS ŞAFT | NORMAL | INTERKALAR PROTEZ | 2 | 7 | HAYIR | EX |
| 50 | K | TROİD PAPİLLER CA | SOL HUMERUS PROKSİMAL | KISITLI,AĞRILI | OMUZ PROTEZİ | 5 | 26 | HAYIR | YOK |
| 77 | K | RCC | SAĞ HUMERUS PROKSİMAL | KISITLI,AĞRILI | PLAK-VİDA/OMUZ PROTEZİ | 12 | 35 | EVET | EX |
| 64 | K | ENKONDROM | SOL HUMERUS PROKSİMAL | KISITLI,AĞRILI | OMUZ PROTEZİ | 5 | 30 | HAYIR | YOK |
| 58 | E | GIS ADENO CA | SAĞ HUMERUS PROKSİMAL | KISITLI,AĞRILI | OMUZ PROTEZİ | 5 | 17 | HAYIR | YOK |
| 66 | E | RCC | SAĞ HUMERUS ŞAFT | AĞRILI | İMÇ | 5 | 11 | HAYIR | YOK |
| 62 | K | MULTİBL MYELOM | SOL HUMERUS ŞAFT | KISITLI,AĞRILI | İMÇ | 5 | 9 | HAYIR | YOK |
| 57 | K | MULTİBL MYELOM | SAĞ HUMERUS PROKSİMAL | AĞRILI | OMUZ PROTEZİ | 5 | 10 | HAYIR | YOK |

CA: Kanser, RCC: Böbrek hücreli kanser, GİS: Gastrointestinal sistem, İMÇ: İntramedüller çivi

(interskapulotorasik ampütasyon) yapıldı. Osteosarkom tanılı bir olguda yumuşak doku nüksü gelişti ve yumuşak doku geniş sınırlar ile eksize edildi.

Hastalar primer tümör ve metastatik tümör gruplarına ayrılıp sağkalım açısından incelendi. Takip süresince olguların 15'inin yaşamını yitirdiği belirlendi. Median sağkalım postoperatif dönemde 51 ($\pm 11,81$) ay olarak tespit edildi. Bu olguların 4'ü primer tümör grubunda 11'i metastatik tümör grubundaydı. Primer tümör grubunda median sağkalım postoperatif dönemde 62 ($\pm 2,55$) ay ve metastatik tümör grubunda median sağkalım postoperatif dönemde 36 ($\pm 1,64$) ay olarak tespit edildi. Her iki grubun sağkalımı Kaplan-Meier yöntemiyle karşılaştırıldığında metastatik tümör grubunda sağkalım istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü (Long Rank test: $p=0,004$, Breslow test: $p=0,025$, Tarone-Ware test: $p=0,011$) (Şekil 2).

postoperatif dönemde 36 ($\pm 1,64$) ay ve primer lezyonlarda median sağkalım postoperatif dönemde 62 ($\pm 2,55$) ay olduğu tespit ettik. Bu sürelerden de anlaşılacağı üzere beklenen sağkalımın uzun olması dolayısıyla cerrahi yöntemler ön plana çıkmaktadır. Literatür verileri de benzer şekilde cerrahi yöntemleri desteklemektedir.

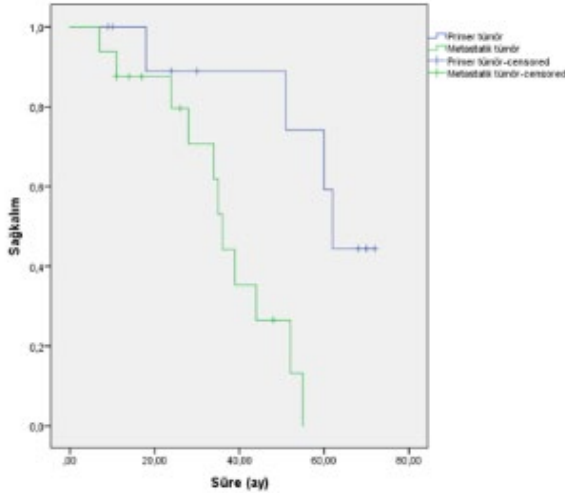


Şekil 1.

a,b,c: 58 yaş erkek olgu-Akciğer kanseri metastazı-İnterkalar protez. d,e:63 yaş erkek olgu-Akciğer kanseri metastazı-Omuz protezi. f,g,h: 44 yaş kadın olgu-Osteosarkom-Dirsek protezi. i,i: 66 yaş erkek olgu-RCC metastazı-İMÇ (RCC: Renal hücreli kanser, İMÇ: İntramedüller çivi)

Tartışma ve Sonuç

Humerus patolojik kırıklarının tedavisinde amaç ağrısız ve fonksiyonel bir üst ekstremité sağlanmasıdır. Tedavide konservatif ve cerrahi yöntemler uygulanabilmektedir. Hastaların sağ kalımlarını incelediğimizde çalışmamızda metastatik lezyon zeminindeki kırıklarda median sağkalım



Şekil 2.

Humerus patolojik kırıklarında tedavi sonrası sağkalımın Kaplan-Meier yöntemiyle değerlendirilmesine ait grafik.

Humerus patolojik kırıklarına en sık proksimal humerus ve humeral shaft bölgelerinde rastlanılmaktadır. Distal humerus patolojik kırıkları daha nadirdir⁸. Çalışmamızda da literatürle uyumlu dağılım görülmektedir. Humerus patolojik kırıklarında uygulanacak cerrahi tedavi yöntemi anatomik bölgeye göre değişmektedir¹². Proksimal kırıklarda ekleme yakınlığı göre plak-vida veya rezeksiyon protezi uygulanabilmektedir. Shaft kırıklarında İMÇ, rezeksiyon-interkalar protez ve plak-vida uygulaması, distal kırıklarda da plak-vida uygulaması veya dirsek protezi cerrahi yapılabilmektedir¹².

Primer tümöre bağlı patolojik kırıklarda genellikle tümöre yönelik açık cerrahi girişim ihtiyacı bulunmakla birlikte metastaza bağlı kırıklarda fiksasyonun yanında açık cerrahi ihtiyacı tartışmalıdır. Literatürde her iki yöntemin de başarılı olduğunu destekleyen yayınlar mevcuttur. Pizzo RA ve ark. 17 olguluk serilerinde küretaj ve sementlemeyle birlikte İMÇ tespiti uygulamışlardır. Ortalama 20,2 aylık takipte MSTS skorunda anlamlı artış ve ağrı azalma olduğunu rapor etmişlerdir¹³. Redmont BJ. ve ark. 16 patolojik humerus kırığı olgusu içeren serilerinde de tümör için herhangi bir girişim yapılmadan kapalı İMÇ ile tespit yöntemini uygulamışlardır¹⁴. Fonksiyonlarda erken geri dönüş, minimum morbidite ve kısa operasyon süresi avantajlarının olduğunu belirtmişlerdir. Bizim serimizde de 10 tane patolojik humerus shaft kırığı tanıli olgumuz bulunmaktadır. Bu hastaların 7'sinde rezeksiyon interkalar protez ve 3'ünde İMÇ ile tespit uygulamıştık. İMÇ uygulanan hastalarda takip sonrasında herhangi bir komplikasyon yaşamazken interkalar protez uyguladığımız bir olgumuzda takip sırasında implant yetmezliği gelişti.

Humerus İMÇ'leri antegrad veya retrograd yöntemle uygulanabilmektedirler. Bizim uygulamamızda tüm hastalara antegrad yöntemle uygulanmış olup peroperatif dönemde herhangi bir komplikasyonla karşılaşmamıştır. Her iki yöntemin uygulandığı bir olgu serisinde patolojik humerus kırığı tanıli hastaların 7'sine retrograd İMÇ uygulanmıştır. 2 olguda intraoperatif kırık geliştiği rapor edilmiştir. Retrograd teknikte, suprakondiler bölgedeki giriş yerinde kırık gelişebileceği belirtilmiştir¹⁵.

Diğer cerrahi tespit yöntemleri de foto-dinamik stabilizasyon ve karbon İMÇ'lerdir. Foto-dinamik stabilizasyonda monomer enjekte edilen çiviler 436 NM ışığa maruz bırakılır ve monomer polimerize olarak çivi genişlemeyle birlikte stabilite sağlar. Bu reaksiyon ekzotermik olup yaklaşık 62°C ısı oluşuma neden olmaktadır¹⁶. Zoccali C. Ve ark.'larının makalesinde, foto-dinamik stabilizasyon 13 patolojik humerus kırığına uygulanıp minimum 24 ay takip edilmiştir. Radyolusen yapıda olması, hastaların daha sonraki radyoterapilerinin uygulanmasında avantaj sağladığı belirtilmiştir. Fakat 2 hastada çivi rüptürü gelişmiş olup plak-vidayla revizyon cerrahisi ihtiyacı doğurmuştur¹⁶. Diğer bir tespit yöntemi de karbon İMÇ'lerdir. Collis PM. ve ark.'ları melanom metastazına sekonder patolojik humerus kırığı olgu sunumlarında karbon İMÇ'nin radyolusen yapıda olmasının, kaynama ve tümör nüksü açısından takibi kolaylaştırdığı, ileride yapılacak bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemelerde (MRG) metal artefaktı oluşturmaması nedeniyle avantaj sağladığı, fakat çivinin radyolusen olması nedeniyle distalden kilitlenmesinin zor olduğu vurgulanmıştır¹⁷. Bu yöntemlerin sonuçlarıyla ilgili henüz yeterli literatür verisi bulunmamaktadır.

Ayrıca literatürde tanımlanmış farklı bir tedavi yöntemi de perkütan osteoplastidir. Cerrahi açıdan yüksek riskli hastalarda kullanımı önerilmektedir. Stabilizasyon sağladığı, ağrıyı azalttığı ve fonksiyonu arttırdığı literatürde ki sınırlı sayıda olgu sunumunda gösterilmiştir¹⁸⁻²⁰. Görüntüleme eşliğinde kırık redüksiyonunu takiben humerus intramedüller bölgesine polimetil metakrilat (PMMA) sement enjekte edilmektedir. Ek destek olarak intramedüller Kirschner telleri de yerleştirilebilmektedir. Bizim olgularımızda bu yöntemin uygulandığı olgu bulunmamaktadır.

Özellikle metastatik hastalarda sistemik tutulumla bağlı hastalara cerrahi işlem için genel anestezi uygulaması yüksek riskli olabilmektedir. Bu durumlarda interskalen blok yöntemi kullanılabilir. Hamal PK. ve ark. yayınladıkları olgu sunumunda, göğüs duvarı tutulumlu multipl myeloma sekonder patolojik humerus kırığı tanıli olguda, genel yüksek perioperatif risk göz önünde bulundurularak humerus shaft kırığının açık redüksiyon internal fiksasyonu için ultrason eşliğinde sedasyonlu

Patolojik Humerus Kırığı Tedavisi

interskalen brakiyal pleksus bloğu yapmışlardır. İntraoperatif hemodinamide sorun gelişmemiş ve nörolojik sekel oluşmamıştır. Kaynakların sınırlı olduğu alanlarda sistemik yayılımı olan maligniteli hastalarda dikkatli bir şekilde yapılırsa ultrason eşliğinde interskalen brakiyal pleksus bloğu iyi perioperatif sonuç için çok yararlı bir alternatif teknik olabileceğini belirtmişlerdir²¹.

Patolojik humerus kırığına sekonder morbidite ve mortalite Amen TB ve ark. çalışmasında ayrıntılı olarak incelenmiştir. 30417 patolojik olmayan humerus kırığı ve 449 patolojik humerus kırığı hastası morbidite ve mortalite açısından karşılaştırılmıştır. Patolojik humerus kırığı hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde mortalitede, minör komplikasyonlarda, hastane yatış süresinde ve hastaneye yeniden başvuruda artış olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca patolojik humerus kırığı hastalarında pulmoner komplikasyonlar, renal komplikasyonlar, tromboembolik komplikasyonlar ve transfüzyon ihtiyacı daha yüksek bulunmuştur²². Bayram S. ve ark. çalışmasında da 52 humerus patolojik kırığı hastası retrospektif incelenmiştir. Hastaların sağkalımının tümör büyüme hızı, karşı ekstremitelerde de patolojik kırık varlığı ve Eastern Cooperative Oncology Group performance statüsü (ECOG-PS) ile korele olarak azaldığı gösterilmiştir²³. Bizim olgularımızda da primer tümör grubunda median sağkalım postoperatif dönemde 62 ($\pm 2,55$) ay ve metastatik tümör grubunda median sağkalım postoperatif dönemde 36 ($\pm 1,64$) ay olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızın eksik yönleri retrospektif olması, kayıtlara dayalı olması ve hasta grubunun oldukça heterojen olmasıdır. Fakat bu kırıklarının çoğunun tümör metastazları neticesinde geliştiği düşünüldüğünde primer tümör spektrumunun oldukça geniş olması heterojeniteyi kaçınılmaz kılmaktadır. Ancak çok geniş hasta sayısı ile metastazlar sınıflandırılarak daha ayrıntılı sonuçlara ulaşılabilir.

Patolojik humerus kırıkları nadir görülmesine rağmen çok farklı tanımlar nedeniyle oluşabiliyorlar ve çok farklı tedavi modaliteleri gerektirebiliyorlar. Metastaz nedenli patolojik humerus kırıkları daha sık görülürken, primer tümör nedenli kırıklarda sağkalım daha uzundur. Cerrahi tedaviler sonrası klinik olarak iyileşmeler açıkça görülmektedir. Komplikasyonların ve nükslerin de kaçınılmaz olduğu bu tür olguların tedavileri tam donanımlı özel merkezlerde devam etmesi başarımın en önemli gerekçesi olduğu inancındayız.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 03.02.2021
Karar No: 2021-3/9

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: A.E.Y., M.S.B ; Veri toplama ve işleme: A.E.Y., A.Ç. ; Analiz ve verilerin yorumlanması: A.E.Y., Y.B.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: A.E.Y., M.S.B, Y.B.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Finansal destek yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Yang CH, Kuo FC, Lee CH. Pathological humerus fracture due to anti-interferon-gamma autoantibodies: A case report. *World J Orthop.* 2021;12:938–44.
2. Miller F, R W. Carcinoma of the breast metastatic to the skeleton. *Clin Orthop Relat Res.* 1984;Apr:121–7.
3. Habermann E, Lopez R. Metastatic disease of bone and treatment of pathological fractures. *Orthop Clin North Am.* 1989;20:469–86.
4. Brage ME, Simon MA. Evaluation, prognosis, and medical treatment considerations of metastatic bone tumors. *Orthopedics.* 1992;15:589–96.
5. Dijkstra S, Stapert J, Boxma H, Wiggers T. Treatment of pathological fractures of the humeral shaft due to bone metastases: A comparison of intramedullary locking nail and plate osteosynthesis with adjunctive bone cement. *Eur J Surg Oncol [Internet]. Eur J Surg Oncol;* 1996 [cited 2022 Feb 8];22:621–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9005151/>
6. Frassica F, Frassica D. Evaluation and treatment of metastases to the humerus. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;Oct:212–8.
7. Piccioli A, MacCauro G, Rossi B, Scaramuzza L, Frenos F, Capanna R. Surgical treatment of pathologic fractures of humerus. *Injury [Internet]. Elsevier Ltd;* 2010;41:1112–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2010.08.015>
8. Hoellwarth JS, Weiss K, Goodman M, Heyl A, Hankins ML, McGough R. Evaluating the reoperation rate and hardware durability of three stabilizing implants for 105 malignant pathologic humerus fractures. *Injury. Elsevier Ltd;* 2020;51:947–54.
9. Heinz T, Stoick W, Vecsei V. Behandlung und Ergebnisse von pathologischen Frakturen. *Unfallchirurg.* 1989;92:477–85.
10. Sarahrudi K, Wolf H, Funovics P, Pajenda G, Hausmann JT, Vecsei V. Surgical treatment of pathological fractures of the shaft of the humerus. *J Trauma - Inj Infect Crit Care.* 2009;66:789–94.
11. Wedin R, Bauer H, Wersa Il P. Failures after operation for skeletal metastatic lesions of long bones. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;Jan:128–38.
12. Voskuil RT, Mayerson JL, Scharschmidt TJ. Management of Metastatic Disease of the Upper Extremity. *J Am Acad Orthop Surg.* 2021;29:e116–25.
13. Pizzo RA, Hoskins T, Patel JN, Miller JM, Goyette D, Mazzei C, et al. Distally Unlocked Intramedullary Nailing with Cement Fixation for Impending and Actual Pathologic Humerus Fractures: A Retrospective Case Series. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2020;4.
14. Redmond BJ, Biermann JS, Blasler RB. Interlocking intramedullary nailing of pathological fractures of the shaft of the humerus. *J Bone Jt Surg - Ser A.* 1996;78:891–6.
15. Bauze AJ, Clayer MT. Treatment of pathological fractures of the humerus with a locked intramedullary nail. *J Orthop Surg.* 2003;11:34–7.
16. Zoccali C, Attala D, Pugliese M, di Uccio AS, Baldi J. The IlluminOss® photodynamic bone stabilization system for pathological osteolyses and fractures of the humerus:

- indications, advantages and limits in a series of 12 patients at 24 months of minimum follow-up. *BMC Musculoskelet Disord*. *BMC Musculoskeletal Disorders*; 2021;22:1–11.
17. Collis PN, Clegg TE, Seligson D. The invisible nail: A technique report of treatment of a pathological humerus fracture with a radiolucent intramedullary nail. *Injury* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;42:424–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2010.10.012>
 18. Anselmetti GC, Manca A, Chiara G, Tutton S, Iussich G, Gino G, et al. Painful pathologic fracture of the humerus: Percutaneous osteoplasty with bone marrow nails under hybrid computed tomography and fluoroscopic guidance. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;22:1031–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2011.02.021>
 19. Yuan Q, Zhang K, Zhang X, Li P, Wu L, Man Q, et al. Percutaneous microwave ablation with osteoplasty and interventional internal fixation for impending pathologic fracture of the proximal humerus. *J Cancer Res Ther*. 2020;16:17141717.
 20. Kawai N, Sato M, Iwamoto T, Tanihata H, Minamiguti H, Nakata K. Percutaneous Osteoplasty with Use of a Cement-filled Catheter for a Pathologic Fracture of the Humerus. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18:805–9.
 21. Hamal PK, Lamichhane B, Pokhrel N, Singh J, Yadav RK. Ultrasound-Guided Interscalene Brachial Plexus Block for Pathological Humerus Fracture due to Multiple Myeloma with Systemic Manifestation: Useful Option for Management in Low-Income Countries. *Case Rep Anesthesiol*. 2020;2020.
 22. Amen TB, Varady NH, Birir A, Hayden BL, Chen AF. Morbidity and mortality of surgically treated pathologic humerus fractures compared to native humerus fractures. *J Shoulder Elb Surg* [Internet]. Elsevier Inc.; 2021;30:1873–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jse.2020.10.024>
 23. Bayram S, Özmen E, Birişik F, Kırıl D, Salduz A, Erşen A. Prognostic factors affecting survival of patients with pathologic humerus shaft fractures treated with intramedullary nailing without tumor removal. *J Orthop Sci*. 2019;24:1068–73.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Lumbosakral Lipomların Cerrahi Tedavisi- Klinik Deneyimimiz

Duygu BAYKAL, Ali İmran ÖZMARASALI, Mevlüt Özgür TAŞKAPILIOĞLU

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Spinal kord lipomları, pediatrik beyin cerrahisi alanının en zorlayıcı lezyonları arasındadır. Spinal lipomların doğal seyirleri ve tedavileri tartışmalıdır. Bu çalışmada spinal kord lipomu nedeni ile kliniğimizde opere edilen hastaların klinik, demografik verileri ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Elli dokuz hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 10±5,8 (1-25) ay, en sık başvuru şikayeti bel bölgesindeki şişlik idi. Hastalarımızın başvuru anında 36'sında nörolojik defisit varken 23'ünde nörolojik defisit yoktu. Olgularda postopertif dönemde nörolojik kötüleşme izlenmedi. Hastalar ortalama 39,9± 32,9 (1-132) ay takip edildi. 13 (%22) olgu takiplerinde nörolojik kötüleşme olması nedeni ile yeniden opere edildi. Asemptomatik olsalar dahi uygun zamanda uygulanan cerrahi müdahale, bu lezyonlara sahip çocuklarda gelişebilecek nörolojik bozulmayı önleyebilir. Çok merkezli prospektif çalışmalar bu konu hakkında daha rasyonel bilgilere ulaşmamızı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Spinal lipom. Spinal disrafizm. Gergin omurilik.

Surgical Treatment of Lumbosacral Lipomas: Our Clinical Experience

ABSTRACT

Spinal cord lipomas are among the most challenging lesions in the field of pediatric neurosurgery. The natural course and treatment of spinal lipomas are controversial. In this study, we aimed to evaluate the clinical, demographic data and treatment results of patients who were operated on in our clinic for spinal cord lipoma. The data of 59 patients were evaluated retrospectively. The mean age of the patients was 10±5.8 (1-25) months, and the most common complaint was swelling in the lumbar region. While 36 of our patients had neurological deficit at the time of admission, 23 had no neurological deficit. No neurological deterioration was observed in the postoperative period. The patients were followed up for a mean of 39.9± 32.9 (1-132) months. Thirteen (22%) cases were re-operated due to neurological deterioration in the follow-up. Even if they are asymptomatic, surgical intervention at the appropriate time can prevent neurological deterioration that may develop in children with these lesions. Multicenter prospective studies will enable us to reach more rational information on this subject.

Key Words: Spinal lipoma. Spinal dysraphism. Tethered cord.

Lumbosakral lipomlar, konjenital kapalı spinal disrafizm bozukluklarının en sık görülen şekillerinden birisidir^{1,2}. Lumbosakral lipomların önemi; omuriliğin distal bölümünde yapışıklığa neden olarak gergin omurilik sendromuna neden olmalarıdır^{3,4}. En sık konus ve filum bölgesinde yerleşirler⁵. Spinal lipom; klinik ve patolojik olarak değişik şekillerde

incelenmektedir. Literatürde, lipomyelomeningosele, filum terminale lipomu, intraspinal lipom şeklinde spinal lipomlar tanımlanmaktadır^{5,7}.

Lumbosakral lipomlar, nöral tüpün çevresindeki ektodermden erken ayrılmasından, nöral plakının arkada açık kalmasından ve mezodermal dokunun infiltrasyonuna izin vermesinden kaynaklanırlar. İlerleyici nörolojik defisitlere yol açabilen gergin omurilik sendromunun yaygın bir nedeni olduğundan, asemptomatik vakalar da dahil olmak üzere lumbosakral lipomlar için profilaktik cerrahi önerilir⁸.

Lumbosakral lipomlar ile ilgili yapılan çok sayıda çalışmada hastaların kliniği detaylı olarak araştırılmış olmakla beraber bu hastalığın tedavisi konusunda fikir birliğine varılamamıştır⁵.

Çalışmamızda; tek merkezde opere edilen intraspinal lipomlu olguların dosyalarını retrospektif olarak değerlendirilerek ameliyat edilmiş olan olguları sınıflamayı ve gelecekte geliştirilebilecek tedavi seçeneklerine ışık tutmayı amaçladık.

Geliş Tarihi: 05.Aralık.2021

Kabul Tarihi: 25.Mart.2022

Dr. Mevlüt Özgür TAŞKAPILIOĞLU
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 224 295 27 40
E-posta: ozgurt@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgisi:

M Özgür TAŞKAPILIOĞLU: 0000-0001-5472-9065
Duygu BAYKAL: 0000-0003-3185-3172
Ali İmran ÖZMARASALI: 0000-0002-7529-2808

Gereç ve Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı alındıktan sonra (2021-17/47) Ocak 2010-Kasım 2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi bölümünde opere edilmiş olan lumbosakral lipomlu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların başvuru şikayetleri, nörolojik muayeneleri, ürodinami bulguları, lipoma eşlik eden patolojiler, ameliyat sonrası gelişen komplikasyonlar açısından değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda aynı cerrahi yöntem uygulanmış ve nöromonitör kullanılmıştır.

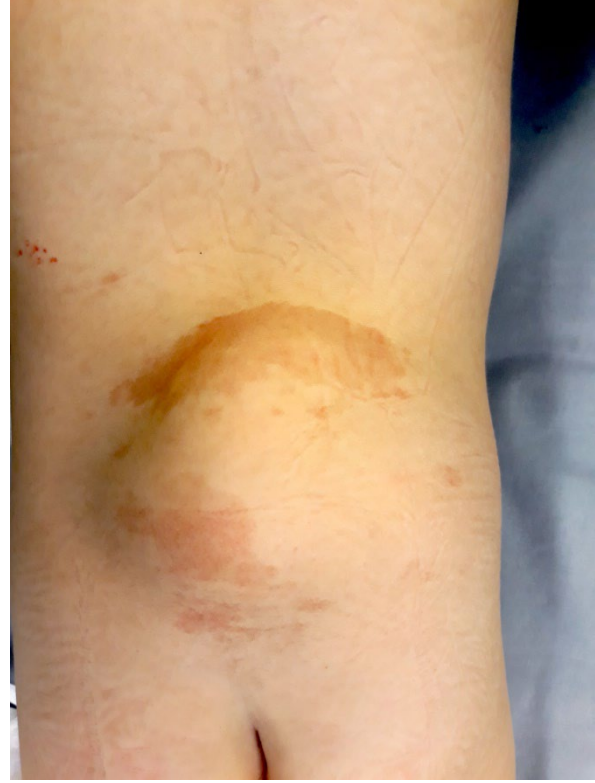
Cerrahi Teknik

Hastalar prone pozisyonda operasyona alınmıştır. Her hastanın ameliyatında nöromonitör kullanılmıştır. Operasyon bölgesi steril olarak hazırlandıktan sonra derialtı lipom bölümünü ortlayan orta çizgisel kesi yapılmış ve lipom kitlesinin lumbodorsal fasyaya kadar olan kısmı güvenli şekilde küçültülmüştür. Lezyonun rostral bölgesinde spina bifida defektinin proksimalindeki son sağlam laminaya laminektomi yapılarak omuriliğin normal olduğu son segment ortaya konulmuştur. Ameliyat mikroskopu altında, dura defektif bölgeden açılmış ve her iki yanda sinir kökleri tanımlandıktan sonra, mikrocerrahi aletler ve teknikler kullanılarak, lipom ile omurilik ayrılmaya çalışılmıştır. Lipom kitlesi mümkün olduğunca küçültülmüş; bu sırada sinir köklerinin korunması için nöromonitorizasyon yapılmıştır. Duranın rahat kapatılabilmesi, buna bağlı olarak ileride yapışıklık ve omurilik gerginliği gelişmesini engellemek için lipom kitlesinin tamamına yakını eksize edilip, nöral tüp şeklinde omurilik distali yeniden oluşturulmaya çalışılmıştır. Dura serbest olarak kapatılamayacak gibi büyük bir lipom kitlesi bırakılmak zorunda kaldığı durumlarda, lumbodorsal fascia ile duraplasti yapılmıştır. Takiben paravertebral adeleler, ciltaltı doku ve cilt anatomisine uygun kapatılmıştır.

Bulgular

Çalışmamıza dahil olan 59 hastanın 33'ü kadın 26'sı erkek idi (Tablo I). Hastaların yaş ortalaması 10.5 ± 5.8 (1-25) ay idi. En sık başvuru şikayeti bel bölgesindeki şişlik idi (Şekil 1). Hastalarımızın başvuru anında 36'sında nörolojik defisit varken 23'ünde nörolojik defisit yoktu. Hastaların hiçbirinin nörolojik tablosunda postoperatif kötüleşme olmadı. Çalışmaya alınan hastalarda lipoma eşlik eden 3 farklı patolojisi saptandı (Tablo II). Ellidokuz hastanın 2'sinde aynı zamanda hidrosefali tespit edildi ve öncelikli olarak hidrosefali tedavisi yapıldı. Beş hastada postoperatif

dönemde yara yeri akıntısı olurken 1 hastada yara yerinde açıklık oldu. Hastalar ortalama 39.9 ± 32.9 (1-132) ay takip edildi. 13 (%22) olgu takiplerinde nörolojik kötüleşme olması nedeni ile yeniden opere edilmiştir.



Şekil 1.
Lumbosakral lipom

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri ve başvuru şikayetleri

| | Yaş (ay) | n | % |
|-----------------------------|---------------|----|------|
| Kadın | 10.6±6 (1-24) | 33 | 55.9 |
| Erkek | 9.5±6 (1-25) | 26 | 44 |
| Şikayeti | | | |
| Sırtında şişlik | | 17 | 28,8 |
| Bacaklarda kuvvet kaybı | | 11 | 18,7 |
| İdrar ve gaita inkontinansı | | 10 | 16,9 |
| Skolyoz | | 10 | 16,9 |
| Bel ağrısı | | 5 | 8,5 |
| Belinde kılınma | | 4 | 6,8 |
| Yok | | 2 | 3,4 |

Tablo II. Lumbosakral lipomların patolojileri

| | n | % |
|-----------------------|----|------|
| Filum terminal lipomu | 50 | 84,7 |
| Lipomeningomyelose | 6 | 10,2 |
| Intraspinial lipom | 3 | 5,1 |

Tartışma ve Sonuç

Spinal lipomlar, okkült spinal disrafizmin en yaygın türüdür. Spinal lipom insidansı, nöral tüp defektlerinin yaklaşık beşte biridir ve 1:4000 doğumda görülür¹.

Hastaların başvuru şikayeti sıklıkla cilt lezyonlarıdır⁹. Morimoto ve ark ilk operasyon sırasında ortalama yaş 22,4 ay olarak bildirmişlerdir⁹. Serimizde yaş ortalamasının literatürden daha küçük olmasını ebeveynlerin bilinçlenmesinde artış ve manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) yaygınlaşması ile açıklamaktayız. Bizim serimizde en sık başvuru şikayeti lomber bölgede subkutan yağ dokusu (%28,8) idi. 2 olgu (%3,4) koinsidental olarak saptanmıştı. Literatürde olguların Currarino ve VACTERL sendromları ile birlikteliğinin sık olduğu bildirilmesine rağmen serimizde sendromik hasta bulunmamaktadır. MRG'nin yaygınlaşması ile koinsidental olarak saptanan hastaların sayısında artış olacağını düşünmekteyiz.

Sfinkter disfonksiyonu ve motor güçsüzlük en sık karşılaşılan semptomlardır¹⁰. Bizim serimizde de literatürle uyumlu olarak en sık karşılaşılan semptomlar ürolojik bozukluklar ve motor kayıplar idi.

Lumbosakral lipomların tedavisi günümüzde halen tartışmalıdır. Literatürde karşıt görüşler bildiren birçok çalışma mevcuttur¹¹⁻¹⁴. Tedavisinde amaç; lipomun çıkarılmasından daha çok omuriliği serbestleştirmektir¹⁵. Semptomatik hastalarda cerrahi uygulanması konusunda fikir birliği var iken asemptomatik olgularda cerrahi kararın verilmesi oldukça tartışmalıdır^{11,12}. Günümüzde, lipomların rutin olarak erken dönemde çıkarılması ve bununla omuriliğin gerginliğinin giderilerek serbestleştirilmesi tercih edilir. Bunun en önemli dayanağı, sürecin ilerleyici olduğu ve nörolojik bozulmanın yaş ile ortaya çıkacağı ve artacağı, erken cerrahi girişimin daha kolay olduğudur¹⁶⁻¹⁸. Ancak, bazı yazarlar ise, doğal seyrin sonuçlarının sanıldığından daha iyi olabileceği düşüncesindedir¹⁹.

Van Claenberg ve ark. profilaktik cerrahi girişimin birçok olgunun cerrahi sonrasında doğal seyre bağlı veya yeni gelişecek bozulmalardan korumadığı görüşündedir²⁰. Pierre-Kahn'ın serisinde asemptomatik olguların uzun dönem takiplerinde, olguların sadece %53,1'inin asemptomatik kaldığı bildirilmiştir¹⁷. Tedavi edilmemiş lipomyelomeningosel olgularında zaman içinde ağrı, ortopedik şekil bozuklukları ve ilerleyici nöroloji bulguların ortaya çıktığı gözlenmektedir. İlerleyen yaş ile ortaya çıkan nörolojik bulgular arasında logaritmik bir matematiksel ilişki gösterilmiştir¹.

Cerrahi girişimin başarısının lipomyelomeningosel tipleri içinde farklı olduğu birçok yazar tarafından belirtilmiştir. Arai ve ark. yaptıkları çalışmada,

asemptomatik hastalarda profilaktik cerrahinin dorsal lipomyelomeningoselde iyi sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir²¹. Kaudal ve tranzisyonel lipomyelomeningoselin tiplerinde cerrahi girişim sıklıkla ek nörolojik bozuklukların eklenmesine neden olabileceği için, profilaktik cerrahi yerine, yakından izlem son yıllarda önerilmektedir. Bu öneri spinal disrafizm olgularının asemptomatik olanlarının semptomlar ortaya çıkmadan ameliyat edilmeleri genel görüşüne uymayan tek örnektir¹⁵. Serimizde asemptomatik olarak saptanan ve opere edilen iki olgu bulunmaktadır. Olguların 1/3'den fazlasında ise sadece cilt bulguları ile herhangi bir nörolojik bulgu ortaya çıkmadan tanı konularak tedavi gerçekleştirilmiştir. Biz de literatürdeki pek çok yazar gibi asemptomatik hastaların da geri dönüşsüz semptomlar ortaya çıkmadan opere edilmesi gerektiğini düşündüğümüzden serimizdeki asemptomatik opere edilen hasta sayısı literatürdeki pek çok seriden daha fazla orandadır.

Çolak ve ark. cerrahi girişimin yeterli yapılmasına rağmen, ileride yeniden omurilik gerilmesinin ortaya çıktığını ve bu durumun en sık olarak tranzisyonel tip lipomyelomeningoselde görüldüğünü bildirmektedir²². Literatürde yeniden gerilme nedeni ile operasyon oranı %10-20 olarak bildirilmiştir²¹. Ancak bu oranların, uzun süreli takiplerde %40'a ulaştığını bildiren çalışmalar da mevcuttur¹⁹. Biz çalışmamızda, ortalama 39,9 ay takip ettiğimiz hastaların % 22 (n=13)'sini tekrar opere ettik. Bu oran Çolak ve ark. tarafından bildirilen oranlarla uyumludur. Çolak ve ark., ilk ameliyat ile ikinci ameliyat arasında 2- 7 yıl, Kanev ve ark. 3 ile 8 yıl süre bildirmişlerdir^{22,23}. Bizim çalışmamızda iki ameliyat arasında 1 ile 4 yıl (2,1±0,8) süre vardı. Bu fark ailelerin günümüzde daha bilinçli olması ve semptomlar nüks ettiğinde daha erken hastaneye başvurmaları ile açıklanabilir.

Çalışmamızın zayıf yönü düşük hasta sayısı, semptomatik ve asemptomatik hastalar arasındaki sayı farkı ve opere edilmeyen hastaların çalışmaya dahil edilememesidir.

Güncel bilgiler ışığında lumbosakral lipomlu hastaların asemptomatik dahi olsalar opere edilmeleri gerektiği düşünülmektedir. Preoperatif dönemde radyolojik görüntülerin iyi incelenmesi ve dikkatli bir planlama yapılması yeniden ameliyat oranlarını azaltıp cerrahiye bağlı gelişebilecek nörolojik defisitlerin önüne geçilmesini sağlanmasında faydalı olacaktır. Çok merkezli prospektif çalışmalar bu konu hakkında daha rasyonel bilgilere ulaşmamızı sağlayacaktır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik

Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 24.11.2021

Karar No: 2021-17/47

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: M.Ö.T.; Veri toplama ve işleme: D.B., A.İ.Ö.; Analiz ve verilerin yorumlanması: D.B., A.İ.Ö.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: D.B., M.Ö.T

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Blount JP, Elton S. Spinal lipomas. *Neurosurg Focus* 2001; 10(1): E3.
2. Hirsch JF, Pierre-Kahn A. Lumbosacral lipomas with spina bifida. *Childs Nerv Syst*. 1988; 4(6): 354-60.
3. La Marca F, Grant JA, Tomita T, McLone DG. Spinal lipomas in children: Outcome of 270 procedures. *Pediatr Neurosurg* 1997; 26: 8-16.
4. Osborn AG. Normal anatomy and congenital anomalies of the spine and spinal cord. In Osborn AG (ed), *Diagnostic Neuroradiology*. 1st edition. St Louis: Mosby, 1994: 785-819
5. Spiller WG. Congenital and acquired enuresis from spinal lesion: a) myelodysplasia, b) stretching of the cauda equina. *Am J Med Sci* 1916; 151:469-75.
6. Lassman LP, James CCM. Lumbosacral lipomas: critical survey of 26 cases submitted to laminectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967; 30:174-81.
7. Jones PH, Love JG. Tight filum terminale. *Arch Surg* 1956; 73:556-66.
8. Morioka T, Murakami N, Shimogawa T, et al. Neurosurgical management and pathology of lumbosacral lipomas with tethered cord. *Neuropathology*. 2017;37:385-392.
9. Morimoto K, Takemoto O, Wakayama A. Spinal lipomas in children--surgical management and long-term follow-up. *Pediatr Neurosurg*. 2005;41:84-7
10. Usami K, Lallemand P, Roujeau T, et al. Spinal lipoma of the filum terminale: review of 174 consecutive patients *Childs Nerv Syst*. 2016;32:1265-72
11. Cochrane DD. Cord untethering for lipomyelomeningocele: Expectation after surgery. *Neurosurg Focus* 2007; 23(2): E9.
12. Cochrane DD, Finley C, Kestle J, Steinbok P. The patterns of late deterioration in patients with transitional lipomyelomeningocele. *Eur J Pediatr Surg* 2000; 1: 13-7
13. Huang SL, Shi W, Zhang LG. Surgical treatment for lipomyelomeningocele in children. *World J Pediatr* 2010; 6: 361-65.
14. Xenos C, Sgouros S, Walsh R, Hockley A. Spinal lipomas in children. *Pediatr Neurosurg* 2000; 32: 295-307
15. Selçuki M. Spinal orta hat birleşim anomalileri. In: Korfalı E, Zileli, M (eds), *Temel Nöroşirürji*, ikinci baskı. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği, 2010: 1883-97
16. Byrne RW, Hayes EA, George TM, McLone DG. Operative resection of 100 spinal lipomas in infants less than 1 year of age. *Pediatr Neurosurg* 1995; 23: 182-86.
17. Pierre-Kahn A, Lacombe J, Pichon J, et al. Intraspinal lipomas with spina bifida. Prognosis and treatment in 73 cases. *J Neurosurg* 1986; 65: 756-61.
18. Pierre-Kahn A, Zerah M, Renier D, et al. Congenital lumbosacral lipomas. *Childs Nerv Syst* 1997; 13: 298-334.
19. Wykes V, Desai D, Thompson DN. Asymptomatic lumbosacral lipomas: A natural history study. *Childs Nerv Syst* 2012; 28: 1731-39.
20. Van Calenbergh F, Vanvolsem S, Verpoorten C, et al. Results after surgery for lumbosacral lipoma: The significance of early and late worsening. *Childs Nerv Syst* 1999; 15:439-42.
21. Arai H, Sato K, Okuda O, et al. Surgical experience of 120 patients with lumbosacral lipomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2001; 143: 857-64.
22. Colak A, Pollack IF, Albright AL. Recurrent tethering: a common long-term problem after lipomyelomeningocele repair. *Pediatr Neurosurg* 1998; 29:184-90.
23. Kanev PM, Lemire RJ, Loeser JD, Berger MS. Management and long-term follow-up review of children with lipomyelomeningocele, 1952-1987. *Journal of neurosurgery*. 1990;73:48-52.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Karpal Tünel Cerrahisinde Mini İnsizyonun Sınırlı İnsizyondan Üstün Olduğuna Dair Herhangi Bir Kanıt Var Mı?

Aziz ÇATALTEPE, Oğuzhan ÇİMEN

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, karpal tünel cerrahisinde 1-2 cm uzunluğunda tek mini insizyon ile 2-3 cm tek sınırlı insizyonu fonksiyonel sonuç ve komplikasyonlar açısından karşılaştırılarak hangi yöntemin diğerine üstün olduğunu belirlemektir. Mart 2017 ile Nisan 2021 tarihleri arasında karpal tünel cerrahisi geçiren toplam 93 hasta çalışmaya dahil edildi. Mini açık kesi grubundaki 51 hastanın 60 eli ve sınırlı cerrahi grubundaki 42 hastanın 51 eli değerlendirildi. Tüm hastalar postoperatif skar ağrısı, pillar ağrısı ve komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Hastalar ortalama 10,05±2,82 ay takip edildi. Mini kesi grubunda ortalama kesi uzunluğu 1,49±0,15 cm iken, sınırlı kesi grubunda ortalama kesi uzunluğu 2,57±0,22 cm idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,0001). Ancak skar ağrısı ve pillar ağrısı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,465 ve p=0,519). Mini kesi grubunda hastaların kısıtlı gruba göre daha kısa sürede günlük fiziksel aktivitelerine döndükleri görüldü (p=0,0001). Takip süresi boyunca mini kesi grubunda sadece bir hasta tekrar ameliyat edildi ve sınırlı kesi grubunda tekrar ameliyat gerekmedi. Sonuç olarak, her iki yaklaşım da benzer sonuçlar gösterdi ve karpal tünel gevşetme cerrahisinde güvenli ve etkiliydi. Mini insizyonun daha kısa kesi uzunluğu nedeniyle günlük aktivitelerine dönüşü daha hızlı olmasına rağmen, mini kesi ile tedavi edilen bir hastada yetersiz TKL gevşetilmesi nedeniyle revizyon cerrahisi gerekti. Cerrahlar, mini insizyon tekniği sırasında TKL'nin tam olarak gevşetildiğinin farkında olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Karpal tünel sendromu. Mini insizyon. Sınırlı insizyon. Pillar ağrısı. Günlük aktiviteye dönüş. Yetersiz transvers karpal ligament gevşetilmesi.

Is There Any Evidence That Mini Incision Is Superior to Limited Incision in Carpal Tunnel Release?

ABSTRACT

The purpose of this study was to compare single mini-incision with a 1-2 cm length and single limited incision with a 2-3 cm in terms of functional outcome and complications in carpal tunnel surgery and determine which method was superior to the other one. A total of 93 patients who underwent carpal tunnel surgery between March 2017 and April 2021 were included in the study. 60 hands of 51 patients in the mini-open incision group and 51 hands of 42 patients in the limited surgery group were evaluated. All patients were evaluated for postoperative scar pain, pillar pain, and complications. The patients were followed for a mean of 10.05±2.82 months. While the mean incision length was 1.49±0.15 cm in the mini-incision group, the mean incision length was 2.57±0.22 cm in the limited incision group, and there was a statistically significant difference between the two groups (p=0.0001). However, there was no statistical difference between the two groups in terms of scar pain and pillar pain (p=0.465 and p=0.519, respectively). In the mini incision group, patients were found to return to their daily physical activities in a shorter time compared to the limited group (p=0.0001). During the follow-up period, only one patient in the mini incision group was reoperated, and no reoperation was required in the limited incision group. In conclusion, both approaches showed similar results and were safe and effective in performing carpal tunnel release. Although the mini-incision had a shorter return to their daily activities due to shorter incision length, one patient treated with mini-incision required revision surgery owing to incomplete TCL release. Surgeons should be aware of the complete TCL release performed during the mini-incision technique.

Key Words: Carpal tunnel syndrome. Mini-incision. Limited incision. Pillar pain. Return to daily activity. Incomplete transverse carpal ligament release.

Geliş Tarihi: 02.Mart.2022
Kabul Tarihi: 01.Nisan.2022

Dr. Aziz ÇATALTEPE
İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı,
İstanbul.
Tel: 0532 518 20 93
Email: aziz.cataltepe@medipol.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:
Aziz ÇATALTEPE: 0000-0001-9785-9062
Oğuzhan ÇİMEN: 0000-0001-5342-9861

Karpal tünel sendromu (KTS) üst ekstremitede en sık görülen periferik sinir tuzak nöropatisidir ve tüm tuzak nöropatilerinin yaklaşık %90'ını oluşturur^{1,2}. KTS, genellikle 40-60 yaş aralığında görülmekte olup, kadınlarda erkeklere göre dört kat daha fazla görülmektedir^{2,3}.

KTS, lokal steroid enjeksiyonları, atelleme ve cerrahi olarak transvers karpal ligamanın (TKL) gevşetilmesi ile tedavi edilebilir⁴. Cerrahi tedavide, konvansiyonel açık cerrahi, mini insizyon ve endoskopik cerrahiler

kullanılmaktadır⁵. Geleneksel açık cerrahi, kalıcı skar ağrısı ve pillar ağrısı gibi bazı komplikasyonlara neden olabilir^{5,6}. Erken iyileşmeyi sağlamak ve komplikasyonları önlemek için mini insizyonlar ve endoskopik teknikler uygulanmıştır⁷. Bununla birlikte, endoskopik prosedürler yetersiz TKL gevşetilmesi, nöropraksi ve arteriyel ark yaralanmasına neden olabilir^{8,9}. Bu nedenlerle bazı araştırmacılar, mini insizyon yöntemini önermektedir^{9,10}. Abouzahr ve ark. 28 kadavra ile yaptıkları bir çalışmada, TKL'nin tam gevşetilebilmesi için 1,5cm uzunluğunda bir cerrahi kesinin yeterli olduğunu bildirmişlerdir¹⁰. Bununla birlikte bazı araştırmacılar ise, 2 cm ile 3 cm arasında uzunluğa sahip sınırlı bir kesinin, TKL'nin distal kısmının gevşetilmesinde daha iyi görüş alanı sağlayabileceğini belirtmişlerdir^{11,12}.

Bu çalışmanın amacı, karpal tünel cerrahisinde 1-2 cm uzunluğunda tek mini insizyon ile 2-3 cm tek sınırlı insizyonu fonksiyonel sonuç ve komplikasyonlar açısından karşılaştırılarak hangi yöntemin diğerine üstün olduğunu belirlemektir.

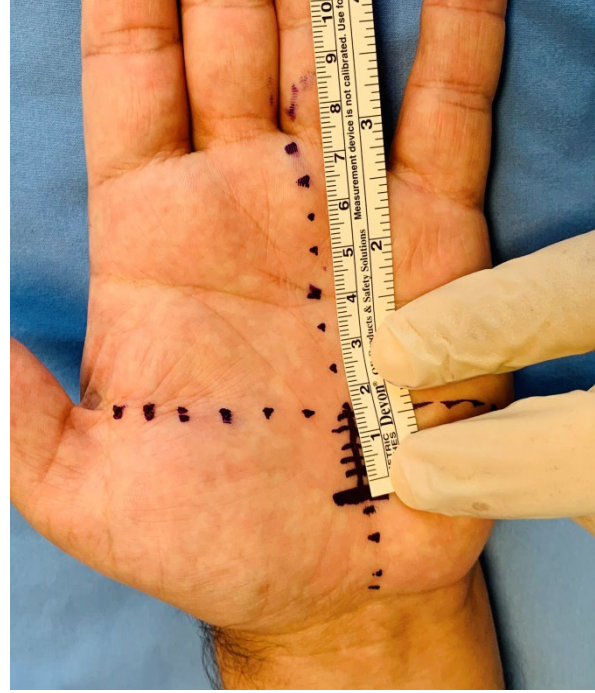
Gereç ve Yöntem

Mart 2017 ile Nisan 2021 yılları arasında KTS nedeni ile cerrahi tedavi uygulanan toplam 93 hastanın 111 eli geriye dönük olarak değerlendirildi. El bilek bölgesi kırığı öyküsü olan iki hasta, daha önce karpal tünel cerrahisi geçirmiş olan üç hasta, semptomatik servikal radikülopatisi olan iki hasta ve kübital tünel sendromu öyküsü olan bir hasta bu çalışmaya dahil edilmedi. Mini insizyon grubunda 51 hasta (60 el) ve sınırlı insizyon grubunda 42 hasta (51 el) değerlendirildi. Bu araştırma, İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı'nda etik kurulundan onay alındıktan sonra (E-10840098-772.02-4023) yapılmıştır.

Hastalarda, öykü, fizik muayenede tinel testi ve Phalen testi ve elektromiyografi (EMG) ile KTS tanısı konuldu. Orta derecede KTS'si olan hastalarda en az üç ay konservatif tedaviden fayda görmeyenlere, şiddetli KTS'si olan hastalarda konservatif tedavi uygulanmaksızın karpal tünel gevşetme işlemini gerçekleştirdik.

Tüm hastalar genel anestezi altında ve pnömatik turnike kullanılarak opere edildi. Turnike basıncı sistolik kan basıncının 100 mmHg üzerinde olacak şekilde ayarlandı. Mini insizyon grubunda yüzük parmağının radyal sınırının eksenine ile Kaplan'ın kardinal çizgisinin kesiştiği yerden başlayarak avuç içinde 1-2 cm uzunluğunda bir insizyon ile girildi (Şekil 1). Sınırlı insizyon grubunda ise aynı kesi tekniği 2-3 cm uzunluğunda bir insizyon olacak şekilde yapıldı. Her iki grupta da deri altı yağ ve palmar aponevroz TKL'ye ulaşmak için diseke edildi.

Önce ligamanın distal kısmı insize edildi ve daha sonra ligamanın proksimal kısmı künt uçlu makas kullanılarak kesildi. Her iki yöntemde, TKL'nin tamamen kesildiği, insizyonun proksimaline konulan bir ekartör ile daha iyi görüş sağlanarak doğrulandı (Şekil 2). Her iki grupta da ilk kesi sonrası ve işlem bitiminde kesi uzunluğu ölçüldü.



Şekil 1.

Yüzük parmağının radyal kenar ekseninin ve Kaplan'ın kardinal çizgisinin görüntüsü.



Şekil 2.

Daha fazla görselleştirme için proksimal derinin bir ekartör ile kaldırılması.

Karpal Tünel Cerrahisinde Mini İnsizyon

Hastaların demografik verileri (cinsiyet, yaş, etkilenen taraf), ameliyat öncesi hastalıkları ve operasyon süreleri kaydedildi. Ağrının değerlendirilmesinde Görsel Analog Skala (VAS) kullanıldı. Son takipte tüm hastalara Boston Karpal Tünel Anketi'nin (BCTQ) Türkçe versiyonu dolduruldu. Takip boyunca gelişen komplikasyonlar kaydedildi.

Tüm istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, ABD) kullanılarak yapıldı. Normalliği test etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılan sürekli değişkenleri analiz etmek için eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Gruplar bağımsız t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Niteliksel karşılaştırmalı parametreleri analiz etmek için ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi kullanıldı. Skar ve pillar ağrısını karşılaştırmak için Mc Nemar testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Demografik veriler ve hasta özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir. Yaş, cinsiyet ve semptomların süresi açısından iki grup arasında anlamlı fark görülmedi. Mini insizyon grubunda ortalama kesi uzunluğu $1,49 \pm 0,15$ iken sınırlı insizyon grubunda ortalama kesi uzunluğu $2,57 \pm 0,22$ cm olarak ölçüldü ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p = 0,0001$). Ancak operasyon süresi açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi ($p = 0,343$) (Tablo I).

Tablo I. Hastaların Demografik Verileri.

| | Sınırlı grup (n = 51) | Mini grup (n = 60) | P |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------|---------|
| Yaş (yıl) | 51,82±8,72 | 49,98±11,22 | 0,343* |
| Cinsiyet (kadın/erkek) | 48/3 | 58/2 | 0,519# |
| Taraf (sol/sağ) | 19/32 | 29/31 | 0,240+ |
| Şikayet süresi (ay) | 16,92±6,64 | 17,32±6,29 | 0,748* |
| Elektrodiagnostik sınıflama | | | 0,852+ |
| Orta | 17 (33,33%) | 19 (31,67%) | |
| Şiddetli | 34 (66,67%) | 41 (68,33%) | |
| Gece ağrısı | 51 (100,00%) | 60 (100,00%) | |
| Tinel test | 33 (64,71%) | 35 (58,33%) | 0,492+ |
| Phalen test | 42 (82,35%) | 47 (78,33%) | 0,597+ |
| Thenar atrofi | 19 (37,25%) | 21 (35,00%) | 0,805+ |
| Ameliyat süresi (dakika) | 12,41±3,03 | 11,92±2,45 | 0,343* |
| Turnike süresi (dakika) | 13,31±2,92 | 12,72±2,34 | 0,234* |
| İnsizyon uzunluğu (mm) | 2,57±0,22 | 1,49±0,15 | 0,0001* |
| Aktiviteye dönüş süresi (gün) | 11,63±4,16 | 8,32±2,6 | 0,0001* |
| Takip (ay) | 10,37±3,29 | 9,73±2,36 | 0,237* |

n: hasta sayısı, %: yüzdelik değer, ort±SS: ortalama ± standart sapma, *the independent t-test, +the Chi-square test, #the Fisher's exact test.

Karpal tünel cerrahisi sonrası her iki gruptaki tüm hastalarda gece ağrılarında rahatlatma sağlandı. Mini insizyon grubundaki hastalarda skar ve pillar ağrısı insidansı sınırlı insizyon hastalarına göre daha düşüktü. Ancak bu sonuçlar anlamlı bir farka ulaşmadı (sırasıyla $p = 0,465$ ve $p = 0,519$). VAS skorları her iki grup arasında benzerdi ($p = 0,746$). Ancak mini insizyon grubundaki hastalarda günlük aktivitelerine dönüşü sınırlı insizyon grubundaki hastalara göre daha hızlı olduğu tespit edildi ($p = 0,0001$) (Tablo I).

BCTQ ile ilgili olarak, iki grup, son takipte semptom şiddeti ve fonksiyonel durumda önemli iyileşmeler elde etti. Fakat postoperatif BCTQ skorları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p = 0,085$ ve $p = 0,690$). Ortalama takip süresi mini insizyon grubunda $9,73 \pm 2,36$ ay, sınırlı insizyon grubunda ise $10,37 \pm 3,29$ ay idi (Tablo II).

Tablo II. BCTQ-S, BCTQ-F, VAS, pillar ağrısı ve skar ağrısının karşılaştırılması.

| | Sınırlı grup (n = 51) | Mini grup (n = 60) | P | |
|---------------|-----------------------|--------------------|------------|--------|
| BCTQ-S | Preop | 31,84±3,6 | 32,15±3,81 | 0,667* |
| | Postop | 14,63±1,44 | 14,12±1,63 | 0,085* |
| | p‡ | 0,0001 | 0,0001 | |
| BCTQ-F | Preop | 27,41±2,76 | 27,68±3,09 | 0,629* |
| | Postop | 13,04±1,55 | 12,92±1,66 | 0,690* |
| | p‡ | 0,0001 | 0,0001 | |
| VAS | Preop | 7,82±0,89 | 7,93±0,88 | 0,516* |
| | Postop | 1,75±1,01 | 1,68±1,01 | 0,746* |
| | p‡ | 0,0001 | 0,0001 | |
| Pillar ağrısı | 3.Ay | 9 (17,65%) | 5 (8,33%) | 0,141# |
| | 6.Ay | 3 (5,88%) | 2 (3,33%) | 0,519# |
| | p‡ | 0,0001 | 0,0001 | |
| Skar ağrısı | 3.Ay | 6 (11,76%) | 5 (5,00%) | 0,193# |
| | 6.Ay | 2 (3,92%) | 1 (1,67%) | 0,465# |
| | p‡ | 0,087 | 0,0001 | |

n: hasta sayısı, %: yüzdelik değer, ort±SS: ortalama ± standart sapma, *the independent t-test, ‡the paired t-test, #the Fisher's exact test, and †Mc Nemar's test. BCTQ-S: Boston Carpal Tunnel Questionnaire-Symptom, BCTQ-F: Boston Carpal Tunnel Questionnaire-Function, VAS: Görsel Analog Skala, Preop: Preoperatif, Postop: Postoperatif.

Hiçbir hastada yara enfeksiyonu, hematoma ve nörovasküler yaralanmalar dahil olmak üzere operasyonla ilgili ciddi komplikasyon görülmedi. Ancak ciddi KTS'li bir elde, 1,4 cm uzunluğunda mini insizyon ameliyatından dokuz ay sonra TCL'nin tam olarak serbest bırakılmaması nedeniyle revizyon ameliyatı yapıldı. Bu hastada revizyon cerrahisi sınırlı insizyon tekniği kullanılarak yapıldı.

Tartışma

Bu çalışmanın sonunda, her iki grupta da başarılı sonuç alındığı, mini insizyon grubunda günlük

aktivitelere daha hızlı dönüş sağlandığı, fakat bir hastada yetersiz TKL gevşetilmesi nedeniyle revizyon cerrahisine ihtiyaç duyulduğu görüldü. Ayrıca mini kesi grubunda sınırlı gruba göre daha az skar ve pillar ağrısı saptandı; ancak, bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bir farka ulaşmadı.

3 ila 4 cm uzunluğunda sınırlı bir kesi, geleneksel bir yaklaşım olarak tanımlanır¹³. Literatürde tek kesi ile sınırlı açık tekniğin uzunluğu 1,5 ile 4 cm arasında değişmektedir. Bazı yazarlar bu uzunluğu mini bir kesi, bazıları ise sınırlı bir kesi olarak tanımlar^{9,11,14}. Ayrıca, bazı çalışmalarda 1 cm'lik mini insizyon tekniği kullanılmıştır¹⁵. Mini insizyonun ve sınırlı kesinin uzunluğu konusunda fikir birliği yoktur. Bu nedenle biz bu çalışmada mini kesiyi 1-2 cm, sınırlı kesiyi 2-3 cm olarak tanımladık.

Skar hassasiyeti, pillar ağrısı ve günlük yaşama dönüş süresinin daha uzun olması insizyonun uzunluğu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir¹⁷. Bu sorunların üstesinden gelmek için, çoğu cerrah tarafından cilt insizyonu boyutu giderek küçültülmüştür^{17,18}. Bazı çalışmalara göre, hem mini insizyon hem de sınırlı insizyon yaklaşımları, KTS'nin preoperatif şiddetine bakılmaksızın iyi klinik fonksiyonlar ve minimal ağrı sağlayabilir^{11,13-16}. Mini insizyon ve sınırlı insizyon ile daha az skar ve pillar ağrısı ve daha kısa günlük aktivitelere dönüş sağlandığı bildirilmiştir^{9,11,19}. Bazı yazarlar, bir yıllık takipte KTS cerrahisi için etkili tedavi seçenekleri açısından mini insizyon ve sınırlı insizyon ile endoskopik yöntem arasında anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir¹⁹⁻²¹. Lee ve ark. doğrudan görüş altında ayrılan karpal ligamanın distal kısmına 1 ila 1,5 cm palmar mini insizyon uygularken, ligamanın proksimal kısmını özel olarak tasarlanmış karpal tünel "tome" ile kör olarak gevşetmişler⁹. Çalışmanın sonunda, ameliyat sonrası iyileşmenin hızlandığını saptamışlar. Higgins ve ark. tarafından 2,5 cm ila 3 cm uzunluğunda bir insizyon kullanılmış ve bu tekniğin sadece ameliyat sonrası ağrının azalmasını ve daha hızlı iyileşmeyi değil, aynı zamanda bilekteki median sinirin dekompresyonunun düşük maliyet açısından etkin bir yöntem olduğunu öne sürmüşler²². Özel ekipman gerektirmeyen mini insizyon ve sınırlı insizyon, endoskopik yaklaşıma göre daha kolay ve güvenli bir teknik olarak algılanmaktadır^{9,19}. Mevcut çalışmada bu görüşü desteklemiş olup, her iki yaklaşımın da herhangi bir özel cerrahi ekipman olmadan güvenle uygulanabileceğini ortaya koydu.

KTS cerrahisi sonrası skar ağrısı literatürde %2,5 ile %61 arasında değişmektedir²³. Wong ve ark. 1,5 cm uzunluğunda mini insizyon grubunda endoskopik yönetime göre belirgin olarak daha az skar hassasiyeti kazandı²⁴. Ancak, Mackenzie ve ark. tek portal endoskopik serbest bırakma ve 2,5 cm uzunluğunda sınırlı insizyon gevşetmesini karşılaştırdılar, bu da endoskopik karpal tünel gevşetmesinin daha hızlı

postoperatif iyileşme sağladığını ortaya koydu²⁵. Ayrıca Bai ve ark. 1,5-2,0 cm uzunluğunda bir kesi ile mini kesi tekniğini kullanmış ve bu grupta konvansiyonel yaklaşıma göre daha az skar bulmuştur¹⁷. Literatürden elde edilen sonuçlar ile karşılaştırıldığında mevcut çalışmada benzer sonuçları ortaya koymuştur. Mevcut çalışmanın sonuçlarına göre, sınırlı grupta ki ortalama kesi, mini kesi grubunda ki ortalama kesiden daha uzundu ve bu da daha fazla skar ağrısı sağladı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşmadı.

TKL gevşetilmesini takiben en sık görülen postoperatif komplikasyonlardan biri pillar ağrısıdır^{24,26}. İnsidansı %5 ile %61 arasında değişmektedir²⁶. Mini insizyon tekniği kullanılarak daha az pillar ağrısı elde edilebilir^{11,12}. Mini insizyon TKL'nin distal kısmı üzerine yerleştirildiğinde ve avuç içi proksimalinden kaçınıldığında daha az pillar ağrısı meydana gelir²⁷. Palmar kutanöz daldan veya ulnar sinirden gelen terminal kutanöz dallar, avuç içi proksimalinde karpal tüneli örten subkutan dokuda bulunur. Bu duyu sinirlerinin korunması, daha az pillar ağrısına neden olabilir²⁸. Uçar ve ark. avuç içi proksimalde yapılan insizyonda daha fazla pillar ağrı meydana geldiğini bildirdiler²⁹. Her iki insizyon grubunda proksimal insizyondan kaçındık ve insizyonu distal kısımdan gerçekleştirdik. Mevcut çalışmamız, her iki yaklaşımın da herhangi bir özel cerrahi ekipman olmadan güvenle uygulanabileceğini ortaya koydu ve skar ağrısı ve pillar ağrı bakımından her iki yöntemde kullanılan insizyon boyutunun önemli olmadığını, fakat günlük yaşam aktivitesine geri dönüşün mini insizyon grubunda sınırlı insizyon grubuna göre daha hızlı olduğunu gösterdi. Mevcut çalışmanın sonuçlarına göre, sınırlı grupta daha fazla pillar ağrısı olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşmadı. Bal ve ark. bizim bu çalışmada kullandığımız kesi uzunlukları ile hemen hemen aynı olan iki farklı insizyon tekniğini karşılaştıran bir çalışma yapmışlar¹⁴. Her iki yöntemde de tatmin edici sonuçlar elde etmişler; ancak avuç içinde TKL üzerine yapılan 2-3 cm boyuna kesi olan sınırlı keside istatistiksel olarak anlamlı daha fazla ağrı saptamışlar. Bu çalışmanın sonunda TKL'nin distalinde yapılan kesiler ile cerrahi kesiyeye bağlı sorunların daha az aldığı sonucuna varmışlar. Benzer sonuç bizim çalışmamızda da elde edilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre insizyon uzunluğu kadar insizyon yerleşimide oldukça önem kazanmaktadır. Bal ve ark.'dan farklı sonuç elde etmemizin sebebinin TKL üzerine gelen insizyonlardan olabildiğince kaçınmamız olduğunu düşünüyoruz.

Mini insizyon prosedürünün ana dezavantajlardan biri, TKL'nin yetersiz gevşetilmesidir^{17,20,21}. Şiddetli KTS vakalarında sinir daha proksimalde sıkışmaya uğrayabilmektedir¹⁸. Zyluk yapmış olduğu literatür

Karpal Tünel Cerrahisinde Mini İnsizyon

incelemesinde tek mini insizyon tekniğini kullanılarak yapılan cerrahilerde sinir/damar hasarı ve yetersiz TKL gevşetilme insidansının %4,3 olduğunu bildirmişlerdir¹³. Murthy ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 70 ele mini insizyon yöntemiyle cerrahi uygulanmış ve sadece bir hastada revizyon cerrahisi gerektiğini, konvansiyonel açık cerrahi vakalarında revizyon cerrahiye ihtiyaç olmadığı belirtilmiştir¹⁸. Mevcut çalışmanın revizyon cerrahisi ile ilgili sonuçları, diğer çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Bu çalışmada, ciddi KTS'li mini insizyon grubundadaki bir hastada TKL'nin yetersiz gevşetilmesi nedeniyle revizyon ameliyatına ihtiyaç duyduk. Bu hastada revizyon cerrahisi sınırlı insizyon tekniği kullanılarak yapıldı.

Şiddetli KTS'si olan hastalar, 3 cm'ye kadar sınırlı kesi ile tedavi edilebilir; bu yöntem daha iyi görüş alanı sunduğundan, cerrahlara daha proksimal cerrahi alan sağlamasına olanak tanır^{12,30}. Eroğlu ve ark. TKL'nin tam olarak kesilmemesinin endoskopik, açık ve mini insizyon yöntemleri dahil olmak üzere farklı cerrahi tekniklerle tedavi edilen 23 hastada tekrarlayan KTS'ye yol açtığını belirtti¹². KTS cerrahisinde nüks oranlarının, tüm transvers bağın 2-3 cm longitudinal palmar insizyonu ile tam kat kesilmesiyle azaltılabileceğini öne sürdüler. Shapiro bir çalışma yaptı ve 2 ila 3 cm'lik uzunlamasına bir kesi olan sınırlı kesi kullandı ve asla bilek fleksiyon kıvrımını geçmedi³⁰. 378 hastadan üçünün, TKL'nin tam kat kesilmemesi nedeniyle KTS tekrarlama ile karşılaştığını bulmuşlardır. Mevcut çalışmada sınırlı bir kesi kullanıldıktan sonra hiçbir elde revizyon cerrahisi yapılmadı. Mevcut çalışmaya göre, doğrudan görüş altında TKL'nin eksik kesilmesini önlemek için sınırlı insizyon kullanılabilir. Bazı cerrahlar, mini insizyon prosedürü sırasında yetersiz TKL gevşetilmesi konusunda kendilerini güvende hissetmeyebilirler. Bu nedenle geleneksel açık yöntemi uygulamaya aşına olan cerrahlar, kolayca sınırlı bir kesi yaklaşımına ve ardından mini bir kesi tekniğine geçebilirler.

Mevcut çalışmanın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Birincisi, nispeten küçük bir örneklem büyüklüğü ile geriye dönük bir değerlendirme olmasıdır. Diğer sınırlama, takip süresinin yeterince uzun olmamasıdır. Hastaların takibine devam etmekteyiz. Son olarak tüm hastalara genel anestezi uygulandı. Ancak karpal tünel ameliyatı genellikle lokal veya bölgesel anestezi altında yapılmaktadır.

Sonuç olarak, her iki yaklaşım da benzer sonuçlar gösterdi ve karpal tünel gevşetme cerrahisinde güvenli ve etkiliydi. Mini insizyonun daha kısa kesi uzunluğu nedeniyle günlük aktivitelerine dönüşü daha hızlı olmasına rağmen, mini kesi ile tedavi edilen bir hastada yetersiz TKL gevşetilmesi nedeniyle revizyon cerrahisi gerekti. Cerrahlar, mini insizyon tekniği sırasında TKL'nin tam olarak gevşetildiğinin farkında olmalıdır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 24/08/2021
Karar No: E-10840098-772.02-4023

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: A.Ç.; Veri toplama ve işleme: A.Ç., O.Ç.; Analiz ve verilerin yorumlanması: A.Ç., O.Ç.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: A.Ç., O.Ç.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

İstatistik uzmanı Renza Konyalıoğlu'na özel teşekkürler.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Khoshnevis J, Layegh H, Yavari N, Eslami G, Afsharfard A, Reza Kalantar-Motamedi SM, Zarrintan S. Comparing open conventional carpal tunnel release with mini-incision technique in the treatment of carpal tunnel syndrome: A non-randomized clinical trial. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020 May 16;55:119-123.
2. Urits I, Gress K, Charipova K, Orhurhu V, Kaye AD, Viswanath O. Recent Advances in the Understanding and Management of Carpal Tunnel Syndrome: a Comprehensive Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Aug 1;23(10):70.
3. van den Broeke LR, Theuvenet WJ, van Wingerden JJ. Effectiveness of mini-open carpal tunnel release: An outcome study. *Arch Plast Surg*. 2019 Jul;46(4):350-358.
4. Kim PT, Lee HJ, Kim TG, Jeon IH. Current approaches for carpal tunnel syndrome. *Clin Orthop Surg*. 2014 Sep;6(3):253-7.
5. Zhang D, Blazar P, Earp BE. Rates of Complications and Secondary Surgeries of Mini-Open Carpal Tunnel Release. *Hand (N Y)*. 2019 Jul;14(4):471-476.
6. Kim JK, Kim YK. Predictors of scar pain after open carpal tunnel release. *J Hand Surg Am*. 2011 Jun;36(6):1042-6.
7. Mirza MA, King ET Jr, Tanveer S. Palmar uniportal extrabursal endoscopic carpal tunnel release. *Arthroscopy*. 1995 Feb;11(1):82-90.
8. Concannon MJ, Brownfield ML, Puckett CL. The incidence of recurrence after endoscopic carpal tunnel release. *Plast Reconstr Surg*. 2000 Apr;105(5):1662-5.
9. Lee WP, Strickland JW. Safe carpal tunnel release via a limited palmar incision. *Plast Reconstr Surg*. 1998 Feb;101(2):418-24; discussion 425-6.
10. Abouzahr MK, Patsis MC, Chiu DT. Carpal tunnel release using limited direct vision. *Plast Reconstr Surg*. 1995 Mar;95(3):534-8.
11. Cellocchio P, Rossi C, Bizzarri F, Patrizio L, Costanzo G. Mini-open blind procedure versus limited open technique for carpal tunnel release: a 30-month follow-up study. *J Hand Surg Am*. 2005 May;30(3):493-9.
12. Eroğlu A, Sarı E, Topuz AK, Şimşek H, Pusat S. Recurrent carpal tunnel syndrome: Evaluation and treatment of the possible causes. *World J Clin Cases*. 2018 Sep 26;6(10):365-372.
13. Zyluk A, Strychar J. A comparison of two limited open techniques for carpal tunnel release. *J Hand Surg Br*. 2006 Oct;31(5):466-72.
14. Bal E, Pişkin A, Ada S, Ademoğlu Y, Toros T, Kayalar M. Açık karpal tünel gevşetmesinde iki farklı mini kesi yönteminin karşılaştırılması [Comparison between two mini incision techniques utilized in carpal tunnel release]. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2008 Aug-Oct;42(4):234-7.

15. Klein RD, Kotsis SV, Chung KC. Open carpal tunnel release using a 1-centimeter incision: technique and outcomes for 104 patients. *Plast Reconstr Surg.* 2003 Apr 15;111(5):1616-22.
16. Bulut G. Median Nerve Decompression Using Mini-Skin Incision in Carpal Tunnel Syndrome: Surgical Technique and Clinical Results. September 2020, 163-171.
17. Bai J, Kong L, Zhao H, Yu K, Zhang B, Zhang J, Tian D. Carpal tunnel release with a new mini-incision approach versus a conventional approach, a retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2018 Apr; 52:105-109.
18. Murthy PG, Goljan P, Mendez G, Jacoby SM, Shin EK, Osterman AL. Mini-open versus extended open release for severe carpal tunnel syndrome. *Hand (N Y).* 2015 Mar;10(1):34-9.
19. Gaba S, Bhogeshia S, Singh O. Limited incision carpal tunnel release. *Indian J Orthop.* 2017 Mar-Apr;51(2):192-198.
20. Kang HJ, Koh IH, Lee TJ, Choi YR. Endoscopic carpal tunnel release is preferred over mini-open despite similar outcome: a randomized trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2013 May;471(5):1548-54.
21. Teng X, Xu J, Yuan H, He X, Chen H. Comparison of Wrist Arthroscopy, Small Incision Surgery, and Conventional Surgery for the Treatment of Carpal Tunnel Syndrome: A Retrospective Study at a Single Center. *Med Sci Monit.* 2019 Jun 3;25:4122-4129.
22. Higgins JP, Graham TJ. Carpal tunnel release via limited palmar incision. *Hand Clin.* 2002 May;18(2):299-306.
23. Cho YJ, Lee JH, Shin DJ, Park KH. Comparison of short wrist transverse open and limited open techniques for carpal tunnel release: a randomized controlled trial of two incisions. *J Hand Surg Eur Vol.* 2016 Feb;41(2):143-7.
24. Wong KC, Hung LK, Ho PC, Wong JM. Carpal tunnel release. A prospective, randomised study of endoscopic versus limited-open methods. *J Bone Joint Surg Br.* 2003 Aug;85(6):863-8.
25. Mackenzie DJ, Hainer R, Wheatley MJ. Early recovery after endoscopic vs. short-incision open carpal tunnel release. *Ann Plast Surg.* 2000 Jun;44(6):601-4.
26. Carmo JD. 'INSIGHT-PRECISION': a new, mini-invasive technique for the surgical treatment of carpal tunnel syndrome. *J Int Med Res.* 2020 Jan;48(1):300060519878082.
27. Yung PS, Hung LK, Tong CW, Ho PC. Carpal tunnel release with a limited palmar incision: clinical results and pillar pain at 18 months follow-up. *Hand Surg.* 2005 Jul;10(1):29-35.
28. Serra JM, Benito JR, Monner J. Carpal tunnel release with short incision. *Plast Reconstr Surg.* 1997 Jan;99(1):129-35.
29. Uçar BY, Demirtaş A, Bulut M, Azboy I, Uçar D. Carpal tunnel decompression: two different mini-incision techniques. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 Apr;16(4):533-8.
30. Shapiro S. Microsurgical carpal tunnel release. *Neurosurgery.* 1995 Jul;37(1):66-70.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Kurkuminin Ishikawa Hücre Hattında Canlılık ve Apoptoz Üzerindeki Etkileri

Hatice Kübra BAŞALOĞLU¹, Çiğdem YENİSEY², Mehmet TURGUT^{3,4},
Emel Öykü ÇETİN UYANIKGİL⁵, Yiğit UYANIKGİL^{6,7}

¹ Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Aydın.

² Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın.

³ Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Aydın.

⁴ Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Aydın.

⁵ Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Biyofarmasötik ve Farmakokinetik Bilim Dalı, İzmir.

⁶ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

⁷ Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kök Hücre Anabilim Dalı, Kordon Kanı, Hücre-Doku Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir.

ÖZET

Kurkumin (diferuloilmetan), başta Çin olmak üzere Asya ülkelerinde kanser tedavisi için alternatif tıpta kullanılmaktadır. Son yıllarda, kurkuminin bazı kanser tiplerine karşı doğal bir antitümöral ajan olduğu öne sürülmektedir. Bu araştırmanın amacı, Ishikawa endometriyal kanser hücre hattı üzerinde kurkuminin antitümöral etkilerini değerlendirmektir. Ishikawa hücreleri 10, 20, 40, 80 ve 100 µM konsantrasyonlarda kurkumin ile inkübe edildi. 24, 48 ve 72 saatlik inkübasyon sonrası apoptoz, kaspaz 3/7 değerleri ve hücre canlılığı değerlendirildi. Kurkuminin *in vitro* olarak, Ishikawa hücre canlılığını üzerinde inhibe edici etki gösterdiği saptandı. Ayrıca 48 saat kurkumin ile 10 ve 20 µM konsantrasyonlarda apoptoz en yüksek düzeyde iken, 100µM konsantrasyonlarda hücrelerin apoptoz yerine nekroza gittiği gözlemlendi. Öte yandan kaspaz 3/7 enzim sonuçları, 80 µM kurkumin konsantrasyonunda en yüksek düzeyde saptandı. Kurkumin, Ishikawa hücre hattı üzerinde farklı hücre ölüm yolağını etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz. Kurkumin. Ishikawa Hücre Hattı.

Effects of Curcumin on Cell Viability and Apoptosis of Ishikawa Cell Lines

ABSTRACT

Curcumin (diferuloylmethane), has been used in alternative medicine for anticancer therapies mainly in Asian countries especially in China. In recent years such evidence suggested that curcumin comprise anti-tumoral natures against some of cancers. Nonetheless, it was little known its anti-tumoral effects and molecular mechanism on endometrial carcinoma. The purpose of this research evaluating anti-tumoral effects of curcumin in endometrial cancer cell lines of Ishikawa. We incubated the Ishikawa cell lines with curcumin at 10, 20, 40, 80 and 100 µM concentrates. We evaluated apoptosis and caspase 3/7 values and cell viability after 24, 48 and 72 hours of incubation. It was found that curcumin inhibited Ishikawa cell viability *in vitro*. Also, treatment with curcumin for 48 hours, at 10 and 20 µM concentrations apoptosis were highest but 100µM concentrations it was observed that cells were going necrosis instead of apoptosis. On the other hand caspase 3/7 enzymes results were the highest at 80 µM concentration of curcumin. We think that curcumin affects different apoptotic pathways in the Ishikawa cell line.

Key Words: Apoptosis. Curcumin, Ishikawa cell line.

Geliş Tarihi: 09.Şubat.2022

Kabul Tarihi: 12.Nisan.2022

Dr. Yiğit UYANIKGİL
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
35100 Bornova
İzmir
Tel: 232 390 59 08
E-posta: yigituyanikgil@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Hatice Kübra BAŞALOĞLU: 0000-0002-1470-2842

Çiğdem YENİSEY: 0000-0001-7693-641X

Mehmet TURGUT: 0000-0001-7130-2530

Emel Öykü ÇETİN UYANIKGİL: 0000-0001-8822-9130

Yiğit UYANIKGİL: 0000-0002-4016-0522

Endometriyal karsinom (EK), özellikle gelişmiş ülkelerde her yıl binlerce yeni tanı alınan¹⁻⁵ ve kadınlarda 8. ölüm nedeni² ile en sık görülen jinekolojik malignitedir. Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü, EK'nin dünyadaki en yaygın 15. kanser türü olduğunu bildirmiştir. İnsidans oranları değişken olmakla birlikte, yaşa bağlı sınıflandırılmalarda Kuzey Amerika ve Avrupa'da, dünyanın geri kalanından daha yüksek bir oran mevcuttur². Farklı patogeneze sahip iki tip EK vardır. Endometrioid histolojideki östrojen ilişkili tip 1 hastalar tüm vakaların %80'ini oluşturur. Tip 2 seröz adenokarsinom vakaları ise EK ilişkili mortalitenin %50'sinden fazlasını oluşturmaktadır⁶.

EK'nin güncel tedavi protokolü şu anda cerrahi rezeksiyon ve eşlik eden pelvik radyoterapi ile gerçekleştirilmektedir. Ancak hastalığın 3. ve 4. evresindeki hastalarda sağkalım oranı %25- 45 olarak bildirilmektedir. Mevcut tedavi stratejileri, hastaların genel sağkalım oranını artırmak için yetersizdir³. Ayrıca hastaların %15'inin tedaviye yanıt vermediği bildirilmiştir⁴. Bu nedenle EK'nin etkin kontrolü ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde yeni ajanların keşfi oldukça önemlidir.

Bitkisel ilaçlar uzun yıllardır insanlar tarafından bilinmekte ve kullanılmaktadır. Kurkumin, çok sayıda çalışmada etkileri araştırılan umut verici bitkisel ajanlardan biridir⁵. Kurkumin, eski tıp metinlerinde ve geleneksel Çin tıbbında sıkça bahsedilen Asya kökenli bir bitki olan *Curcuma longa*'nın rizomlarından elde edilir^{7,8}.

Kurkumin; antioksidan, antiinflamatuvar, antianjiyojenik, nöroprotektif, antimikrobiyal, antiviral, antifungal, yara iyileştirici özellikler içeren geniş bir biyolojik aktivite göstermektedir^{5,7,9}. Kurkuminin bu etkileri proinflamatuvar sitokinler, apoptotik proteinler, transkripsiyon faktörleri, çeşitli enzimler ve proteinler gibi çoklu hücre sinyal molekülleri aracılığı ile yaptığı bilinmektedir¹⁰.

Birçok kanser türü üzerinde iyileştirici etkileri olduğu bilinen kurkuminin antikanserojen etkisi son zamanlarda özellikle dikkat çekmektedir. Kurkumin ile ilgili yapılan araştırmalarda, tümör oluşumu, gelişimi ve metastazını önlemede etkili olduğu gözlenmiştir^{7,9}. Sitokinler, protein kinazlar ve büyüme faktörleri tümör hücrelerinin çoğalmasında ve farklılaşmasında çok önemli rol oynamaktadır. Kurkumin; vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) onkoproteini ve TNF- α dâhil birçok sitokini (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 ve NF-KB'nin aktivasyonu yoluyla) baskıladığı bilinmektedir^{4,11}. Ayrıca, poli-ADP riboz polimeraz (PARP) bölünmesinin uyarılmasının ve kaspaz-7, kaspaz-9'un inflamatuvar belirteçlerin down regülasyonu ile aktivasyonunun kanser hücresi proliferasyonunu baskıladığı bildirilmiştir¹¹.

Ishikawa hücreleri östrojen ve progesteron için steroid reseptörleri barındırmalarına karşın östrojen bağımlı

olmamları sayesinde östrojen içermeyen ortamlarda gelişimlerini sürdürebilirler. Ayrıca normal endometriyum ile aynı enzimler ve yapısal proteinleri barındırırlar. Bu nedenlerle Ishikawa hücreleri, insan endometriyal kanserini en iyi karakterize eden hücreler olarak bilinmektedir¹²⁻¹⁴.

Bu çalışmanın amacı, kurkuminin insan endometriyal kanserini en iyi karakterize eden Ishikawa endometriyal kanser hücre hattı üzerindeki antitümöröl etkinliğinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Kimyasallar

Kurkumin (Kat. No. C7727), dimetil sülfoksit (DMSO) (Kat. No. 472301, Minimum Essential Medium Eagle Medium (MEM) (Kat. No. 51412C), fetal bovin serumu (Kat. No. F4135), antibiyotik solüsyonu (penisilin/streptomisin 0.1) % v/v), Dulbecco Fosfat Tamponu (DPBS) (Kat. No. D8537), Sigma Aldrich, Interlab, İstanbul. MTT ((3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür)) (Kat. No. M5655), Thermo Fischer Scientific, bovin serum albumin (BSA) (Kat. No. 9048-46-8) Capricorn Scientific ve ApoPercentage apoptoz kiti Biocolor Life Science Assay'den, Muse Caspase-3/7 kiti (Kat. No. MCH100108) Merck Millipore Atlas Biotechnology, Ankara, Türkiye'den temin edildi.

Ishikawa Hücre Hattı

Deneyde kullanılan hücreler, Adnan Menderes Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Merkezi (BİLTEM) hücre hattı stoklarından alınmıştır. Hücreler, fenol kırmızısı MEM + 2mM glutamin + %1 esansiyel olmayan aminoasitler + penisilin (100 U/mL) ve streptomisin (100 μ g/mL) ile %5 fetal sıgır serumu (FBS) (Lonza Bioscience, Belçika) içinde saklanmıştır. 37°C'de CO₂'li ortamda kültüre edilmiştir. Hücreler, %80-90 konfluense ulaştığında deneyler gerçekleştirilmiştir.

Hücre canlılığının değerlendirilmesi

Hücre canlılığı, kolorimetrik 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il) 2,5-difenil-tetrazolyum bromür (MTT) testi ile belirlenmiştir. Ishikawa hücreleri, 100 μ L büyüme ortamında 96 kuyucuklu plaklara ekildi (kuyucuk başına 10.000 hücre). Hücre ekiminden 24 saat sonra ortam aspire edildi ve 10, 20, 40, 80 ve 100 μ M kurkumin içeren 100 μ l taze serumsuz MEM ilave edildi. Kurkumin ile 24, 48 ve 72 saat muamele edildikten sonra ortam aspire edildi ve 90 μ L serumsuz MEM ortamındaki taze 10 μ L MTT solüsyonları (0,5 mg/ml) her kuyuya ilave edildi ve hücreler 4 saat 37°C'de %5 CO₂'li ortamda inkübe edildi. Son olarak, MTT içeren ortam uzaklaştırıldı ve

Kurkuminin Ishikawa Hücreleri Üzerindeki Etkisi

formazan kristallerini çözmek için kuyucuk başına 200 uL dimetil sülfoksit (DMSO) eklenip 10-15 dakika süreyle bir çalkalayıcı üzerinde inkübasyon sağlandı. Optik yoğunluk (OD), 570 nm dalga boyunda Thermo Lab systems ELISA okuyucu kullanılarak ölçüldü. Ölçümler için, her örnek farklı üç günde ve sekiz kez tekrar edilerek yapıldı. Canlılık yüzdesi, aşağıdaki formül kullanılarak üç tekrarlı bağımsız deneylerde elde edilen verilerin ortalama değerlerinin doğrusal olmayan regresyon uyumu ile hesaplandı.

$$\text{Canlılık (\%)} = (\text{OD tedavi grubu} / \text{OD kontrol grubu}) \times 100. (\text{IC50})$$

Apoptoz Testi

Kurkumin uygulanmış Ishikawa hücrelerinde apoptoz, ticari Bicolor ApoPercentage apoptoz kiti kullanılarak gösterildi. Hücreler, 200 µl kültür ortamında 96 kuyucuklu plaklara (kuyu başına 30.000 hücre) ekildi. 37°C/%5 CO₂'de 24 saatlik inkübasyon sonrası hücreler taze besiyeri ile yıkandı ve her kuyucuğa 100 µl serumsuz besiyerinde farklı dozlarda kurkumin (10, 20, 40, 80 ve 100 µM) eklendi. Yalnızca kültür ortamını içeren Ishikawa hücresi, negatif kontrol olarak kullanıldı. 48 saatlik inkübasyon süresinden sonra, hücreleri korumak için ortam aspire edildi. İnkübasyon süresine ulaşılmasından 30 dakika önce, kuyucukların merkezine 5 µl apoptoz kiti 100 µl/kuyucuk taze kültür ortamı eklendi. Testin kalan 30 dakikası için plaklar inkübe edildi. Kültür ortamı/boya karışımı boşaltıldı ve hücreleri iki kez 200 µl/kuyucuk DPBS ile yıkandı. Plaklar, mikroskopta (Olympus CK40) fotoğraflandı. Hücreleri iyice yıkadıktan sonra kolorimetrik işaretleme için 100 µl/kuyu apoptoz kiti salım reaktifi eklendi ve plaklar 10 dakika hafifçe sallanıp, Thermo Lab systems ELISA okuyucu ile 550 nm'de ölçüm yapıldı.

Kaspaz-3/7 aktivitesinin ölçümü

Kaspaz enzimleri, apoptoz aktivitesinin bir indeksi olarak kabul edilir. Bu nedenle, ticari Muse® Caspase-3/7 kitini kullanarak kurkumin ile tedavi edilen hücrelerde Muse Cell Analyzer® aracılığıyla kaspaz-3/7 aktiviteleri ölçüldü.

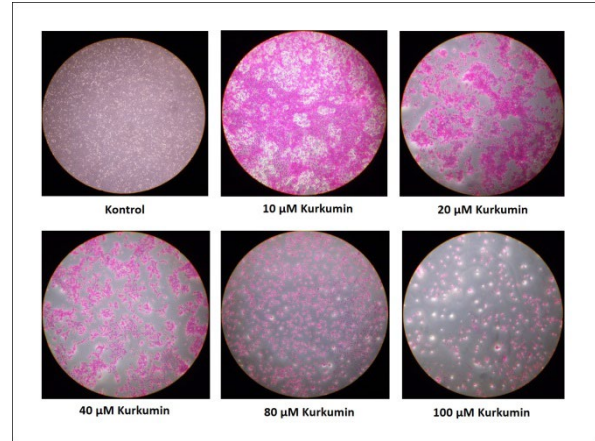
İstatistiksel Analiz

Tüm deneyler en az üç tekrarlı yapıldı ve sonuçlar ortalama ± SS olarak ifade edildi. Tüm istatistiksel hesaplamalar, IBM SPSS Statistics sürüm 25 istatistiksel yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin dağılımı her grup tarafından Shapiro Wilk Testi ile değerlendirildi. Varyansların homojenliğini kontrol etmek için Levene Testi; çoklu karşılaştırmalar için F (varyanslar homojendi) veya Welch (varyanslar homojen değildi) istatistikleri kullanıldı. F-Test için Tukey HSD yöntemi, Welch-Test için Dunnett T3 yöntemi kullanılarak ikili

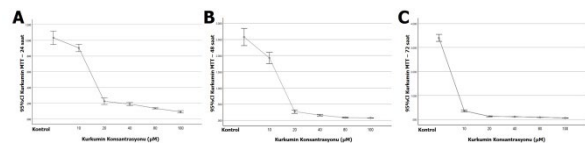
karşılaştırmalar yapıldı. IC₅₀ değişkenleri için basit doğrusal regresyon analizi yapıldı. Tüm testler α=0,05'te gerçekleştirilmiştir.

Bulgular

Kurkuminin Ishikawa hücrelerinde antiproliferatif etkisi ve hücre canlılığı MTT testi ile değerlendirildi. Kurkuminin Ishikawa hücrelerinde zaman ve doz bağımlı olarak hücre canlılığını önemli ölçüde azalttığı saptandı. Her bir zaman periyodunda daha yüksek konsantrasyonlarda neredeyse hiç hücre bulunmadığı gözlemlendi. 24, 48 ve 72 saat için IC₅₀ değerleri sırasıyla 15,72; 12,77 ve 1,83 olarak bulundu (Şekil 1-2). Apoptotik hücre yoğunluğu, 10 ve 20 µM konsantrasyonlarda daha yüksek seviyede bulundu. Daha yüksek konsantrasyonlarda, apoptotik hücrelerin ölümüyle bağlantılı olarak absorbans konsantrasyonlarının düştüğü saptandı.

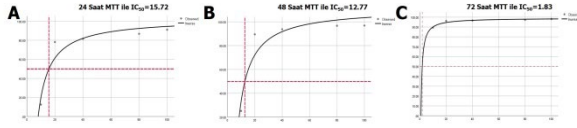


Şekil 1.
Farklı kurkumin dozlarında (apoptotik hücre yoğunluğu) mikroskopik görünümü.



Şekil 2.
Kurkumin konsantrasyonlarının MTT testi ile gösterilmesi gösterilmesi. A) 24. saat, B) 48. saat C) 72. saat

Şekil 4'teki kurkumin konsantrasyonunun aksine, Şekil 3 ve Tablo I'deki invert mikroskopta hem apoptotik hücre yoğunluğu hem de apoptotik hücrelerde azalma saptanmıştır. Kaspaz 3/7 Muse® hücre analizatör sonuçları Şekil'de gösterilmektedir. Toplam apoptotik hücre yoğunluğu kontrol kuyucuğunda %10 olarak bulundu. Apoptotik hücrelerin en yüksek olduğu kurkumin doz grubunun 80 µM konsantrasyonda olduğu saptandı.



Şekil 3.

Test saatlerine göre IC₅₀ değerlerinin hesaplanması;

A) 24. saat, B) 48. saat C) 72. saat

Tablo I. Apoptotik hücre yoğunluk indeksi.

| Kurkumin (µM) | Ortalama ± Standart Sapma |
|---------------|----------------------------|
| 10 | 0.873 ± 0.15 ^a |
| 20 | 0.818 ± 0.09 ^b |
| 40 | 0.474 ± 0.122 ^c |
| 80 | 0.453 ± 0.094 ^d |
| 100 | 0.232 ± 0.04 ^e |

ELISA sonuçları ortalama ± standart sapma, n=8. p değerleri aşağıdaki gibidir:

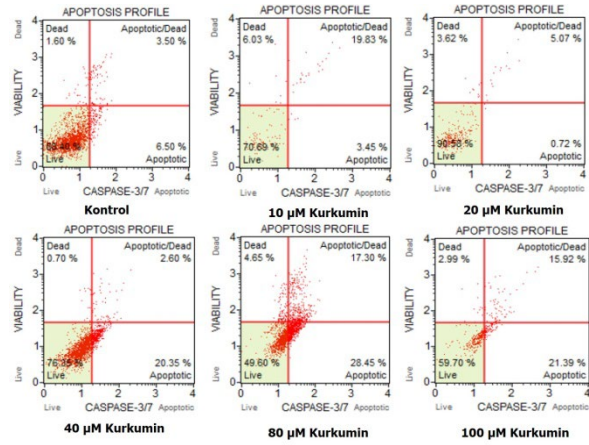
^a p<0,001; 40 µM, 80 µM ve 100 µM ile karşılaştırıldığında.

^b p<0,001; 40 µM, 80 µM ve 100 µM ile karşılaştırıldığında.

^c p<0,001; 10 µM ve 20 µM karşılaştırıldığında; p<0,01; 100 µM ile karşılaştırıldığında.

^d p<0,05; 100 µM ile karşılaştırıldığında; p<0,001; 10 µM ve 20 µM ile karşılaştırıldığında.

^e p<0,05; 80 µM ile karşılaştırıldığında; p<0,01; 40 µM ile karşılaştırıldığında; 0,001; 10 µM ve 20 µM karşılaştırıldığında.



Şekil 4.

Muse hücre analizörü ile elde edilen Kaspas 3/7 apoptotik hücre yüzdeleri

Tartışma

Kurkumin ile ilgili birçok kanser türü üzerinde antiinflamatuvar, antiproliferatif ve antimigrasyon etkilerini gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır¹⁵⁻¹⁹. Bununla birlikte, kurkuminin endometriyal karsinom hücreleri üzerindeki etkisine dair az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, inkübasyon süresi ve kurkumin konsantrasyonlarının özel bir hücre tipi olan Ishikawa hücreleri üzerindeki etkilerinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Bu hücreler normal endometriyum ile aynı enzimler ve yapısal proteinleri barındırır, östrojen

ve progesteron için steroid reseptörleri barındırmalarına karşın östrojen bağımlı olmamaları sayesinde östrojen içermeyen ortamlarda gelişimlerini sürdürebilir. Bu nedenlerle Ishikawa hücreleri, insan endometriyal kanserini en iyi karakterize eden hücreler olarak bilinmektedir.

Kumar ve ark.³, 10 µM kurkumin ile tedavi edilen Ishikawa hücrelerinde 48 saat sonra apoptozu göstermiştir. En yüksek apoptotik hücre kolorimetrik ölçüm ile 10 ve 20 µM konsantrasyonlarda bulunmuştur. Ayrıca 10 µM için apoptotik popülasyonu %32,56 olarak bulmuşlardır. Aynı zamanda Ishikawa hücrelerini kurkumin ile 48 saat inkübe ederek IC₅₀ değerlerini 10.60 µM olarak bulmuşlardır. Xu ve ark.⁴ Ishikawa hücre hattında yaptıkları çalışmada 15 µM ve 30 µM lipozomal kurkumin (sırasıyla yaklaşık %15-20) uygulaması yapmış ve 48 saatte IC₅₀ değerini 12.77 µM olarak bulmuştur. Bu çalışma sonucunda hafif dereceli apoptoz varlığını bildirmiştir.

Chen ve ark.¹, kolorimetrik MTT testi ile insan endometriyal adenokarsinom (HEC-1B) hücre hatlarında 40 µM'nin altındaki kurkumin dozu ile antiproliferatif etkinin önemsiz olduğu belirtmişlerdir. Sirohi ve ark.²⁰, 48 saatlik kurkumin uygulaması sonrası primer HEC-1B hücrelerinde IC₅₀ değerinin 17,9 µM, Ishikawa ve HEC-1B hücre hatlarında IC₅₀ değerinin 5,9 µM olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuçlardan da anlaşılacağı gibi hücre tipi ve kurkumin formasyonu da hücre proliferasyonunu etkilemektedir.

Bir diğer önemli kriter inkübasyon süresidir. Feng ve ark.¹⁸, insan endometriyal hücre hattı RL-952'yi farklı konsantrasyonlarda (10, 50 ve 100 µM) kurkumin ile 12., 24. ve 48. saatlerde boyunca inkübe edip MTT testi ile hücre proliferasyonunu değerlendirmiştir. 12 saatlik inkübasyon sonunda farklı dozlar arasında kurkuminin inhibitör etkisinin önemsiz kaldığını ancak süre arttıkça, özellikle de 48. saatte inhibitör etkisinin zamana ve doza bağlı olarak arttığını gözlemlemişlerdir. Sun ve ark.²², 15 ve 30 µM kurkumin konsantrasyonunda CCK-8 ile Ishikawa hücrelerinin proliferasyonunu değerlendirmiş ve iki grup arasındaki farkın tekrarlanan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ve her iki konsantrasyondaki hücre sayısını 4 günlük inkübasyondan sonra önemli ölçüde azaldığını bulmuşlardır. Tierney ve ark.²⁰, sadece 24 saat boyunca 100 µM kurkumin ile Ishikawa hücre hattında önemli bir azalma bulmuşlardır. Bu çalışmada 24, 48 ve 72 saat için IC₅₀ değerleri sırasıyla 15,72; 12,77 ve 1,83 olarak bulunmuştur. Kurkumin, Ishikawa hücre canlılığını önemli ölçüde azaltmıştır.

Bu çalışmada; kolorimetrik yöntemle apoptotik hücre sayısını değerlendirmek için Apopercantage Apoptosis Kit kullanıldı. 40, 80 ve 100 µM kurkumin dozlarında

Kurkuminin Ishikawa Hücreleri Üzerindeki Etkisi

absorban konsantrasyonunun invert mikroskop altında görülen apoptotik hücrelerin ölümü nedeniyle azaldığını görüldü. Şekil 3 ve Tablo I'de görüldüğü gibi, yüksek konsantrasyonda kurkumin tedavisinin apoptotik hücre sayısını azalttığını bulundu. Bu bulgu sonucunda, özellikle 100 µM'de yüksek kurkumin konsantrasyonu ile inkübe edilen hücrelerin apoptoz yerine nekroza gittiği düşünülmüştür. Xu ve ark.⁴, akım sitometresi ile Hoechst 33258 boyama ve Annexin-V-APC apoptoz kiti ile Ishikawa hücrelerinde apoptoz indüksiyonu üzerindeki lipozomal kurkuminin etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında; 24 saat sonra IC15-20'yi temsil eden konsantrasyonlarda Hoechst 33258 ile boyalı Ishikawa hücrelerinde floresan mikroskopunda apoptotik kromatin yoğunlaşması ve nükleer parçalanma konsantrasyonunda önemli bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Apoptotik hücre sayısını kantitatif olarak belirlemek için Annexin-V-APC apoptoz tespit kiti kullanılmış ve apoptoz oranları 15 µM ve 50 µM kurkumin dozlarında sırasıyla %15,12 ± %0,59 ve %43,25 ± %1,48 olarak bulunmuştur. Feng ve ark.'nın²¹, kurkuminin insan endometriyal karsinom hücre dizisi RL-952'de apoptozu zamana ve doza bağlı olarak artırdığını gösterdiği sonuçların bulgularımızla çeliştiği görülmüştür.

Muse® hücre analizatörü ile alınan kaspaz 3/7 sonuçları, apoptozun intrinsik yol üzerinden gerçekleştiği görülmüştür. Kaspazlar bir sistein proteaz ailesidir. Apoptoz, nekroz ve inflamasyonda temel rol oynarlar¹⁰. Kaspaz 3'ün kurkumin tarafından aktive edildiğini ve insan akciğer kanseri A-549 hücrelerinde mitokondriyal bağımlı apoptozu indüklediğini bildirmişlerdir²⁴. Bu çalışmada; kurkumin konsantrasyonundaki artışın Ishikawa hücrelerinde apoptotik hücre aktivitesinin belirlenmesinde, kaspaz 3/7'i arttırdığını saptanmıştır. 80 µM kurkumin uygulanan grupta kaspaz 3/7 düzeyinin en yüksek olduğu (%28,45) bulunmuştur. Ayrıca kaspaz 3/7 enzimlerindeki artışın, kurkumin konsantrasyonuna bağlı olmadığı da görülmüştür.

Thayyullathil ve ark.²⁵, 0-24 saatlik inkübasyon süresi boyunca 20, 40, 60, 80, 100 µM kurkumin konsantrasyonunda L929 hücre hattında kurkuminin kaspaz bağımlı ve bağımsız apoptozu neden olduğunu bildirmiştir. Apoptoz indükleyici faktörün kaspaz enzimlerinden bağımsız olarak nükleer apoptozu tetiklediğini ve proapoptotik etkileri arasında kaspaz enzimlerinin inhibisyonunun olmadığını bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, kurkuminin endometriyal adenokarsinom hücrelerinde antiproliferatif etki gösterdiğini ve tümör büyümesini baskıladığını göstermiştir. Kanser tedavisinde uygulanan radyasyon, kemoterapi ve cerrahi rezeksiyon yöntemlerinden hiçbiri tam kür sağlamamaktadır. Bu nedenle tedavide yeni ajanların keşfedilmesi ve bu ajanların da

kullanıldığı kombinasyon tedavileri büyük önem taşımaktadır. Kurkumin, birçok kanser türü üzerindeki etkinliği nedeniyle umut verici bir ajandır. Bu bağlamda kurkuminin biyoyararlanımını artırmaya yönelik farmakolojik araştırmalar ve kurkuminin tümör hücreleri üzerindeki moleküler etkilerini araştıran çalışmalar gelecek için büyük önem taşımaktadır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Makalede yer alan hücre kültürü çalışmaları için etik kurul onayı gerekmemektedir.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım H.K.B, Ç.Y., M.T.; Veri toplama ve işleme Ç.Y., H.K.B, E.O.Ç.U.; Analiz ve verilerin yorumlanması Ç.Y., Y.U.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması H.K.B., Y.U, M.T, E.O.Ç.U.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Adnan Menderes Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Merkezi (BİLTEM) çalışanlarına teşekkür ederiz. Ishikawa hücre hattı, Adnan Menderes Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Merkezi (BİLTEM) hücre hattı stoklarından elde edilmiştir.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Chen Q, Gao Q, Chen K, Wang Y, Chen L, Li X. Curcumin suppresses migration and invasion of human endometrial carcinoma cells. *Oncol Lett.* 2015;10:1297-1302.
2. Felix AS, Yang HP, Bell DW, Sherman ME. Epidemiology of endometrial carcinoma: etiologic importance of hormonal and metabolic influences. *Adv Exp Med Biol.* 2017;943:3-46.
3. Kumar A, Kumar Sirohi V, Anum F, Singh PK, Gupta K, Gupta D, et al. Enhanced apoptosis, survivin down-regulation and assisted immunochemotherapy by curcumin loaded amphiphilic mixed micelles for subjugating endometrial cancer. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 2017;13:1953-63.
4. Xu H, Gong Z, Zhou S, Yang S, Wang D, Chen X, Wu J, Liu L, Zhong S, Zhao J, Tang J. Liposomal curcumin targeting endometrial cancer through the NF-κB pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2018;48:569-82.
5. Khoury E, Matar R, T Touma T. Curcumin and endometrial carcinoma: an old spice as a novel agent. *International Journal of Women's Health* 2019;11:249-256.
6. Başaran D, Salman MC, Yüce K. Endometrial cancer: management of serous and clear cell histologies. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics.* 2014;7:75-83
7. Dempe JS, Pfeiffer E, Grimm AS, Metzler M. Metabolism of curcumin and induction of mitotic catastrophe in human cancer cells. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52:1074-81.
8. Shanmugam MK, Rane G, Kanchi MM, Arfuso F, Chinnathambi A, Zayed ME, Alharbi SA, Tan BK, Kumar AP, Sethi G. The multifaceted role of curcumin in cancer prevention and treatment. *Molecules.* 2015;20:2728-69.
9. Shen L, Ji HF. The pharmacology of curcumin: is it the degradation products? *Trends Mol Med.* 2012;18:138-44.
10. Ravindran J, Prasad S, Aggarw BB. Curcumin and cancer cells: how many ways can curry kill tumor cells selectively? *The AAPS Journal* 2009;11:495-510.
11. Shehzad A, Qureshi M, Anwar MN, Lee YS. Multifunctional curcumin mediate multitherapeutic effects. *J Food Sci.* 2017;82:2006-15.

12. Nishida M. The Ishikawa cells from birth to the present. *Human Cell* 2002 15:3. 2002;15(3):104–17.
13. Naciff JM, Khambatta ZS, Carr GJ, Tiesman JP, Singleton DW, Khan SA, et al. Dose- and Time-Dependent Transcriptional Response of Ishikawa Cells Exposed to Genistein. *Toxicological Sciences*. 2016 May 1;151(1):71.
14. Albitar L, Pickett G, Morgan M, Wilken JA, Maihle NJ, Leslie KK. EGFR isoforms and gene regulation in human endometrial cancer cells. *Molecular Cancer*. 2010 Jun 25;9:166.
15. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sci*. 2006;27;78:2081-7.
16. Kim HJ, Park SY, Park OJ, Kim YM. Curcumin suppresses migration and proliferation of Hep3B hepatocarcinoma cells through inhibition of the Wnt signaling pathway. *Mol Med Rep* 2013;8:282–6.
17. Ono M, Higuchi T, Takeshima M, Chen C, Nakano S. Antiproliferative and apoptosis-inducing activity of curcumin against human gallbladder adenocarcinoma cells. *Anticancer Res* 2013;33:1861–6.
18. Youns M, Fathy GM. Upregulation of extrinsic apoptotic pathway in curcumin-mediated antiproliferative effect on human pancreatic carcinogenesis. *J Cell Biochem* 2013;114:2654–65.
19. Xu X, Qin J, Liu W. Curcumin inhibits the invasion of thyroid cancer cells via down-regulation of PI3K/Akt signaling pathway. *Gene* 2014;546:226–32.
20. Sirohi VK, Popli P, Sankhwar P, Kaushal JB, Gupta K, Manohar M, Dwivedi A. Curcumin exhibits anti-tumor effect and attenuates cellular migration via Slit-2 mediated down-regulation of SDF-1 and CXCR4 in endometrial adenocarcinoma cells. *J Nutr Biochem*. 2017;44:60-70.
21. Feng W, Yang CX, Zhang L, Fang Y, Yan M. Curcumin promotes the apoptosis of human endometrial carcinoma cells by downregulating the expression of androgen receptor through Wnt signal pathway. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2014;35:718-23.
22. Sun M, Yu F, Gong M, Fan G, Liu C. Effects of curcumin on the role of MMP-2 in endometrial cancer cell proliferation and invasion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22:5033–5041.
23. Tierney BJ, McCann GA, Naidu S, et al. Aberrantly activated pSTAT3-Ser727 in human endometrial cancer is suppressed by HO-3867, a novel STAT3 inhibitor. *Gynecol Oncol*. 2014;135:133–141.
24. Lin SS, Huang HP, Yang JS, et al. DNA damage and endoplasmic reticulum stress mediated curcumin-induced cell cycle arrest and apoptosis in human lung carcinoma A-549 cells through the activation caspases cascade- and mitochondrial-dependent pathway. *Cancer Lett*. 2008;272:355.
25. Thayyullathil F, Chathoth S, Hago A, Patel M, Galadari S. Rapid reactive oxygen species (ROS) generation induced by curcumin leads to caspase-dependent and -independent apoptosis in L929 cells. *Free Radic Biol Med*. 2008;45:1403–1412.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Sfingolipidoz Tanısı ile İzlediğimiz Olguların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Tuğba AKBAY KOÇAK, Şahin ERDÖL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Bu çalışmada sfingolipidoz tanısı ile izlediğimiz hastaların klinik, demografik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında sfingolipidoz tanısı ile izlediğimiz 34 hasta geriye yönelik olarak değerlendirilmiştir. Hastaların dosyalarından başvuru şikâyetleri tanı yaşları, son değerlendirme yaşları, cinsiyetleri, anne-baba arasındaki akrabalık düzeyi, kardeş ölüm öyküsü, enzim düzeyleri, genetik sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların son değerlendirme yaş ortalaması 17,9±18,4 yıl (dağılım 0,2-57 yıl), tanı alma yaş ortalaması 13,6±17,8 yıl (dağılım 0,1-56 yıl) olarak saptanmıştır. Sfingolipidoz tanısı ile izlediğimiz 34 hastadan 10'u (%29) Fabry hastalığı, 6'sı (%17) GM-1 gangliosidoz, 5'i (%15) metakromatik lökodistrofi, 4'ü (%12) Niemann Pick tip C, 3'ü (%9) GM-2 gangliosidoz, 2'si (%6) Gaucher, 2'si (%6) Niemann Pick tip A, 2'si (%6) Niemann Pick tip B hastalığı tanısı almıştır. Beş (%14,7) olgumuz exitus olmuştur. Olguların 21'i (%61,8) erkek, 13'ü (%38,2) kızdır. 20 (%58,8) olguda anne-baba arasında akrabalık öyküsü vardır. Hastaların tanı yaşı 1 ay ile 56 yıl arasındadır. Hastaların 15'inde (%44,1) ailede aynı hastalık tanılı birey, 8'inde (%23,5) ise kardeş ölüm öyküsü vardır. 24 (%70,5) hastada nöromotor gerilik, 11 (%32,3) hastada nöbet öyküsü vardır. Tüm olguların 13'ünde (%38,2) kardiyak tutulum, 12'sinde (%35,2) göz tutulumu vardır. Hastaların 15'inde (%44,1) hepatosplenomegali vardır. 8'i Fabry, 2'si Gaucher tanılı 10 (%29,4) hasta enzim replasman tedavisi almaktadır. Hastaların tanısı spesifik enzim düzeyleri ve genetik analiz ile kesinleştirilmiştir. Sonuç olarak, çalışmamızda Fabry hastalığı %29,4 ile en sık izlenen tiptir. Fabry tanısı ile izlenen bir hasta 5 yaşında iken göz bulgusu ile tanı almış olup, diğer hastaların tamamı erişkin yaşlarda tanı almıştır.

Anahtar Kelimeler: Sfingolipidoz. Enzim replasman tedavisi. Aile öyküsü.

Evaluation of the Cases We Followed with the Diagnosis of Sphingolipidosis: Single Center Experience

ABSTRACT

In this study, it was aimed to evaluate the clinical, demographic and laboratory data of the patients we followed up with the diagnosis of sphingolipidosis. Thirty-four patients who were followed up with the diagnosis of sphingolipidosis in Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Metabolism Diseases were evaluated retrospectively. Admission complaints, age at diagnosis, last evaluation age, gender, level of consanguinity between parents, sibling death history, enzyme levels, genetic results were recorded from the files of the patients. The mean age at the last evaluation of the patients was 17.9±18.4 years (range 0.2-57 years), and the mean age at diagnosis was 13.6±17.8 years (range 0.1-56 years). Of the 34 patients we followed with the diagnosis of sphingolipidosis, 10 (29%) Fabry disease, 6 (17%) GM-1 gangliosidosis, 5 (15%) metachromatic leukodystrophy, 4 (12%) Niemann Pick type C, 3 (9%) GM-2 gangliosidosis, 2 (6%) Gaucher, 2 (6%) Niemann Pick type A, 2 (6%) Niemann Pick type B disease were detected. 5 (14.7%) of our cases were died. Of the cases, 21 (61.8%) were male and 13 (38.2%) were female. There was a history of consanguinity between the parents in 20 (58.8%) cases. The age of diagnosis of the patients was between 1 month and 56 years. Fifteen (44.1%) of the patients had a family history of the same disease, and 8 (23.5%) had a sibling death. 24 (70.5%) patients had neuromotor retardation, 11 (32.3%) patients had a history of seizures. Cardiac involvement was present in 13 (38.2%) of all cases, and ocular involvement was found in 12 (35.2%) cases. Fifteen (44.1%) patients have hepatosplenomegaly. A total of 10 patients (%29.4), 8 of whom were diagnosed with Fabry and 2 with Gaucher, were receiving enzyme replacement therapy. The diagnosis of the patients was confirmed by specific enzyme levels and genetic analysis. In conclusion, Fabry disease was the most common type with 29.4% in our study. A patient followed up with the diagnosis of Fabry was diagnosed with ocular findings when she was 5 years old, and all of the other patients were diagnosed in adulthood.

Key Words: Sphingolipidosis. Enzyme replacement therapy. Family history.

Geliş Tarihi: 17.Kasım.2021
Kabul Tarihi: 12.Nisan.2022

Dr. Tuğba AKBAY KOÇAK
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Metabolizma Bilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0505 782 75 81
E-posta: drtugbaakbay@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:
Tuğba AKBAY KOÇAK: 0000-0002-0723-9685
Şahin ERDÖL: 0000-0003-4402-9609

Sfingolipidozlar; sfingolipid ve glikosfingolipidlerin lizozomal parçalanması için gerekli olan enzimlerin ya da enzimlerin çalışması için gerekli aktivatör proteinlerin eksikliği sonucu işlevini yapamaması ile ortaya çıkan hastalık grubudur. Sonuç olarak, kusurlu hidrolitik enzimin substratı tam olarak parçalanmaz ve zamanla lizozom içinde birikir¹. Lizozomal depo hastalıklarında klinik heterojendir ve rezidüel enzim aktivitesinin hastalık şiddeti ve dolayısıyla prognoz üzerinde büyük bir etkisi vardır^{2,3}. Bu hastalıkların infantil formlarında rezidüel enzim aktivitesi çok azdır ya da hiç yoktur ve en şiddetli patolojiyi sergiler. Yetişkin başlangıçlı formlarında yüksek rezidüel enzim aktivitesi vardır ve hastalık daha yavaş ilerler. Juvenil başlangıçlı varyantlar, orta düzeyde bir klinik fenotipe sahiptir. Fabry hastalığı hariç diğer tüm sfingolipidozlar otozomal resesif kalıtılırken, Fabry hastalığı X'e bağlı kalıttır. Sfingolipidozlar; nörolojik ve kardiyak bulgular, böbrek yetmezliği, hepatosplenomegali, cilt bulguları gibi çok farklı klinik bulgularla karşımıza çıkabilir. Bu çalışmada sfingolipidoz tanısı ile izlediğimiz hastaların klinik özellikleri incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalında sfingolipidoz tanısı ile izlediğimiz 34 hasta geriye yönelik olarak değerlendirilmiştir. Çalışma için 26.05.2021 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2021-6/49 karar numarası ile etik kurul onamı alınmıştır. Hastaların dosyalarından ilk başvuru şikâyeti, cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum şekli, anne-baba akrabalığı, aile öyküsü, tanı alma yaşı, sistemik bulguları (organomegali varlığı, kalp ve göz bulguları, nöbet, nöromotor gerilik varlığı), enzim düzeyleri, genetik sonuçları elde edildi. Klinik, demografik ve laboratuvar verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel analiz

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılıp, SPSS (Statistical Package for Social Science) sürüm 22,0 paket programı kullanılarak istatistiksel analizleri yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak gösterildi. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde değerleri ile sunuldu.

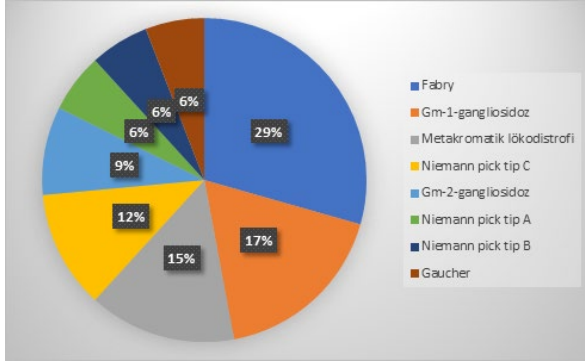
Bulgular

Hastaların tanı alma yaşları 13,6±17,8 yıl (dağılım 0,1-56 yıl), son değerlendirme yaş ortalaması ise 17,9±18,4 yıl (dağılım 0,2-57 yıl) olarak saptanmıştır

(Tablo I). Sfingolipidoz tanısı ile izlediğimiz 34 hastadan 10'u (%29) Fabry hastalığı, 6'sı (%17) GM-1 Gangliosidoz, 5'i (%15) Metakromatik Lökodistrofi, 4'ü (%12) Niemann Pick tip C, 3'ü (%9) GM-2 gangliosidoz (2'si Tay Sachs 1'i Sandhoff hastalığı), 1'i (%3) Gaucher tip 1,1'i (%3) Gaucher tip 2, 2'si (%6) Niemann Pick tip A, 2'si (%6) Niemann Pick tip B hastalığı tanısı almıştır. Beş (%14,7) olgumuz hayatını kaybetmiştir. Hayatını kaybeden hastalarımızın 2'si Niemann pick tip C, 2'si GM-1 gangliosidoz, 1'i Tay sachs tanılıdır. Olguların 21'i (%61,8) erkek, 13'ü (%38,2) kızdır. Hastaların doğum ağırlığı 1240-4700 gram arasında izlenmiştir. 20 (%58,8) olguda anne-baba arasında akrabalık öyküsü vardır. Hastaların tanı yaşı 1 ay ile 56 yıl arasındadır. Hastaların 15'inde (%44,1) ailede aynı hastalık tanılı birey, 8'inde (%23,5) ise kardeş ölüm öyküsü vardır. 24 (%70,5) hastada nöromotor gerilik, 11(%32,3) hastada ise nöbet öyküsü vardır. Fabry hastalığı tanılı olgularda ilk bulgu olarak %60'ında ellerde ayaklarda yanma-ağrı, %50'sinde proteinüri, %20'sinde anjiokeratom mevcuttur. Fabry hastalığı tanılı 2 olguda nöromotor gerilik vardır, bir olgu 26 yaşında iken geçirilmiş enfarkt öyküsü olan, diğer olgu ise nöromotor gerilik nedeni ile araştırılmakta iken gözde vorteks keratopati saptanması ile tanı alan 6 yaşında bir hastadır. GM-1 gangliosidoz tanılı hastaların tamamında başvuruda nöromotor gerilik, %66'sında ise hipotoni ve hepatosplenomegali mevcuttu. Metakromatik lökodistrofi tanılı hastaların tamamının başvuru şikâyeti yürüme bozukluğu ve kazanılmış becerilerin kaybı idi. Niemann Pick A-B ve Gaucher tanılı hastaların tamamı hepatosplenomegali ile başvurmuştu. Tüm olguların 13'ünde (%38,2) kardiyak tutulum vardır. En sık saptanan kardiyak bulgu sol ventrikül ve interventriküler septum hipertrofisi olup, Fabry hastalığı tanısı ile izlenen hastaların 6'sında (%60) saptanmıştır. Gm-1 Gangliosidoz tanılı 1(%16) ve Niemann Pick tip C tanılı 1 (%25) hastada da sol ventrikül hipertrofisi saptanmıştır. Diğer kardiyak bulgulardan sekundum ASD; Niemann Pick tip C tanılı 1(%25) ve Metakromatik Lökodistrofi tanılı 1 (%20) hastada saptanmıştır. Mitral yetmezlik ise; GM-1 Gangliosidoz tanılı 2(%33) ve Fabry tanılı 1(%10) hastada saptanmıştır. Tüm olguların 12'sinde (%35,2) göz tutulumu vardır. 5 olguda göz dibi muayenesinde japon bayrağı görünümü saptanmış olup bunlardan 2'si GM-1 Gangliosidoz, 1'i Niemann Pick tip A, 1'i Niemann Pick tip B ve 1'i Tay Sachs tanılıdır. 2 olguda vorteks keratopati saptanmıştır ve iki olgu da Fabry hastalığı tanılıdır. Metakromatik Lökodistrofi tanılı 2 olguda optik atrofi saptanmıştır. Gözde foveal halo saptanarak tarafımıza yönlendirilen 1 olgu Niemann Pick tip B tanısı almıştır. Niemann pick tip C tanılı 1 hastada nistagmus ve Gaucher tip 3 tanılı 1 hastada strabismus saptanmıştır. 1 Niemann pick tip B ve 1 Fabry tanılı 2 olgu göz muayenesi sırasında

Sfingolipidoz Tanısı ile İzlediğimiz Olgular

şüphe edilerek tarafımıza yönlendirilmiş ve bu şekilde tanı almıştır. Hastaların 15'inde (%44,1) hepatosplenomegali vardır. 8'i Fabry, 2'si Gaucher hastalığı tanı 10 (%29,4) olgu enzim replasman tedavisi almaktadır. Enzim alan hastalarda alerjik reaksiyon görülmemiştir. Hastaların tanısı spesifik enzim düzeyleri ve genetik analiz ile kesinleştirilmiştir (Şekil 1, Tablo II).



Şekil 1.

Tanılara göre hastaların dağılımı

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri.

| Klinik özellik | Hasta sayısı (n:34) |
|---------------------------------------|---------------------|
| Cinsiyet (K/E) | 13/21 |
| Gebelik haftası | 28-41 |
| Doğum ağırlığı (gr) | 1240-4700 |
| Tanı yaşı ortalaması, yıl (\pm SS) | 17,9 (\pm 18,4) |
| Akraba evliliği | 20/34 (%58,8) |
| Kardeş ölüm öyküsü | 8/34 (%23,5) |

Tartışma ve Sonuç

Sfingolipidozlar, genetik mutasyonların sfingolipid substratlarının lizozomal degradasyonu için gerekli olan enzimlerde fonksiyonel eksikliklere yol açtığı kalıtsal hastalıklardır. Lizozomlarda biriken sfingolipidler çeşitli sistemlerde bulgulara yol açar. Sfingolipidozlar, hastalığın başlangıç zamanına ve enzim seviyelerine göre infantil, juvenil ve erişkin tip olarak sınıflandırılabilir.

Bu çalışmada; Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalında sfingolipidoz tanısı ile izlediğimiz 34 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. En sık Fabry

Tablo II. Hastaların klinik özellikleri.

| Tanı | Cinsiyet-erkek(%) | İlk Semptom (%) | Tanı Yaşı Ort (min-maks) | Akrabalık n(%) | Kardeş Ölümü n(%) | Nöromotor Gelişim Geriliği n(%) | Göz Bulgusu n(%) | EKO Bulgusu n(%) |
|------------------------|-------------------|--|--------------------------|----------------|-------------------|---------------------------------|------------------|------------------|
| Fabry hast. n:10 | 6 (%60) | Eller-ayaklarda yanma 6(%60) Proteinüri 5(%50) Anjiokeratom 2(%20) Aile öyküsü 7(%70) | 34,2 yaş (6-56 yaş) | 1(%10) | 1(%10) | 2(%20) | 2(%20) | 7(%70) |
| GM-1 n:6 | 1 (%16) | Nöromotor gerilik 6(%100) Hipotoni 4(%66) Hepatosplenomegali 4(%66) | 13,1 ay (1-24 ay) | 4(%66) | 2(%33,3) | 6(%100) | 3(%50) | 2(%33,3) |
| NPC n:4 | 2 (%50) | Hepatosplenomegali 3(%75) Uzamış sarılık öyküsü 3(%75) Kolestaz 3(%75) Ataksi 1(%25) Nöromotor gerilik 4(%100) | 48,2 ay (2 ay-15 yaş) | 4(%100) | 1(%25) | 4(%100) | 0 | 2(%50) |
| Gaucher hast. n:2 | 2 (%100) | Hepatosplenomegali 2(%100) Uzamış sarılık 1(%50) | 27 ay (18-36 ay) | 2(%100) | 0 | 1(%50) | 1(%50) | 1(%50) |
| MLD n:5 | 3 (%60) | Yürüme bozukluğu 5(%100) Kazanılmış beceri kaybı 5(%100) Gözlerde kayma 1(%20) | 11,8 yaş (1,6-49 yaş) | 3(%60) | 2(%40) | 5(%100) | 2(%40) | 1(%20) |
| Niemann pick tip A n:2 | 2 (%100) | Hepatosplenomegali 2(%100) Büyüme geriliği 2(%100) Nöromotor gerilik 2(%100) | 24 ay (18-30 ay) | 2(%100) | 0 | 2(%100) | 1(%50) | 0 |
| Niemann pick tip B n:2 | 2 (%100) | Hepatosplenomegali 2(%100) Görme bozukluğu 1(%50) | 13,5 yaş (1-26 yaş) | 2(%100) | 0 | 1(%50) | 2(%100) | 0 |
| GM-2 n:3 | 3 (%100) | Nöromotor gerilik 3(%100) Hipotoni 1(%33,3) Nöbet 2(%66,6) Büyüme geriliği 3(%100) | 13 ay (6-18 ay) | 2(%66,6) | 2(%66,6) | 3(%100) | 1(%33,3) | 0 |

NPC, Niemann pick tip C; MLD, Metakromatik lökodikstrofi.

hastalığı ve GM-1 gangliosidoz saptanmıştır. Sfingolipidozlar farklı ülkelerde farklı sıklıkta görülmektedir. Sfingolipidozlardan en sık saptananlar Fabry ve Gaucher hastalığı olarak bilinmektedir. Türkiye’de 2004 yılında yapılan bir çalışmada Özkara ve arkadaşları Türk toplumunda sfingolipidozların insidansını 100.000 canlı doğumda 4,6 olarak bildirmiştir⁴. Aynı çalışmada 300 sfingolipidoz olgusu incelenmiş, en sık metakromatik lökodistrofi (%31) tespit edilmiştir, Fabry hastalığı sıklığı ise %0,3 oranında bulunmuştur⁴. Fabry hastalığı çalışmamızda %29 oranla en sık saptanan tiptir. Fabry hastalığı prevelansı Avustralya’da yapılan bir çalışmada 1:117.000 olarak bildirilmiştir⁵. İtalya’da yenidoğan taramasında enzim düzeyi bakılarak yapılan bir çalışmada ise sıklık 1:3100 olarak bildirilmiştir⁶. Hastalıkla ilgili farkındalığın artması ile birlikte aile taramaları, böbrek yetmezliği-hipertrofik kardiyomyopati-serebral inme bulguları olan hastaların taranması, enzim analizi ve genetik analizin yaygınlaşması ile insidansı son yıllarda artmıştır. Fabry hastalığı komplikasyonlarının spesifik olmayan doğası ve Fabry hastalığı olan kadınların %50 asemptomatik olabileceği düşünülürse teşhis edilmemiş birçok hastanın olması muhtemeldir. Gaucher hastalığı en sık Askenazi Yahudilerinde görülmekte olup, prevelansı 850’de 1 (118/100.000) iken, diğer toplumlarda 1-2/100.000 olduğu tahmin edilmektedir⁷. Gaucher hastalığı çalışmamızda en az saptanan tiplerden olup, %6 oranında bulunmuştur.

Hastalarımızın başvuru şikâyetleri; Fabry’de ellerde ayaklarda yanma, ağrı, proteinüri, böbrek yetmezliği idi. Niemann pick tip A-B ve Gaucher tanılı hastalarımızın tamamının ilk başvuru şikayeti hepatosplenomegali idi. GM-1 gangliosidoz, GM-2 gangliosidoz, Niemann pick tip C ve Metakromatik Lökodistrofi tanılı hastalarımızın tamamında başvuruda nörolojik bulgular vardı ve aynı zamanda kardeş ölüm öyküsü ön planda idi. Sfingolipidozlar gibi depo hastalıkları doğumda normal görünümde olup, zamanla bulgular gelişir. Erken infantil dönemden yetişkin döneme kadar bulgular çeşitli şiddette karşımıza çıkabilmektedir. Çalışmamızda en erken tanı alan hastamız, GM-1 gangliosidoz tanılı kardeş ölüm öyküsü olan 1 aylık olgudur. En geç tanı alan hastamız ise oğlunda Fabry hastalığı saptanması üzerine aile taraması ile 56 yaşında tanı almıştır. Fabry hastalığı, bulguları erişkin yaşlarda geliştiğinden erişkin dönemde tanı alan bir hastalıktır. Fabry hastalığı tanısı alan bir hastamız 6 yaşında iken göz muayenesinde vortex keratopati saptanması üzerine yapılan analizlerle tanı almıştır. Hastalarımızın %44,1’inde hastalık açısından pozitif aile öyküsü, %23,5’inde ise kardeş ölüm öyküsü vardır. Aile bireylerinin ilgili klinik bulgular açısından sorgulanması ve hastalık taraması yapılması erken tanı ve asemptomatik hafif formların saptanmasında yol gösterici olacaktır.

Sfingolipidozlarda enzim replasman tedavisi Gaucher hastalığı ve Fabry hastalığında uygulanmaktadır. Fabry hastalığı için, agalsidase- α ve β isimli iki preparat kullanılmaktadır. Enzim tedavisinin Gb3 klirensine, ağrının iyileşmesine ve uzun süreli tedavilerde komplikasyonların ortaya çıkmasının azaltılmasına yardımcı olduğu tespit edilmiştir^{8,9}. Bununla birlikte, her iki enzimin de serebral, renal ve kardiyak hastalık belirtileri üzerine sınırlı etkileri vardır¹⁰. Gaucher hastalığı için enzim tedavisi tüm tiplerinde kullanılmaktadır. Rekombinant enzimler kan beyin bariyerini geçemedikleri için tip 2 ve 3 Gaucher hastalığının nörolojik belirtilerini iyileştiremezler ancak visceral bulgular ve hematolojik parametreler üzerine etkindir¹¹. Gaucher tip 1 hastaları enzim replasman tedavisine iyi yanıt verir. Enzim uygulamasından sonraki altı ay içinde azalmış dalak hacmi, trombosit ve hemogloblin düzeyinde artış, iskelet ağrısında azalma gözlenmiştir¹². Enzim replasman tedavilerinde alerjik yan etkiler görülebilmektedir. Çalışmamızda enzim replasman tedavisi alan 10 hastamızın hiçbirinde alerjik reaksiyon izlenmemiştir, hastalık enzim tedavisi ile stabildir.

Enzim replasman tedavilerinin ortalama maliyeti 50.000-200.000\$/yıl arasında değişse de, bugüne kadarki en etkili tedavilerdir. Bununla birlikte, santral sinir sistemi tutulumu olan hastalıklarda tedaviye yönelik en büyük engel, verilen enzimin kan beyin bariyerini geçememesidir¹³. Metakromatik lökodistrofi için bir klinik deneyde denendiği gibi, uygulama sıklığının ve dozun artırılması bu engeli ortadan kaldırmaz¹⁴. Nörolojik bulgularla seyreden Niemann-Pick tip A ve C hastalığı, Gaucher hastalığı tip 2 ve 3, GM1 gangliosidoz, Sandhoff hastalığı, metakromatik lökodistrofi (MLD), Krabbe hastalığı ve diğer birçok lizozomal ilişkili nöropati için enzim replasman tedavisinin faydası kısıtlıdır. Hematopoetik kök hücre nakli (HCST) tedavide denenmiştir fakat morbidite ve mortalite oranlarının yüksek olması tedavide kullanımını kısıtlamaktadır. Haploidentik donörlerde daha yüksek greft reddi riski olması nedeniyle, heterozigot bir ebeveynin donör olması ise daha düşük donör hücre kaynaklı enzim aktivitesi nedeniyle daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilebilir¹⁵. HSCT yapılan 24 MLD hastası ile HSCT yapılmamış 41 MLD hastasının karşılaştırıldığı bir çalışmada HSCT sonrası hastalığın stabil kaldığı, ilerlemesinin yavaşladığı bildirilmiş fakat mortalite oranlarında farklılık saptanmamıştır¹⁶. Çalışmamızda hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastamız yoktur.

Sonuç olarak, çalışmamızda Fabry hastalığı en sık saptanan tiptir. Hastaların önemli bir kısmında anne baba arasında akrabalık ve ailede aynı hastalıklı birey olması bu hastalıkların tanısında anamnezin önemini artırmaktadır. Nöromotor gerilik, kazanılmış becerilerin kaybı, organomegali, el ve ayaklarda yanma en sık karşılan semptom ve bulgular olmuştur.

Sfingolipidoz Tanısı ile İzlediğimiz Olgular

Multisistemik hastalıklar olduğundan hastalık ile ilgili farkındalığın artması, hastalık semptomları ile başvuru branşlardaki hekimlerin bilgilendirilmesi ve eğitimi sfingolipidozların tanı alabilmesi için gereklidir. Bu hastalık grubunun tedavileri çok yüz güldürücü olmaması sebebiyle bu hastalıkların önlenmesinde PGD (Preimplantasyon Genetik Tanı) oldukça önemlidir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 26 Mayıs 2021
Karar No: 2021-6/49

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: Ş.E., T.A.K.; Veri toplama ve işleme: T.A.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: Ş.E., T.A.K.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: T.A.K., Ş.E

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale için finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Neufeld EF. Lysosomal storage diseases. *Annu Rev Biochem.* 1991;60:257-80.
2. Conzelmann E, Sandhoff K. Biochemical basis of late-onset neuropilidoses. *Dev Neurosci.* 1991;13(4-5):197-204.
3. Leinekugel P, Michel S, Conzelmann E, Sandhoff K. Quantitative correlation between the residual activity of beta-hexosaminidase A and arylsulfatase A and the severity of the resulting lysosomal storage disease. *Hum Genet.* 1992 Mar;88(5):513-23.
4. Ozkara HA, Topçu M. Sphingolipidoses in Turkey. *Brain Dev.* 2004 Sep;26(6):363-6.
5. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999 Jan 20;281(3):249-54.
6. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al, High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006 Jul;79(1):31-40.
7. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A, Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology.* 2017 Mar;22(2):65-73.
8. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al, International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med.* 2001 Jul 5;345(1):9-16.
9. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, et al, Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007 May;18(5):1547-57.
10. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, et al, Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation.* 2009 Feb 3;119(4):524-9.,
11. Beck M. Treatment strategies for lysosomal storage disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2018 Jan;60(1):13-18.
12. Van Dussen L, Biegstraaten M, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Modelling Gaucher disease progression: long-term enzyme replacement therapy reduces the incidence of splenectomy and bone complications. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Jul 24;9:112.
13. Muro S. Strategies for delivery of therapeutics into the central nervous system for treatment of lysosomal storage disorders. *Drug Deliv Transl Res.* 2012 Jun 1;2(3):169-86.
14. Í Dali C, Groeschel S, Moldovan M, et al, Intravenous arylsulfatase A in metachromatic leukodystrophy: a phase 1/2 study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021 Jan;8(1):66-80.
15. Biffi A, Montini E, Lorioli L, et al, Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science.* 2013 Aug 23;341(6148):1233-158.
16. Groeschel S, Kühl JS, Bley AE, et al, Long-term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Juvenile Metachromatic Leukodystrophy Compared With Nontransplanted Control Patients. *JAMA Neurol.* 2016 Sep 1;73(9):1133-40.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Aloe Vera'nın Rinitis Medikamentoza'da Nazal Mukoza Üzerine Etkisi: Deneysel Çalışma

Fuat BULUT¹, Alev CUMBUL², Aylin TÜRKSEVER¹

¹ İstanbul Rumeli Üniversitesi, Sağlık Meslek Yüksekokulu, İstanbul.

² Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

Bu çalışmamızda Aloe veranın rinitis medikamentoza (RM)'da mukoza üzerindeki etkilerini göstermeyi amaçladık. Yaklaşık 250-300 g ağırlığında 30 adet sağlıklı 6 aylık Wistar albino sıçan kullanıldı. Bir hafta boyunca tüm hayvanlar muayene edildi, herhangi bir patoloji saptanmadı. Sıçanlar beş gruba ayrıldı. Grup 1'de 60 gün boyunca her bir burun deliğine 50 µl %0,05 oksimetazolin uygulandı. Grup 2'de, Grup 1'in kontrol grubu olarak 60 gün boyunca her gün 50 µl serum fizyolojik uygulandı. Üçüncü, dördüncü ve beşinci gruplara 60 gün boyunca günde üç kez 50 µl %0,05 oksimetazolin verildi. Grup 3, 60. günün sonunda takip eden 15 gün boyunca sadece Aloe vera solüsyonu kullandı. Grup 4'te 60. günün sonunda takip eden 15 gün boyunca sadece mometazon furoat kullanıldı. Grup 5'te tedavi kontrol grubu olarak 60. günün sonunda takip eden 15 gün serum fizyolojik kullanıldı. Nazal mukoza histopatolojik olarak değerlendirildi. Grup 3'te tunika mukozayı oluşturan epitel ve bağ dokusu Grup 2'ye güçlü bir benzerlik göstermiş ve bağ dokusunda ödem ve infiltrasyon düzeyi azalmış izlenmiştir. Grup 4'te tunika mukozanın histolojik özellikleri normale yakındı. Aloe vera yan etkisi olmayan, hem in vitro hem de in vivo antiinflamatuvar etkili bir ajandır. Sonuç olarak Aloe vera'nın RM üzerindeki iyileştirici etkisinin mometazon furoat kadar etkili olduğunu bulduk. Yaptığımız literatür araştırmaları sonucunda, bizim çalışmamız RM'de nazal mukoza üzerine Aloe veranın etkisini ortaya koyan ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler Aloe vera. Oksimetazolin. Rinit. Mometazon Furoat. Nazal mukoza.

Effect of Aloe Vera on the Nasal Mucosa in Rhinitis Medicamentosa: Experimental Study

ABSTRACT

In the study, we aimed to show the effects of Aloe vera on nasal mucosa in rhinitis medicamentosa (RM). 30 healthy 6-month-old Wistar albino rats weighing approximately 250-300 g were used. For one week all animals were examined, no pathology was detected. The rats were divided into five groups. In group 1, 50 µl of 0.05% oxymetazoline was applied to each nostril every day for 60 days. In Group 2, 50 µl of saline was administered every day for 60 days as the control group of Group 1. Third, fourth and fifth groups were given 50 µl of 0.05% oxymetazoline three times a day for 60 days. Group 3 used only Aloe vera solution for the following 15 days at the end of the 60th day. At the end of day 60 in Group 4, only mometasone furoate was used for the following 15 days. In group 5, saline was used for the following 15 days at the end of the 60th day as the treatment control group. Nasal mucosa was evaluated histopathologically. In Group 3, the epithelium and connective tissue forming the tunica mucosa showed a strong similarity to Group 2, and the level of edema and infiltration in the connective tissue was observed to be decreased. Histological features of tunica mucosa were close to normal in Group 4. As a result, we found that the healing effect of Aloe vera on RM was as effective as mometasone furoate. As a result of our literature research, our study is the first to reveal the effect of Aloe vera on the nasal mucosa in RM.

Key Words: Aloe vera. Oxymetazoline. Rhinitis. Mometasone Furoate. Nasal mucosa.

Geliş Tarihi: 27.Ocak.2022

Kabul Tarihi: 14.Nisan.2022

Dr. Alev CUMBUL

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul.

Tel: 0533 518 40 28

E-posta: alev.cumbul@yeditepe.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Alev CUMBUL: 0000-0002-9491-8220

Fuat BULUT: 0000-0003-3803-7987

Aylin TÜRKSEVER TETİKER: 0000-0002-0910-6974

Non-alerjik mukozal bir inflamasyon olan rinitis medikamentoza (RM), genellikle lokal dekonjestanlardan oksimetazolinin ve ksilometazolinin uzun süreli ve aşırı kullanımı sonucu ortaya çıkar. RM, kulak burun boğaz kliniklerinde %1-9 arasında görülen ve hastaların yaşam konforunu bozan bir hastalıktır. Atofik rinit, kronik rinosinüzite, septal perforasyona ve konkahiperplazisine neden olabilir.^{1,2}

Lokal dekonjestanlar başlangıçta burun tıkanıklığını giderse de aşırı kullanımları mukozal ödeme yol açar. Burun tıkanıklığı RM'de klinik olarak bu hastalığın önemli bir semptomudur³. RM'de mukozal hiperreaktivite görülür. Uzun süreli kullanımdan kaynaklanan dekonjestanlara karşı azalan duyarlılık, hastaların daha uzun süre daha yüksek miktarlarda

dekonjestan kullanmasına neden olur. Uzun süreli kullanımdan sonra ortaya çıkan beta adrenerjik uyarım, endojen norepinefrin üretiminin azalmasını veya alfa-adrenerjik reseptörlerin duyarlılığının azalmasını içerir. Bununla birlikte, nazal dekonjestanlar, psikolojik bağımlılık ve yoksunluk semptomlarına neden olabilirler⁴. Nazal mukozada epiteliyal yıkım ve silia kaybı görülür⁵. Ayrıca goblet hücre hiperplazisi, skuamöz hücre metaplazisi, artmış mukus üretimi, lenfositlerin, plazma hücrelerinin, fibroblastların ve epiteliyal büyüme faktör reseptörlerinin sayıca artışı görülebilir⁴. RM'de tanı kriterleri henüz doğrulanmamış olsa da, hastalarda öncelikle uzun süreli nazal dekonjestan kullanım öyküsü ve kalıcı alerjik olmayan burun tıkanıklığı vardır. RM tedavisinde nazal dekonjestanı durdurmak, ilk basamak tedavi olsa da çoğu zaman hastalar topikal nazal dekonjestanları bırakmakta güçlük çekerler. Dekonjestan kullanımının kesilmesinin ardından rebound konjesyon görülür. Medikal tedavide genellikle nazal steroidler ve serum fizyolojik irrigasyon kullanılsa da³ halen RM tedavisinde nazal steroidler ile ilgili ayrıntılı bir çalışma yoktur. RM tedavisinde standart protokollerin eksikliği daha çok ilaç uygulamasının ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Aloe vera, antik çağlardan beri popüler bir doğal bitkisel üründür. Antrakinonlar dahil olmak üzere 70'in üzerinde aktif bileşenden oluşur. Vitaminler, esansiyel olmayan amino asitler, esansiyel amino asitler ve inorganik bileşikler içerir⁶. Hyaluronik asit, heparin ve acemannan, Aloe verada bulunan başlıca mukopolisakkaritlerdir. Ancak bunlar arasında acemannan en bol olandır. Acemannan bakterisidal, virüsidal ve fungusidal özelliklere sahiptir. Bitki kökenli en güçlü immünomodülatörlerden biridir. Acemannan, makrofajları aktive eder. Aloe vera jelinde bol miktarda bulunan aktif bileşenlerden biri olan acemannan, sitokinlerin salınmasını uyarmak için yara iyileşmesini hızlandırmaya ve makrofajları aktive etmeye yardımcı olur⁷. Aloe vera ekstraktları, hem in vitro hem de in vivo olarak araşidonik asitten prostaglandin E2 üretiminde siklooksijenaz enzimi inhibe ederek anti-enflamatuar etki gösterirler⁸.

Uzun yıllardır RM klinik olarak tanınmasına rağmen, hastaları oksimetazolinden ve ksilometazolinden ayırmak için yaygın olarak kabul edilen bir tedavi protokolü henüz oluşturulmamıştır. Bu çalışmada, RM'deki histopatolojik değişiklikler üzerinde Aloe veranın bir etkisinin olup olmadığını göstermeyi amaçladık. Yaptığımız literatür araştırmalarında RM'de nazal mukoza üzerine Aloe veranın etkisini ortaya koyan ilk çalışmadır.

Gereç ve Yöntem

Deney Prosedürü

Çalışma Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezinde,

09.10.2019 tarihli ve 38828770-604.01.01-E.55892 sayılı Medipol Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirildi. Çalışmada 250-300 g ağırlığında 30 sağlıklı 6 aylık Wistar albino erkek sıçan kullanıldı. Bir haftalık sürede tüm hayvanlar incelendi ve patoloji saptanmadı. Deney hayvanları 21 C° sıcaklıkta %40 ile %60 nem oranında, sürekli ılık ve temiz hava olan, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık sıklıta üçerli veya dörderli olarak metal kafeslerde barındırıldı. Hayvanlara yem kısıtlaması yapılmadı. Çalışma, her grupta altı hayvan olacak şekilde beş grup olarak oluşturuldu. Deneyde kullanılacak ilaçlar, bir mikropipet kullanılarak intranazal yoldan uygulandı. Grup 1'e, her burun deliğine 60 gün boyunca 50 µl %0,05 oksimetazolin (iliadin® merck, Germany) uygulandı⁹. Grup 2'ye, Grup 1'in kontrolü olarak, 50 µl salin uygulandı. Grup 3'e 60 gün boyunca 50 µl %0,05 oksimetazolin uygulandı ve 60.günün sonunda takip eden 15 gün boyunca sadece %5 Aloe vera çözeltisi (OtriNatura® Aloe vera nazal sprej, GSK, England) uygulandı. Grup 4'e 60 gün boyunca 50 µl %0,05 oksimetazolin uygulandı ve 60. günün sonunda takip eden 15 gün boyunca sadece mometazon furoat %0,05 (Nazoster®, Santa Farma, Turkey) uygulandı. Tedavi kontrol grubu olarak Grup 5'e 60 gün boyunca 50 µl %0,05 oksimetazolin uygulandı ve 60.günün sonunda takip eden 15 gün boyunca sadece salin uygulandı (Tablo I).

Tablo I. Deney grupları ve ilaç tedavileri

| Grup Adı | Uygulanan Tedavi ve Deney Süresi | |
|--------------------------------------|---|--|
| Grup 1 (n=6) | 60 gün boyunca 50 µl %0,05 oxymetazolin | |
| Grup 2 (n=6) (Grup 1'in kontrolü) | 60 gün boyunca 50 µl salin | |
| Grup3 (n=6) | 60 gün boyunca 50 µl %0,05 oxymetazolin | Sonraki 15 gün boyunca sadece %5 Aloe vera çözeltisi |
| Grup 4 (n=6) | 60 gün boyunca 50 µl %0,05 oxymetazolin | Sonraki 15 gün boyunca sadece %0,05 mometazon furoat |
| Grup 5 (n=6) | 60 gün boyunca 50 µl %0,05 oxymetazolin | |

Dokuların Elde Edilmesi ve Histolojik Çalışma

Grup 1 ve Grup 2'deki deney hayvanları 60 gün sonrasında dekapitasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Grup 3, Grup 4 ve Grup 5' teki deney hayvanları ise deney süresi olan 75 günün sonunda dekapitasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Deneklerin burun dokuları, histopatolojik değerlendirmeler için %10'luk fosfat tamponlu nötral formaldehitte (pH=7.4) fikse edildi. Fiksasyon aşamasından sonra dokular, Morse solüsyonunda (%10 sodyum sitrat ve %22,5 formik asit) dekalsifiye edildi. Dekalsifikasyon işlemi biten dokular, daha sonra akan çeşme suyunun altında 8 saat

Aloe Vera ve Rinitis Medikamentoza

yıkandı ve 3 mm kalınlığında anteriordan posteriora doğru vertikal olarak dilimlendi. Doku örnekleri, alkol serilerinden geçirildi ve parafine gömüldü. Her bir parafin bloktan 5 µm kalınlığında kesitler mikrotomla alınarak (Leica RM 2245 model; Leica Instruments, Germany) Poly-L-Lizin kaplı lamlara aktarıldı.

Histopatolojik Analiz ve Skorum:

Histopatolojik incelemeler için, alınan kesitler, hematoksilin & eozin boyaması kullanılarak değerlendirildi. Kesitlerin histopatolojik değerlendirilmesi ışık mikroskobu (Leica DM6000B model, Leica Instruments, Germany) görüntü analiz programı (Leica Application Suite image analysis programme) ile yapıldı. İki farklı gözlemci tarafından körleme tekniği kullanılarak kesitler, Tablo II'deki histopatolojik skorlama kriterlerine göre yarı kantitatif olarak değerlendirildi. Preparatların skorlaması, önceki çalışmalara benzer şekilde yapıldı⁹.

Tablo II. Histopatolojik Skorum Kriterleri

| Skor | Bulgular |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| 0 yok; 1 az; 2 orta; 3 şiddetli | Epitel dejenerasyonu |
| 0 yok; 1 az; 2 orta; 3 şiddetli | Bazal membran kalınlaşması |
| 0 yok; 1 az; 2 orta; 3 şiddetli | Submukozal ödem |
| 0 yok; 1 az; 2 orta; 3 şiddetli | Bazal membranın ayrılması |
| 0 yok; 1 az; 2 orta; 3 şiddetli | İnfiltrasyon |
| 0 yok; 1 az; 2 orta; 3 şiddetli | Kapiller kanlanma |
| 0 yok; 1 az; 2 orta; 3 şiddetli | Submukozal bezlerin dejenerasyonu |
| 0 yok; 1 az; 2 orta; 3 şiddetli | Kıkırdak yüzeyinin dejenerasyonu |

İstatistiksel Analiz

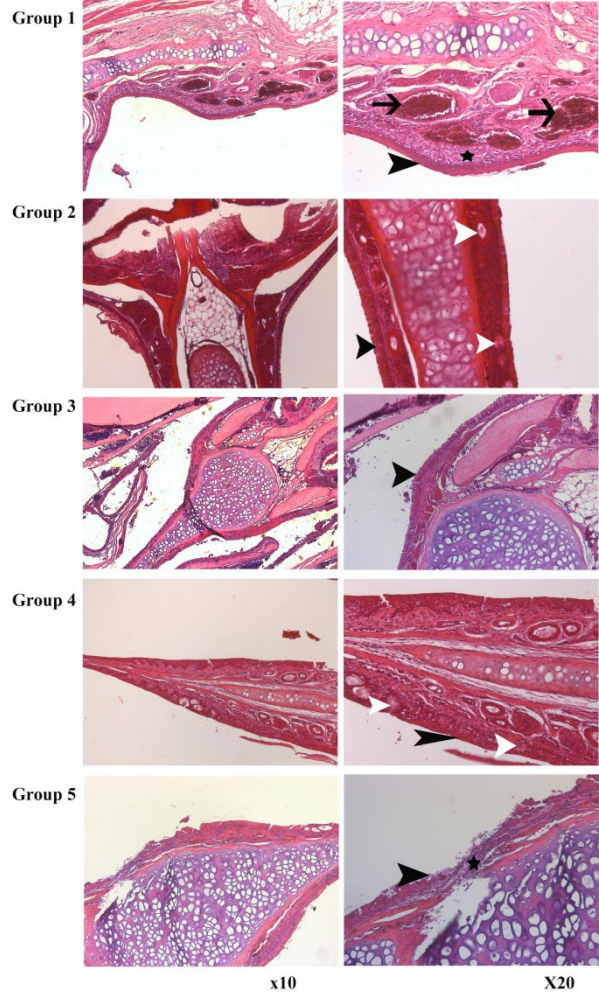
Histopatolojik skorum verileri ortalama ± standart hata olarak ifade edildi. İki yönlü varyans analizi (ANOVA). 0.05'in altındaki p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Belge sonrası güç, belirli bir veri setinden türetilen örneklem büyüklüğü ve parametre tahminlerine dayalı olarak gözlemlenen bir etkinin geriye dönük gücüdür. Çalışmamızda, G*Power yazılımı (Sürüm 3.0.10) kullanılarak post-doc güç analizi kullanıldı.

Bulgular

Histopatolojik Bulgular

Şekil 1'de gösterildiği gibi Grup 1 ve Grup 5 'teki nazal mukozaya örneklerinde epitelin hem silyalarında hem de goblet hücrelerinde kayıplar olduğunu ve epitelin çok katlı yassı epitele dönüştüğünü saptadık. Epitel altı bağ dokusunda önemli derecede artmış inflamasyonu, ödemi, submukozal bezlerin kaybolduğunu ve vasküler kanamanın olduğu gözlemlendi. Grup 2'de çok katlı silyalı prizmatik

epitel ve goblet hücreleri normal histolojik yapıda gözlemlendi. Grup 3'te tunika mukozayı oluşturan epitel ve bağ dokusu Grup 2'ye benzerdi. Fakat yer yer kanama odaklarına rastlanılmıştır. Grup 4 normal histolojik görünümündedir. Grup 5'te ise silyalı çok katlı prizmatik epitelin bazal membrandan ayrıldığı, mukozada inflamasyon ve kıkırdakta da parçalanmaların olduğu gözlemlendi.



Şekil 1.

Mukozanın H&E ile boyanmış kesitlerinin görüntüleri. Grup 1 RM, Grup 2 Serum fizyolojik, Grup 3 RM + Aloe vera, Grup 4 RM + Mometazon furoat, Grup 5 RM + serum fizyolojiktir. Mukozanın epiteliumu siyah ok başı ile mukozadaki bezler beyaz ok başı ile siyah oklar kanamayı ve siyah yıldız infiltrasyonu göstermektedir. Kesitler 10 luk ve 20 lik büyütmededir.

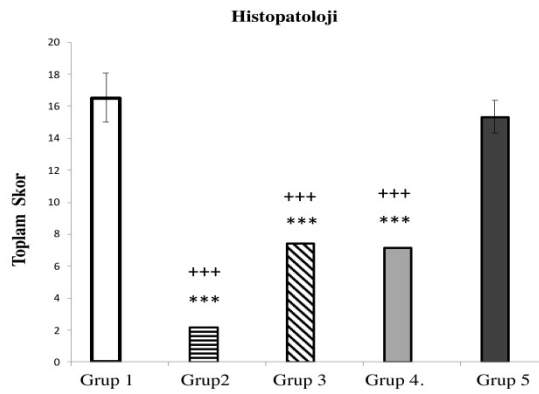
Çalışmamızda histopatolojik lezyonların toplam skor ortalaması Grup 3'te $7,38 \pm 0,642$, Grup 4'te $7,17 \pm 0,543$ ve Grup 1'de ise $16,52 \pm 1,528$ olup, Grup 3 ve 4'ün Grup 1 göre karşılaştırması yapıldığında, bu lezyonların anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (** $p < 0,001$). Aloe vera uygulaması yapılan Grup 3'te lezyonların toplam skor ortalamaları $7,38 \pm 0,642$ iken

%0,05 mometazon furoat tedavisi uygulanan Grup 4'teki skor $7,17 \pm 0,543$ değerindedir. Grup 3 ve Grup 4 skor ortalamaya değerleri birbirine yakın ve aralarında istatistiksel açıdan bir fark görülmedi. Bu iki grubu Grup 5'teki $15,33 \pm 1,0852$ skor ile karşılaştırdığımızda histopatolojik lezyonların istatistiksel olarak azaldığı tespit edildi ($^{+++}p < 0,001$) (Tablo III ve Şekil 2). Çalışmamızda yapılan istatistiksel çalışmanın gruplar arası ve grup içi ilişkileri gösterilmiştir (Tablo IV).

Tablo III. Deney gruplarında mukozanın histopatolojik toplam puanı. Veriler ortalama \pm S.E.M olarak verilmiştir.

| Histopatolojik Toplam Skor | |
|----------------------------|--|
| Grup 1 | 16,52 \pm 1,528 |
| Grup 2 | 2,17 \pm 0,833 ^{***} |
| Grup 3 | 7,38 \pm 0,642 ^{***} ⁺⁺⁺ |
| Grup 4 | 7,17 \pm 0,543 ^{***} ⁺⁺⁺ |
| Grup 5 | 15,33 \pm 1,0852 ^{***} ⁺⁺⁺ |

^{***}p<0.001 vs Grup 1, ⁺⁺⁺ p<0.05 vs Grup 5. (n=6).



Şekil 2.

*Gruplararası histopatolojik skorların şematik karşılaştırılması. Grup 1 RM, Grup 2 Serum fizyolojik, Grup 3 RM + Aloe vera, Grup 4 RM + Mometazon furoat, Grup 5 RM + Serum fizyolojik. Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün, Grup 1'e göre karşı şematik karşılaştırılması ($^{***} p < 0,001$), Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 ün, Grup 5 e göre karşılaştırılması ($^{+++} p < 0,001$)*

Tablo IV. Toplam skorda grupların birbiri ile ilişkileri ve gruplar içi ilişkilerini gösteren Anova analizi

| | Kareler Toplamı | df | Ortalama Kare | F | Sig. |
|---------------|-----------------|----|---------------|--------|------|
| Gruplar arası | 880,618 | 4 | 220,154 | 38,372 | ,000 |
| Gruplar içi | 143,436 | 25 | 5,737 | | |
| Toplam | 1024,054 | 29 | | | |

Tartışma ve Sonuç

Biz çalışmamızda RM'de nazal mukoza üzerine Aloe vera ve mometazon furoatı etkili bulduk. Çalışmamızda Aloe veranın RM'de çok katlı silyalı prizmatik epitel yapısını koruduğunu, submukozal bezlerin aktivasyonunu sağladığını, tunika mukoza ve bağ dokusunun histolojik yapısını normale yakın düzeye getirdiğini saptadık. Bugüne kadar ki literatür araştırmalarımız sonucunda bizim bu çalışmamız RM tedavisindeki ilk Aloe vera çalışmasıdır. Aloe vera, yan etkisi olmaması ve içerdiği önemli bileşenler nedeniyle nazal mukoza üzerindeki iyileştirici etkisinin olabileceğini ve nazal steroidlere alternatif olabileceğini düşündük. RM tedavisi ile ilgili literatürde çok az sayıda hayvan çalışması mevcuttur.

Daha önce yapılan çalışmalarda topikal Aloe vera kullanımının cilt enfeksiyonlarında etkisi bildirilmiştir¹⁰. Biz çalışmamızda Aloe veranın RM'de mukozada epitel dokusundaki ödem ve kanama üzerinde iyileştirici etkisini saptadık. Aloe veranın topikal tedavisinde epitel yapısının korunduğunu saptadık. Daha önce yapılan başka bir çalışmada ise Aloe veranın, yara iyileştirici özelliğinden dolayı epidermis ve dermisteki radyasyona bağlı ortaya çıkan cilt problemlerini iyileştirici etkisi bildirilmiştir¹¹.

Biz çalışmamızda 60 gün süreyle oksimetazolin kullanımı sonucu RM oluşturduk. Daha önce yapılan deneysel bir çalışmada 60 gün süre ile oksimetazolin kullanımı sonrasında oluşturulan RM'de histopatolojik olarak epitel ve subepitelial dokuda ödem bildirilmiştir¹². Yapılan bir çalışmada RM'de mukozal değişiklikler olarak silia kaybı, ülserasyon, karışık inflamatuvar hücre infiltrasyonu, goblet hücresi hiperplazisi ve artmış submukozal bezler gözlemlenmiştir¹³. Yapılan başka bir çalışmada RM'de histopatolojik olarak epitel ödemi, skuamöz hücre metaplazisi, artan lenfosit sayısı ve artan fibroblastlar bildirilmiştir⁴.

Biz de çalışmamızda RM oluşumu sonrası histopatolojik olarak septum mukozasında tunika mukozanın epitelinde ışık mikroskopunda siliya kaybı, yer yer epitel hücre tabakasında ödem, epitel bazal membranında kalınlaşma, bazal tabakada ayrılma, submukozal perivasküler ödem, mononükleer hücre infiltrasyonu, interstisyel ödem, epitelial hiperplazi, skuamöz metaplazi, submukozal bezlerin dejenerasyonu, fibroblastlar, lenfositler, makrofajlarda artış ve intersellüler aralıkta genişleme gözlemledik. Bununla birlikte, insan çalışmalarındaki sonuçlar yetersizdir.

Daha önceki çalışmamızda RM de rebound ödemin patogenezinde NO ve VEGF nin önemini ortaya koyduk¹⁴. Diğer taraftan daha önce yapılan bir çalışmada mometazon furoat'ın VEGF üzerine etkisi alerjik rinit hastalarında gösterilmiştir¹⁵. Bununla

Aloe Vera ve Rinitis Medikamentoza

birlikte RM'de mometazon furoat'ın VEGF ve NO üzerine etkileri bildirilmemiştir.

Daha önce yapılan başka bir çalışmada RM tedavisinde mometazon furoatın tedavi edici etkisi bildirilmiştir¹⁶. Biz de çalışmamızda mometazon furoatın RM tedavisinde çok katlı silyalı prizmatik epitel yapısını, submukozal bezlerin aktivasyonunu, tunika mukoza ve bağ dokusu yapısını koruduğunu ve histolojik yapıyı normal mukoza histolojik yapısına yakın olarak etkili olduğunu saptadık. Nazal steroidler antiinflamatuvar ve anti-ödem etkisine sahiptir. Halen, RM 'nin tedavisinde nazal steroidlerle ilgili ayrıntılı bir çalışma yoktur. Ancak nazal steroidlerin tedavi için kullanılabilirliğini gösteren hayvan çalışmaları vardır³. Yapılan bir çalışmada RM'de flutikazonun konjestif semptomların yoğunluğunu ve süresini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. 14 günlük flutikazon tedavisinin rebound ödemi ve tıkanıklığı azalttığı görülmüştür¹⁷.

RM'de semptomlar topikal ajanlara dirençli olduğunda oral kortikosteroidlerin kullanımı bildirilmiştir. Ancak kanıtı dayalı herhangi bir veri yoktur¹⁸. RM tedavisinde standart protokollerin eksikliği daha çok ilaç uygulamasının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada RM tedavisinde yeni bir ilaç olan ksilitolün tedavi edici etkisi bildirilmiştir⁹. Yapılan başka bir çalışmada RM' de antihistaminikler, kromoglikat sodyum ve antikolinergik ilaçların burun tıkanıklığı üzerinde etkilerinin olmadığı ve antihistaminiklerin alerjik semptomları olan hastalara yardımcı olabileceği bildirilmiştir¹⁹. Daha önce yapılan çalışmalarda RM tedavisinde topikal hyaluronik asitin etkisi bildirilmiştir²⁰. Ancak, bu öneriler sınırlı vaka raporlarına dayanmaktadır.

Biz çalışmamızda Aloe veranın RM'de çok katlı silyalı prizmatik epitel yapısının koruduğunu, submukozal bezlerin aktivasyonunu sağladığını, tunika mukoza ve bağ dokusunun normal histolojik yapısının koruduğunu saptadık. Ayrıca submukozal ödemin ve kanama odaklarının gerilediğini de saptadık.

Bu çalışmamızı sınırlandıran bazı faktörler vardır. Bunlardan ilki hayvan çalışması olmasıdır. İkincisi de tedavi için kullanılan ilaçların insan dozunda kullanılmasıdır.

Biz çalışmamızda Aloe veranın RM tedavisinde lokal olarak inflamasyonu giderici özelliklerini gözlemledik. Aloe veranın RM'de çok katlı silyalı prizmatik epitel yapısını koruduğunu, submukozal bezlerin aktivasyonunu sağladığını, tunika mukoza ve bağ dokusundaki submukozal ödem, kanama ve inflamasyonu azaltarak normal histolojik yapısını koruduğunu saptadık.

Sonuç olarak çalışmamızda Aloe veranın RM'de mukozada histopatolojik değişiklikler üzerindeki

iyileştirici etkisini ortaya koyduk. Çalışmamızda Aloe veranın konjesyon, ödem, silya, epitel kaybı, skuamöz metaplazi ve mukus bezi gibi histopatolojik parametreleri iyileştirmede mometazon furoat kadar etkili olduğunu saptadık. Aloe vera, moleküler özelliği ile mukoza üzerinde etkilidir. Ucuzdur ve yan etkisi yoktur. Aloe veranın bileşenleri ve farmakolojik etkileri arasındaki ilişkiyi kurmak önemlidir. Gelecekte yapılacak hayvanlar üzerinde daha kapsamlı ultrastrüktürel çalışmalarla ve insanlarda rinometrik değerlendirme yöntemleri ile bu çalışma daha da genişletilebilir. Bu çalışmamız gelecekte yapılacak bu çalışmalara ışık tutabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: İstanbul Medipol Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu

Onay Tarihi: 09.10.2019

Karar No: 38828770-604.01.01-E.55892

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: F.B., A.C.; Veri toplama ve işleme: F.B., A.C.; Analiz ve verilerin yorumlanması: F.B., A.C.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: F.B., A.C., A.T.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede yer alan çalışmalar 2019009 nolu proje kapsamında İstanbul Rumeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Graf, P. Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment. *Treatments in respiratory medicine* **4**, 21–29 (2005).
2. Wahid, N. W. B. & Shermetaro, C. Rhinitis Medicamentosa. in (2020).
3. Doshi, J. Rhinitis medicamentosa: what an otolaryngologist needs to know. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* **266**, 623–625 (2009).
4. Ramey, J. T., Bailen, E. & Lockey, R. F. Rhinitis medicamentosa. *Journal of investigational allergology & clinical immunology* **16**, 148–155 (2006).
5. Knipping, S., Holzhausen, H. J., Goetze, G., Riederer, A. & Bloching, M. B. Rhinitis medicamentosa: electron microscopic changes of human nasal mucosa. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **136**, 57–61 (2007).
6. Vogler, B. K. & Ernst, E. Aloe vera: a systematic review of its clinical effectiveness. *The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners* **49**, 823–828 (1999).
7. Zhang, L. & Tizard, I. R. Activation of a mouse macrophage cell line by acemannan: the major carbohydrate fraction from Aloe vera gel. *Immunopharmacology* **35**, 119–128 (1996).
8. Vázquez, B., Avila, G., Segura, D. & Escalante, B. Antiinflammatory activity of extracts from Aloe vera gel. *Journal of ethnopharmacology* **55**, 69–75 (1996).
9. Cam, B., Sari, M., Midi, A. & Gergin, O. Xylitol treats nasal mucosa in rhinitis medicamentosa: an experimental rat model study. *European archives of oto-rhino-laryngology: official*

- journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* **276**, 3123–3130 (2019).
10. Roesler, J. *et al.* Application of purified polysaccharides from cell cultures of the plant *Echinacea purpurea* to mice mediates protection against systemic infections with *Listeria monocytogenes* and *Candida albicans*. *International journal of immunopharmacology* **13**, 27–37 (1991).
 11. Hoopfer, D. *et al.* Three-Arm Randomized Phase III Trial: Quality Aloe and Placebo Cream Versus Powder as Skin Treatment During Breast Cancer Radiation Therapy. *Clinical breast cancer* **15**, 181–184 (2015).
 12. Elwany, S. & Abdel-Salaam, S. Treatment of rhinitis medicamentosa with fluticasone propionate--an experimental study. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* **258**, 116–119 (2001).
 13. Lin, C.-Y., Cheng, P.-H. & Fang, S.-Y. Mucosal changes in rhinitis medicamentosa. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* **113**, 147–151 (2004).
 14. Cumbul, A. & Bulut, F. The importance of vascular epithelial growth factor (VEGF) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in rhinitis medicamentosa pathogenesis: An experimental rat model study. *Histology and histopathology* **18399** (2021). doi:10.14670/HH-18-399
 15. Kujundzić, M. *et al.* Mometasone furoate and nasal vascularisation in allergic patients. *Collegium antropologicum* **37**, 127–130 (2013).
 16. Tas, A. *et al.* Use of mometasone furoate aqueous nasal spray in the treatment of rhinitis medicamentosa: an experimental study. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **132**, 608–612 (2005).
 17. Vaidyanathan, S., Williamson, P., Clearie, K., Khan, F. & Lipworth, B. Fluticasone reverses oxymetazoline-induced tachyphylaxis of response and rebound congestion. *American journal of respiratory and critical care medicine* **182**, 19–24 (2010).
 18. No Title. in *Settipane RA, Kaliner MA. Nonallergic rhinitis. Am J Rhinol Allergy. 2013;27(3 suppl):S48-S51.*
 19. Mortuaire, G. *et al.* Rebound congestion and rhinitis medicamentosa: nasal decongestants in clinical practice. Critical review of the literature by a medical panel. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases* **130**, 137–144 (2013).
 20. Casale, M. *et al.* Topical hyaluronic acid in rhinitis medicamentosa: could our perspective be changed? *Journal of biological regulators and homeostatic agents* **31**, 55–62 (2017).

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Farklı Likefaksiyon Sıcaklıklarının Semen Osmolalitesi ve Sperm Canlılığı Üzerine Etkileri

Duru ARAS TOSUN¹, Elmas Yaren SUIÇMEZ², Derya GÖKMEN³,
İskender Sinan ÖZKAVUKÇU⁴

¹ Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Ankara.

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

³ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara.

⁴ Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi, Ankara.

ÖZET

Semen likefaksiyonu, jel görünümlü semenin prostatta üretilen proteazların enzimatik aktivitesi ile sıvılaştığı proteolitik bir işlemdir. Semen likefaksiyonu için üremeye yardımcı tedavi laboratuvarları arasında farklı uygulamalar benimsenmiştir. Farklı sıcaklıkların semen osmolalitesinde yol açtığı değişikliklerin sperm canlılığı üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Bu metodolojik çalışmanın amacı, semen likefaksiyonu farklı sıcaklıklarda gerçekleştirildiğinde semen osmolalitesinde meydana gelebilecek olası değişimlerin sperm canlılığına etkilerini ortaya koymaktır. Çalışmaya bir Üreme Yardımcı Tedavi Merkezi'ne semen analizi veya intrauterin inseminasyon için başvuran erkek hastalar dahil edilmiştir. Toplam 15 hastadan alınan semen örnekleri iki gruba ayrılarak 37°C'de veya oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Her bir örnek için osmolalite ölçümü likefaksiyonu takiben donma noktası depresyon osmometresi ile yapılmıştır. Sperm hareketliliği Makler sayım kamarasıyla belirlenmiş ve hareket tipleri Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan Semen Analizi Kılavuzu'nda belirtildiği şekilde sınıflandırılmıştır. Sperm canlılığı eozin-nigrozin boyamasıyla test edilmiştir. Gruplar arasındaki fark student's t testiyle belirlenmiştir. Sonuçlar $p < 0,05$ için anlamlı olarak kabul edilmiştir. Gruplar arasında semen osmolalitesi veya sperm hareketliliği ve canlılığı açısından anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. Sonuç olarak semen osmolalitesinin veya sperm hareketliliği ve canlılığının likefaksiyon sıcaklığından etkilenmediği belirlenerek üremeye yardımcı tedavi merkezlerinde rutin olarak kullanılan her iki yöntemin de uygulanabilir olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Likefaksiyon. Sıcaklık. Semen osmolalitesi. Sperm canlılığı.

The Effects of Different Liquefaction Temperatures on Semen Osmolality and Sperm Viability

ABSTRACT

Semen liquefaction is a proteolytic process in which semen is liquefied by the enzymatic activity of proteases derived from the prostate. Different practices are adopted among assisted reproduction laboratories for semen liquefaction. Effects of different temperatures to sperm viability due to osmotic changes are unknown. The aim of this methodological study is to reveal the changes in semen osmolality and sperm viability when liquefied at different temperatures. Male patients who applied to an Assisted Reproduction Technologies Center for semen analysis or intrauterine insemination were included to the study. Semen samples from 15 individuals were divided into two groups before liquefaction and were incubated at 37°C or room temperature. For each sample, osmolality measurement was performed with freezing point depression osmometer. Sperm motility was determined by the Makler counting chamber and motility types were classified as specified in the Guideline for Semen Analysis published by the World Health Organization. Sperm viability was determined by eosin-nigrosine staining following liquefaction. Student's t-test was utilized to compare groups and the significance level was set at $p < 0.05$. No significant difference was found between the groups in terms of semen osmolality or sperm motility and viability. As a result, we have shown that semen osmolality or sperm motility and viability are not affected by liquefaction temperature, therefore both practices may be used for semen liquefaction in infertile patients.

Key Words: Liquefaction. Temperature. Semen osmolality. Sperm viability.

Geliş Tarihi: 05.Mart.2022

Kabul Tarihi: 22.Nisan.2022

Dr. Duru ARAS TOSUN
Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı,
Ankara.
Tel: 0533 256 18 65
E-posta: duruaras@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgisi:

Duru ARAS TOSUN: 0000-0001-8236-4315
Elmas Yaren SUIÇMEZ: 0000-0001-8498-8068
Derya GÖKMEN: 0000-0001-6266-3035
Sinan ÖZKAVUKÇU: 0000-0003-4525-9027

Yardımla Üreme Teknikleri (YÜT) laboratuvarlarında sıklıkla kullanılan sperm fonksiyon testleri, fertilizasyonun gerçekleşmesi için en önemli özelliğın erkek üreme hücresinin genotipi olduğu varsayımına dayanarak geliştirilmiş ve sperm sayısı, hareketliliği, canlılığı ve morfolojisini bir arada değerlendirecek şekilde tasarlanmıştır. Bununla birlikte son çalışmalar, genotip-evre etkileşimlerinin sperm hücresinin işlevini düzenlediği yönünde kanıtlar sunmaktadır^{1,2}. Gelişimsel veya çevresel bir uyaran tarafından tetiklenen ve gen ifadesini etkileyen epigenetik değişiklikler paternal kalıtımla nesilden nesile aktarılmaktadır³. Üreme organlarının viskozitesi, hidrojen iyon potansiyeli ve ozmolalitesi sperm fonksiyonlarını etkilemektedir⁴. Bu nedenle YÜT laboratuvarlarında rutin olarak uygulanan tekniklerin sperm hücreleri üzerine fizikokimyasal etkilerinin araştırılması uygulamaların iyileştirilmesi ve başarının arttırılması açısından önemlidir.

Ejeklatta bulunan tüm sperm hücreleri oosite ulaşmak için kat ettikleri yol boyunca -serviksten⁵ tuba uterinalara⁶ kadar- farklı ozmotik ve iyonik streslere maruz kalır. Bu süreç ileri hareketli ve döllenme potansiyeline sahip bir sperm alt popülasyonunun seçilmesi için gereklidir. Kapasitasyon olarak tanımlanan bir grup fonksiyon değişikliği bu seçilimde büyük rol oynar. Sperm hücreleri, fizyolojik koşullarda ozmotik strese maruz kalan tüm diğer hücreler gibi, ozmoregülatör mekanizmalara sahiptir⁷. Ancak spermin ozmoadaptasyon yeteneğinin laboratuvar koşullarında farklı kültür ortamları ve sıcaklıkların yaratacağı ozmotik farklara direnci bilinmemektedir.

Ejekülasyon sırasında prostat sıvısı izotonik durumdaki servikal mukusa seminal vezikül sıvısından daha önce temas eder⁸. İn vivo koşullarda sperm hücrelerinin büyük bir kısmı seminal vezikül sıvısıyla önemli bir temasları olmaksızın izotonik prostat sıvısıyla birlikte atılır⁹. Ancak laboratuvar koşullarında vücut dışına alınan sperm likefaksiyon süreci ve sonrasında hiperozmotik seminal vezikül sıvısına maruz kalır¹⁰. Likefaksiyon, jel görünümlü semenin sıvılaştığı proteolitik enzimlere bağımlı bir sretir¹¹. Holmes ve ark. tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada likefaksiyon sırasında ozmolalitenin arttığı gsterilmiřtir¹⁰. Dünya Sağlık rgt tarafından yayımlanan semen analizi kılavuzunda ise semen likefaksiyonu için gerekli inkübasyon sıcaklığıyla ilgili net bir öneri olmamasına rağmen, 37°C'de inkübasyon tercih edilmesi gerekliliği ifade edilmektedir¹². Ancak semen ozmolalitesindeki artışın sıcaklıkla ilişkisinin incelendiği bir çalışmada 37°C'de gerçekleştirilen inkübasyonun, oda sıcaklığında likefaksiyona bırakılan örneklere göre daha yüksek ozmolaliteye sahip olduğu tespit edilmiřtir¹³. Yine farklı sreler ve sıcaklıklarda inkübe edilen semen örneklere

değerlendirildiğinde 37 derecelik inkübasyonun DNA fragmantasyonu, metilasyon paterni ve oksijen radikali oluşumu gibi parametrelerde bozulmalara yol açabileceği ifade edilmiştir^{14,15}.

Semen likefaksiyonu için Üremeye Yardımcı Tedavi (ÜYTE) laboratuvarları arasında farklı uygulamalar benimsenmiştir. Likefaksiyon sonunda daha homojen bir karışım elde etmek için numunenin çift boyutlu karıştırıcıyla döndürülmesi gibi yöntemler nerilmekteyse de; rutin uygulama ejaklatın kendi kendine likefiye olmak üzere çoğunlukla 15, nadiren 60 dakikaya uzayan bir süre boyunca oda sıcaklığında veya 37°C'de bekletilmesidir. İki uygulama arasında sıcaklığa bağlı ozmotik değişimlerin varlığı bilinmektedir¹³, ancak bu değişimlerin sperm canlılığıyla ilişkisi bilinmemektedir. Yalnız bir çalışmada artan ozmolaliteyle sperm motilitesi arasında negatif bir korelasyon bulunmuşsa da, sonuçlar likefaksiyon süreciyle iliřkilendirilmemiřtir¹⁶.

Bu çalışmanın amacı, yaygın olarak benimsenen iki farklı likefaksiyon yönteminin semen ozmolalitesine etkilerinin belirlenmesi ve sperm canlılığıyla ilişkisinin ortaya konmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Örneklere toplanması ve deney planı

Çalışma bir ÜYTE merkezine semen analizi ya da intrauterin inseminasyon (IUI) için başvuran normozoospermik erkeklerden alınan semen örneklere gerçekleştirildi (n=15). Çalışmanın etik kurallara uygunluğu yerel İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'na onaylandı (Karar no: İ5-286-21). Çalışmaya yalnız yerel etik kurul tarafından onaylanan Gönüllü Onam Formu'nu imzalayan hastalar dahil edildi. Her bir örnek için gruplar oda sıcaklığı ve 37°C olmak üzere belirlendi.

Ozmolalitenin belirlenmesi

İki ya da üç günlük cinsel perhiz sonrası mastürbasyon yoluyla elde edilen semen örneklere androloji laboratuvarına ulaştığı anda (likefiye olmadan) iki adet santrifüj tüpüne (352095, Falcon, Corning, NY) pastör pipeti yardımıyla eşit hacimde paylaştırıldı. Tüplerden bir tanesi 37°C'lik etüvde (MCO-15AC, Sanyo, Panasonic, Tokyo, Japonya), diğerisi ise oda sıcaklığında (20-25 °C) likefiye olması için 30 dakika süreyle bekletildi. Likefaksiyon sonrası her iki tp içerisindeki örneklere mikropipetr yardımıyla 50 l alınarak 500 l'lik mikro tüplere aktarıldı ve donma noktası depresyon ozmometresiyle (Osmomat 030, Gonotec, Berlin, Almanya) ozmolalite ölümü yapılarak ölümler kaydedildi.

Likefaksiyon Sıcaklığının Sperm Canlılığına Etkisi

Sperm hareketliliğinin belirlenmesi

Likefiye olan semen örnekleri Makler sayım kamarasıyla sperm hareketliliği açısından değerlendirildi ve hareket tipleri Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan Semen Analizi Kılavuzu'nda belirtildiği şekilde hızlı ileri hareketli, yavaş ileri hareketli, yerinde hareketli ve hareketsiz (sırasıyla a, b, c ve d derece) olmak üzere sınıflandırıldı¹².

Sperm canlılığının belirlenmesi

Sperm canlılığının test edilmesi için eozin-nigrozin canlılık boyası kullanıldı. 0,67 g eozin Y (renk indeksi:45380) ve 0,9 g sodyum klorür 100 ml saf su içinde yavaş yavaş ısıtılarak çözüldü. Elde edilen 100 ml eozin Y çözeltisine 10 g nigrozin (renk indeksi: 50420) eklendi. Süspansiyon kaynatıldı ve daha sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Elde edilen eozin-nigrozin çözeltisi kaba ve jelatinimsi çökeltileri uzaklaştırmak üzere filtre kâğıdından geçirilerek süzülür ve koyu renk cam şişede saklandı¹⁶.

Canlılığın değerlendirilmesi için 5 µl eozin-nigrozin çözeltisiyle 1:1 oranında karıştırılan semen örnekleri 30 saniye oda sıcaklığında inkübe edildi. Semen-boya karışımı lam üzerine yayılarak havada kurumaya bırakıldı. Kuruyan preparat Entellan ile kapatıldı. Her preparattan farklı alanlardaki 200 sperm hücresi sayılarak; eozin boyasını almayan beyaz hücreler canlı, pembe hücreler ise ölü olarak değerlendirildi ve her bir örnek için canlılık yüzdesi hesaplandı.

Biyostatistiksel analiz

Her bir deney grubu için veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. İstatistiksel analizler bilgisayar temelli bir yazılım olan SPSS paket programı kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arasındaki fark student's t testiyle belirlenmiştir. Sonuçlar p<0.05 için anlamlı olarak kabul edilmiştir.

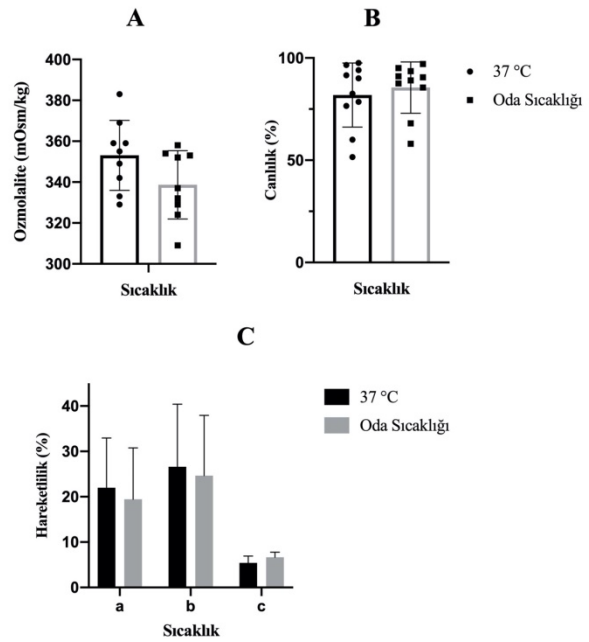
Bulgular

Ejekülasyon sonrasında laboratuvar koşullarında bekletilen tüm örneklerin 30 dakika içerisinde likefaksiyona uğradığı tespit edildi. Etüvde ya da oda sıcaklığında bekletilen aynı kişiye ait örneklerin ortalama ozmolalitesi sırasıyla 353,12 ± 16,14 mOsm/kg ve 338,67 ± 15,73 mOsm/kg olarak belirlenmiştir (Şekil 1A). İstatistiksel analizler sonucunda inkübasyon sıcaklığının semen ozmolalitesini anlamlı düzeyde etkilemediği ortaya konmuştur (p=0,603). Tüm örneklerin ortalaması 345,89 ± 18,11 mOsm/kg olarak belirlenmiştir.

Ozmolalitenin belirlenmesinin ardından eozin-nigrozin boyasıyla işaretlenen sperm hücreleri canlılık açısından değerlendirilmiştir (Şekil 2). Otuz yedi

derecelik etüvde bekletilen aynı kişiye ait örneklerin canlılık oranı %82 ± 0,15 iken, oda sıcaklığında bekletilen örneklerin canlılık oranı %86 ± 0,12 olarak belirlenmiştir (Şekil 1B). Gruplar arasında canlılık oranı açısından istatistiksel anlamlı bir farka rastlanmamıştır (p=0.457). Sperm sayısının ozmolalite (p=0,358) ve sperm canlılığı (p=0,527) ile ilişkisi incelendiğinde anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir.

Otuz yedi derecede likefiye edilen aynı kişiye ait örneklerin hareketlilik oranları a, b ve c dereceler için sırasıyla ve % 22 ± 10,95, %26,6 ± 13,79 ve %5,4 ± %1,52; oda sıcaklığında likefiye edilen örneklerin hareketlilik oranları ise a, b ve c dereceler için sırasıyla %19,40 ± 11,35, %24,6 ± 13,3 ve 6,6 ± 1,14 olarak belirlenmiştir (Şekil 1C). Gruplar arasında a, b ve c derece hareketli sperm sayısı açısından istatistiksel anlamlı bir farka rastlanmamıştır (a, b ve c derece için sırasıyla p=0,970, p=0,986, ve p=0,997).



Şekil 1.

Likefaksiyon sıcaklığının semen ozmolalitesi (A), sperm canlılığı (B) ve sperm hareketliliği (C) ile ilişkisi. (a) hızlı ileri hareketli (b) yavaş ileri hareketli (c) yerinde hareketli.

Farklı likefaksiyon sıcaklıklarının semen ozmolalitesi, sperm hareketliliği ve sperm canlılığı üzerine etkileri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir.



Şekil 2.

Sperm canlılığın eozin-nigrosin boyamasıyla belirlenmesi.

Alandaki ölü hücreler eozini içine alarak pembe renk ile işaretlenmiştir (→). Her bir örnek için canlılık yüzdesi farklı alanlardaki 200 sperm hücresi sayılarak hesaplanmıştır. Ölçek: 10 µ

Tartışma ve Sonuç

Laboratuvar ortamında ejakülasyonunun hemen ardından toplama kabına alınan semen, tipik olarak yarı katı, koagüle bir kitle şeklindedir. Oda sıcaklığında birkaç dakika içinde genellikle likefiye olmaya başlar. Likefaksiyon devam ederken semen daha homojen ve hemen hemen su kıvamında bir sıvı haline gelir. Örneğin tümü genellikle 15 dakika içinde likefiye olur, bu durum nadiren 60 dakika veya daha uzun bir zamana yayılabilir¹⁸. Çalışmamızda kullanılan örneklerin tamamı 30 dakika sonunda likefaksiyonunu tamamlamıştır. Semen numunesi sıvılaşır sıvılaşmaz spermelerin canlılık derecesi tercihen 30 dakika içerisinde değerlendirilmelidir. Dehidratasyonun veya ısı değişikliklerinin sperm vitalitesi üzerine zararlı etkilerini sınırlamak için, en geç ilk 1 saat içinde değerlendirme yapılması önerilir¹⁷. Metodolojik araştırma olarak planlanan bu çalışmada ÜYTE merkezine başvuran 15 hastadan alınan örnekler Cooper ve arkadaşlarının önerisine uygun olarak 30. dakikada sperm hareketliliği ve canlılığı açısından değerlendirilmiştir.

Epididimis ve vas deferensin sıvı içerikleri birbirine benzer olarak yaklaşık 342 mOsm/kg'lık bir ozmolaliteyle karakterizedir. İn vitro koşullarda bekletilen semenin ozmolalitesinin ejakülasyonun ardından 5. dakikada epididimis ve vas deferensin sıvı içeriklerinden daha düşük olduğu (294 ± 4 mOsm/kg), ancak likefaksiyonla birlikte bu değer anlamlı olarak artarak, 312 ± 5 mOsm/kg'a kadar ulaştığı bildirilmiştir¹⁷. Çalışmamızda likefaksiyonun ardından ozmolalite açısından değerlendirilen semen örneklerinde literatürde bildirilen sonuçlarla karşılaştırıldığında hiperozmotik olarak nitelendirile-

bilecek sonuçlar elde edilmiştir. Ancak gerek 37°C'de, gerekse oda sıcaklığında likefiye olan örneklerde bu değerler sperm hareketliliğini veya canlılığını etkilememiştir. Bu nedenle Holmes ve ark.¹⁰ tarafından ejakülat ozmolalitesini düşürmek için önerilen ejakülatın dilusyonu gibi seçeneklerin gerekliliği sperm hareketliliği veya canlılığı açısından tartışmalıdır. Likefaksiyon sırasında ozmolalitenin yükseldiğini bildiren bir başka çalışmada, bu yükselişin sıcaklık artışıyla paralellik gösterdiği tespit edilmiştir¹³. Bu sonuçlara karşıt olarak çalışmamızda oda sıcaklığı ve 37°C'de inkübe edilen semen örnekleri arasında ozmolalite açısından istatistiksel anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ameen¹⁶ tarafından 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada ejakülasyon sonrasında semen ozmolalitesinin 300 mOsm/kg'dan düşük ve 400 mOsm/kg'dan yüksek olmak üzere değişen aralıklarda olabileceği gösterilmiş, ancak çalışmada ozmolalite ölçümünün ejakülasyondan ne kadar süre sonra yapıldığı belirtilmemiştir. Buna karşın semen ozmolalitesinin sperm sayısı, toplam sperm konsantrasyonu, sperm canlılığı ve sperm morfolojisiyle ilişkili olmadığı ortaya konmuştur. 170 semen örneğiyle gerçekleştirilen ve likefaksiyonla ilişkilendirilmeyen bu çalışmada semen ozmolalitesinin yalnız sperm hareketliliğini istatistiksel anlamlı olarak olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir¹⁶. Ancak çalışmamızda likefaksiyonla değişen ozmolalitenin gerek sperm hareketliliği gerekse sperm canlılığı üzerine olumlu veya olumsuz bir etkisi olmadığı belirlenmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda YÜT'de yaygın olarak kullanılan likefaksiyon yöntemleri arasında ozmolalite ve sperm hareketliliği veya canlılığı açısından bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz bulgular literatürle birlikte değerlendirildiğinde gerek sperm hareketliliği gerekse sperm canlılığı açısından her iki likefaksiyon yönteminin kullanımının uygun olduğu düşünülmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan

Araştırmaları Etik Kurulu

Onay Tarihi: 06.05.2021

Karar No: İ5 – 286 – 21

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: İ.S.Ö., D.G.; Veri toplama ve işleme: İ.S.Ö.,

E.Y.S., D.G.; Analiz ve verilerin yorumlanması: D.G., D.A.T.;

Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: D.A.T., İ.S.Ö.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede yer alan çalışmalar için herhangi bir kurum tarafından finansal destek sağlanmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Reinhardt K, Dobler R, Abbott J. An ecology of sperm: sperm diversification by natural selection. *Annu Rev Ecol Evol Syst.* 2015;46:435-459.

Likefaksiyon Sıcaklığının Sperm Canlılığına Etkisi

2. Lupold S, Pitnick S. Sperm form and function: What do we know about the role of sexual selection? *Reproduction*. 2018;155(5):R229-R243.
3. Kayman-Kurekci G, Bunsuz M, Önal G, Dincer P. Kazanılmış epigenetik değişikliklerin kalıtımı ve hastalıklara yatkınlıktaki rolü. *J Ist Faculty Med*. 2017; 80:1:45-53
4. Lavanya M., Selvaraju S, Krishnappa B, ve ark. Microenvironment of the male and female reproductive tracts regulate sperm fertility: Impact of viscosity, pH, and osmolality. *Andrology*. 2022;10:92-104.
5. Katz D, Bloom T, Bondurant R. Movement of bull spermatozoa in cervical mucus. *Biol Reprod*. 1981;25(5):931-937.
6. Ho H-C, Suarez SS. Hyperactivation of mammalian spermatozoa: function and regulation. *Reproduction*. 2001;122(4):519-526.
7. Zhang Z, Ferraris JD, Brooks HL, Brisc I, Burg MB. Expression of osmotic stress-related genes in tissues of normal and hyposmotic rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003;285(4):F688-F693.
8. Cooper, TG, Yeung CH. Acquisition of volume regulatory response of sperm upon maturation in the epididymis and the role of the cytoplasmic droplet. *Micros Res Tech* 2003;61(1):28-38.
9. Björndahl L, Kvist U. Sequence of ejaculation affects the spermatozoon as a carrier and its message. *Reprod BioMed Online*. 2003;7(4):440-448.
10. Holmes E, Björndahl L, Kvist U. Possible factors influencing post-ejaculatory changes of the osmolality of human semen in vitro. *Andrologia*. 2019;51:e13443.
11. Anamthathmakula P, Winuthayanon W. Mechanism of semen liquefaction and its potential for a novel non-hormonal contraception. *Biol Reprod* 2020;103(2):411–426.
12. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th edition. Geneva: World Health Organization; 2021.
13. Holmes E, Björndahl L, Kvist U. Post-ejaculatory increase in human semen osmolality in vitro. *Andrologia*. 2019;51:e13311.
14. Nematollahi S, Mehdizadeh M, Hosseini S, ve ark. DNA integrity and methylation changes of mouse spermatozoa following prolonged incubation. *Andrologia*. 2019;51(6):e13276.
15. Matsuura R, Takeuchi T, Yoshida A. Preparation and incubation conditions affect the DNA integrity of ejaculated human spermatozoa. *Asian J Androl*. 2010;12(5):753-759.
16. Ameen, EM. Relationships of osmolality and oxidative stress with semen quality and their effects on male fertility. *IHJPAS*. 2021;IHCPAS:1-9.
17. Cooper TG, Barfield JP and Yeung CH. Changes in osmolality during liquefaction of human semen. *Int J Androl*. 2005;28:58-60.
18. Emami N, Deperthes D, Malm J, Diamandis EP. Major role of human KLK14 in seminal clot liquefaction. *J Biol Chem*. 2008;283(28):19561-19569.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Sistemik Skleroz İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığında Tedavi Yanıtını İzlemede Bilgisayarlı Tomografiye Dayalı Yeni Parametreler*

Duygu TEMİZ KARADAĞ¹, Özgür ÇAKIR², Fatma TUNCER KURU¹,
Ayten YAZICI¹, Ayşe ÇEFLE¹

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli.

² Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli.

ÖZET

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) ve solunum fonksiyon testi (SFT) günümüzde Sistemik Skleroza bağlı interstisyel akciğer hastalığının (SSk-İAH) tanısında, tedavi kararında ve tedavinin takibinde kullanılan başlıca yöntemdir. Çalışmamızın amacı, YÇBT görüntülerini analiz ederek hastaların takibinde kullanılabilecek yeni kantitatif parametreleri araştırmaktır. Çalışmaya SSk-İAH nedeniyle tedavi gören, başlangıç ve 12. ay takipleri sırasında YÇBT ve SFT sonuçlarına ulaşılabilen 35 hasta dahil edildi. Hastaların YÇBT görüntüleri Vitrea® Advanced Visualization yazılımı ile analiz edildi. Akciğer atenuasyon eğrisi kullanılarak sağ ve sol akciğerler için ortalama akciğer atenuasyonu (OAA), düşük-, orta- ve yüksek-yoğunluklu akciğer hacimleri, düşük dansite (DD) indeksi ve yüzde dansite 15 (YD15) elde edildi. Elde edilen parametrelerin zaman içerisindeki değişimi ve SSk-İAH hastalarında tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılan FVC ve DLCO testleri ile arasındaki ilişki incelendi. Çalışmadaki hastaların %82,9'u kadın, %63'ü diffüz cilt tutulumlu, hastalık süresi 8,13±5,96 yıl ve ortalama yaş 53,8±9,96'tı. Takip FVC, DLCO ve tüm BT parametrelerinde başlangıça göre bir değişim saptanmadı. Başlangıç ve takipte DLCO'nun BT parametrelerinden hiçbiri ile korelasyon göstermediği, ancak FVC'nin hem başlangıçta hem de takipte sağ/sol orta-yoğunluklu akciğer volümü ve sağ/sol total akciğer hacmi ile ilişkili olduğu saptandı. Ayrıca fibrozis skoru ile hem başlangıç hem de takipteki sağ ve sol akciğer ortalama atenuasyonu, orta dansiteli volüm, yüksek dansiteli volüm ve akciğer volümü ile orta-kuvvetli ilişki saptandı. Çalışmamızın sonucunda, SSk-İAH hastalarında hem başlangıç hem de takip FVC ve fibrozis skoru ile anlamlı korelasyon gösteren kantitatif YÇBT parametreleri saptanmıştır. Sonuçlarımız, SFT gibi hasta kooperasyonundan ve semi-kantitatif fibrozis yaygınlık skoru gibi radyologların değerlendirmesinden etkilenmeyen parametrelerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Sistemik skleroz. İnterstisyel akciğer hastalığı. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi.

New Computed Tomography-Based Parameters for Monitoring Treatment Response in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease

ABSTRACT

High-resolution computed tomography (HRCT) and pulmonary function test are currently the main methods used in the diagnosis, treatment decision, and follow-up of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD). We aimed to analyze new quantitative parameters that can be used in the follow-up of patients by analyzing HRCT images. 35 patients whose HRCT and PFT results were available at baseline and 12th-month follow-up were included in the study. HRCT images of the patients were analyzed with Vitrea® Advanced Visualization software. Using the lung attenuation curve, mean lung attenuation, low-, medium-, and high-density lung volumes, low-density index, and percent density 15 were obtained. Of the patients in the study, 82.9% were female, 63% had diffuse skin involvement, the disease duration was 8.13±5.96 years, and the mean age was 53.8±9.96 years. There was no change in follow-up FVC, DLCO, and CT parameters from baseline. DLCO did not correlate with any of the CT parameters at baseline and follow-up, but FVC was associated with right/left medium-density lung volume and right/left total lung volume at baseline and follow-up. In addition, a moderate-strong relationship was found between the fibrosis score and the mean attenuation, medium-density volume, high-density volume, and lung volume both at baseline and at follow-up. Quantitative HRCT parameters were found to be significantly correlated with both baseline and follow-up FVC and fibrosis scores in SSc-ILD patients. Our results will contribute to the development of quantitative parameters that are not affected by patient cooperation, or the evaluation of radiologists' experience.

Key Words: Systemic sclerosis. Interstitial lung disease. High resolution computed tomography.

Geliş Tarihi: 01.Mart.2022
Kabul Tarihi: 22.Nisan.2022

Dr. Duygu TEMİZ KARADAĞ
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı
Umutepe Yerleşkesi
İzmit, KOCAELİ
Tel: 0506 204 88 02
E-posta: dr_dtemiz@hotmail.com

* XXI. Ulusal Romatoloji Kongresinde (29 Eylül-3 Ekim 2021, Antalya) Seçilmiş Poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yazarların ORCID Bilgileri:

Duygu TEMİZ KARADAĞ: 0000-0002-5891-2032
Özgür ÇAKIR: 0000-0001-6565-9488
Fatma TUNCER KURU: 0000-0002-1097-9991
Ayten YAZICI: 0000-0003-2167-4509
Ayşe ÇEFLE: 0000-0002-3273-7969

Sistemik Skleroz (SSk) cilt ve iç organlarda fibrozis, vaskülopati ve oto-antikör pozitifliği ile karakterize kronik oto-immün bir hastalıktır¹. Sıklığı kullanılan tanı yöntemine göre değişkenlik göstermekle birlikte, interstisyel akciğer hastalığı (İAH), SSk hastalarının yaklaşık %50'sini etkilemektedir^{2,3}. İnterstisyel akciğer hastalığı son yıllarda SSk hastalarında hastalığa bağlı ölümlerin başta gelen sebebi olarak bildirilmiştir ve SSk ilişkili tüm ölümlerin %17-35'inden sorumludur⁴.

İnterstisyel akciğer hastalığının tanısını doğru koymak ve tedavi altındaki hastaları doğru yöntemlerle takip etmek oldukça önemlidir. İnterstisyel akciğer hastalığı, akciğerdeki yaygınlığı, klinik bulgularının ciddiyeti, tedaviye verdiği yanıt ve tedavi altındaki ilerleyişi açısından hastalar arasında oldukça değişkenlik gösterir⁵. Son yılların en önemli araştırma konularından biri ilerleyici İAH'nın paternlerinin, risk faktörlerinin ve tedaviye verdikleri yanıtların incelenmesi olmuştur⁶. İnterstisyel akciğer hastalığının tanısında klinik bulgular, solunum fonksiyon testlerinde (SFT) saptanan restriktif tipte solunum bozukluğu ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YÇBT) destekleyici bulgular birlikte kullanılmaktadır⁷. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi kullanılan yöntemler arasında altın standart kabul edilmektedir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide akciğerdeki fibrozisin paterni yanında yaygınlığını saptamak da mümkündür⁸.

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi bulgularının değerlendirilmesi temel olarak radyologların semi-kantitatif değerlendirmelerine dayanmaktadır. Bu değerlendirme yönteminde YÇBT görüntülerine ait tüm kesitler radyolog tarafından göz ile değerlendirilir. Bu yöntem değerlendiren radyologun tecrübesine oldukça bağlıdır ve uygulayıcılar arasında değişkenlik yüksek saptanmaktadır^{9,10}.

İAH tanı ve takibinde kullanılan diğer bir yöntem olan SFT kolay ulaşılabilir ve ucuz olması yanında YÇBT gibi radyasyon riski içermemesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, hastaların büyük kısmının uyum sağlayamaması ve koopere olamaması nedeniyle testi yeterince iyi yapamadıkları görülmektedir. Ayrıca erken dönemde İAH olan hastalarda SFT sonuçlarının normal sınırlar içerisinde saptanabilir¹¹.

Çalışmamızın amacı, YÇBT görüntülerini otomatik yazılımlarla analiz ederek İAH tanısı olan hastaların takibinde kullanılabilecek yeni kantitatif parametreleri araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Hasta örnekleme ve özellikleri

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Kliniği'nde sistemik sklerozise bağlı

interstisyel akciğer hastalığı (SSk-İAH) tanısıyla 2004-2021 yılları arasında takip edilen hastalar dahil edildi. Araştırma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'dan KU GOKAEK-2022/04.01 sayı ve 24.02.2022 tarihli etik kurul onayı alınmıştır.

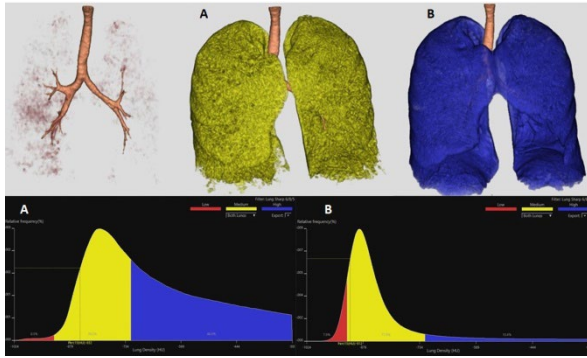
Sistemik sklerozis ilişkili İAH tanısı ile takip edilen 78 hastanın arasından tedavinin başlangıcında ve 12. ay takipleri sırasında YÇBT ve solunum fonksiyon testi sonuçlarına ulaşılabilen 35 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar 2013 "American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/ EULAR)" SSk sınıflama kriterlerini karşılamaktaydı¹². Hastalar LeRoy kriterlerine göre sınırlı ve yaygın cilt tutulumlu SSk olarak iki alt gruba ayrıldı¹³. Hastalık süresi Raynaud fenomeni dışındaki ilk semptomdan tedavinin başlangıcında çekilen ilk YÇBT'ye kadar geçen süre olarak tanımlandı. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri elektronik hasta kayıt sisteminden elde edildi. İlk YÇBT çekimine en yakın 3 ay içerisindeki SFT'den zorlu vital kapasite (FCV), birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) ve karbon monoksit difüzyon testi (DLCO) analizlere alındı. Restriktif akciğer hastalığı SFT'de normal/yüksek FEV1/FVC oranı ve düşük FVC veya DLCO olarak tanımlandı. Ancak, akciğer parankimal patolojisi olan hastaların analizlere daha fazla dahil edilebilmesi için SFT'nin tüm İAH'de restriktif paternde bozulması şartı aranmadı. YÇBT'de interstisyel akciğer hastalığı, belirgin buzlu cam dansiteleri, bal peteği, interlobuler septal kalınlaşma veya traksiyon bronşiektazilerini içeren herhangi bir morfolojik bulgunun varlığı olarak tanımlandı¹⁴. YÇBT'de >%10 amfizem alanları olan hastalarla fibrozis dışında akciğer patolojisi olanlar (akut veya kronik enfeksiyon, pulmoner ödem, plevral efüzyon gibi) dışlandı. Akut enfeksiyon şüphesi durumunda, İAH'na bağlı akciğer tutulumu takip YÇBT'lerindeki bulgularla desteklendi. Astım, kronik abstraktif akciğer hastalığı, malignite veya belirgin pulmoner hipertansiyon (kötü klinik bulgular, EKO'da ciddi sağ kalp yetmezliği bulguları, sağ kalp kateterinde düşük kardiyak indeks (≤ 2 L/min/m²) veya epoprostenol tedavisi gerektiren hastalar çalışmaya alınmadı.

Görüntü Analizi

Hastaların başlangıçtaki ve 12. aydaki takip YÇBT dijital radyoloji arşivinden alındı. Arşivdeki tüm görüntüler 16-kesitli bir çoklu dedektör BT tarayıcısı kullanılarak çekilmişti (Aquilion TSX-101A, Toshiba Medical Systems Corporation, Tokyo, Japan). Tarama parametreleri; 250 mAs, 120 kV, pitch 1, 16 × 1 mm kolimasyon, 1 mm rekonstrüksiyon intervali ve 1 mm rekonstrüksiyon kesit kalınlığı olarak belirlenmişti. Çekimler supin pozisyonunda ve tam inspirasyonda elde edilmişti. Akciğer parankiminin analizi 1600 ve -500 Hounsfield Unite (HU) pencere aralığında yapıldı. Hastaların klinik bulgularına kör bir araştırmacı (ÖÇ)

Sistemik Skleroz İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı

görüntü analizlerini ve kantitatif BT (kBT) ölçümlerini gerçekleştirdi. Görüntülerin "kantifikasyonu "Vitrea® Advanced Visualization" (Canon Group, Minnetonka, MN) ile yapıldı. Görüntü işlenmesi sırasında büyük hava yolları, kan damarları, havayolu dallanma noktaları, akciğerlerin tümü ve lobları otomatik olarak saptandı. Bu işlem sırasında kan damarları ve subsegmental düzeye kadar olan hava yolları otomatik olarak hesaplamaların dışında bırakıldı. Böylece akciğer parankiminin yoğunluğunun ölçülmesinde hataya yol açabilecek anatomik yapılar analiz dışında bırakıldı. Akciğer atenuasyon (ışırma) eğrisi kullanılarak sağ ve sol akciğerler için ortalama akciğer atenuasyonu (OAA), akciğer hacimleri, düşük dansite (DD) indeksi ve yüzde dansite 15 (YD15) elde edildi (Şekil 1).



Şekil 1.

Normal (A) ve interstisyel akciğer hastalığı olan (B) iki hastanın akciğerlerinin segmentasyonu ve her iki hastaya ait atenuasyon (ışırma) eğrileri (kırmızı=düşük; sarı=orta; mavi=yüksek dansite).

Dansite maskeleyme yöntemi ile üç farklı volüm aralığı saptandı. Dansite maskeleyme yöntemi bir dansite aralığına tekabül eden voxellerin toplamını, yani hacmini ölçmekte kullanılan bir yöntemdir. Otomatik olarak atanan dansite aralıklarına göre - 1020 ve- 920 HU düşük dansiteli volüm (DDV), - 920 ve- 720 HU orta dansiteli volüm (ODV) ve - 720 ve 0 HU arası yüksek dansiteli volüm (YDV) olarak belirlendi (Fig. 1). Elde edilen DDV'nin amfizeme, ODV'nin normal akciğer parankimine ve YDV'ün akciğer fibrozisine karşılık geldiği öngörüldü. Dansite aralıkları kullandığımız yazılım tarafından otomatik olarak belirlendi ve daha önce yapılmış çalışmalarda aralıklara oldukça yakındı^{15,16}.

Akciğer BT'lerinin yarı-kantitatif değerlendirilmesi

Yarı-kantitatif değerlendirme iki deneyimli radyolog (ÖÇ, EÇ) tarafından Goh ve ark.'nın önerdiği yöntemine göre yapıldı¹⁷. YÇBT görüntülerinde hastalık yaygınlığı (1) büyük damarların seviyesi, (2) ana karina, (3) pulmoner venöz konfluens (4) üç ve beşinci seviyenin tam ortası, (5) sağ hemi-diafragmanın hemen üzerinden geçen kesit olmak üzere 5 seviyede değerlendirildi.

Her beş kesit için İAH'nın yaygınlığı en yakın %5'e tamamlanarak belirlendi. Toplam fibrozis skoru beş kesitte saptanan fibrozis skorunun ortalaması olarak tespit edildi. Görüntü analizi yapan iki araştırmacı arasında %20'den fazla fark saptandığında fibrozis yaygınlık skorunu ortak karara göre belirlediler.

İstatistiksel Analiz

Klinik ve demografik verilerin tanımlayıcı istatistiklerinin sonuçları kategorik değişkenler için sıklık ve yüzde (%) olarak; sayısal değişkenlerin dağılımına göre ise ortalama ve standart sapma (ortalama ± SS) ile ortanca ve çeyrekler arası aralık (ortanca [Q3-Q1]) olarak bildirildi. Dağılımın normalliği hem görsel olarak histogramlardan, hem de Shapiro-Wilk testi aracılığıyla saptandı. Hastaların başlangıç ve 12.aydaki sayısal parametrelerindeki değişimi analiz etmek için normal dağılım olanlarda eşleştirilmiş örneklem T testi ve normal dağılmayanlarda Wilcoxon Testi kullanıldı. BT ölçüm parametreleri ile FVC ve DLCO'nun arasındaki ilişki için normal dağılım durumunda Pearson ve normal olmayan dağılımlarda Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı.

İstatistikler SPSS, versiyon 20.0 (IBM Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. İki yönlü p testi 0,05'ten küçük saptandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p <0,05).

Bulgular

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. Hastaların %82,9'u kadın, %62,9'u yaygın cilt tutulumlu ve hastalık süresi 8,13 (±5,9) yıldır.

Tablo I. Hastaların başlangıç demografik ve klinik özellikleri

| | n (%) |
|---------------------------------------|-------------|
| Cinsiyet (Kadın) | 29 (82,9) |
| Yaş | 53,8 (9,96) |
| Hastalık tipi (yaygın cilt tutulumlu) | 22 (62,9) |
| Hastalık süresi | 8,13 (5,92) |
| Raynaud fenomeni | 33 (94,3) |
| Sklerodaktili | 33 (94,3) |
| Dijital ülser | 13 (37,1) |
| Kalsinozis | 4 (11,4) |
| Artrit | 5 (14,3) |
| GİS tutulumu | 20 (57,1) |
| PAH | 5 (14,3) |
| Steroid dozu (g) | 1,2 (0,8) |
| İmmünsüpresif tedavi | |
| Tedavisiz | 7 (20) |
| 12 ay AZA | 6 (17,1) |
| 12 ay MMF | 3 (8,6) |
| 6 kür CYC + 6 ay AZA | 14 (40) |
| 6 kür CYC + 6 ay MMF | 3 (8,6) |
| 9 kür CYC + 3 ay MMF | 2 (5,7) |

GİS, gastrointestinal sistem; PAH, pulmoner arteriyel hipertansiyon, AZA, azatiyopirin; MMF, mikofenolat mofetil; CYC, siklofosfamid

D. Temiz Karadağ, ark.

YÇBT görüntülerinden elde edilen kantitatif parametrelerden yalnızca sol akciğer orta dansiteli volümün zaman içerisinde anlamlı olarak değiştiği ve diğer tüm parametrelerin değişmediği görüldü. Hastaların FVC ve DLCO değerlerinde de bir yıllık takip sonunda anlamlı bir değişim saptanmadı (Tablo II).

Tablo II. Solunum fonksiyon testi ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi verilerinin başlangıç ve 12. ay sonunda değişimi

| | Başlangıç | 12. ay | p |
|------------------------------------|-----------|-----------|--------|
| FVC | 86.3±16.7 | 79.7±13.9 | 0.198 |
| DLCO | 58.8±27.3 | 50.5±13.9 | 0.300 |
| Fibrozis skoru | 29,3±13,8 | 35,4±13,2 | <0.001 |
| Sağ akciğer düşük dansiteli volüm | 160±326 | 178±328 | 0.308 |
| Sağ akciğer orta dansiteli volüm | 1331±677 | 1377±600 | 0.448 |
| Sağ akciğer yüksek dansiteli volüm | 555±199 | 508±161 | 0.136 |
| Sağ akciğer volümü | 1491±817 | 1554±699 | 0.453 |
| Sağ akciğer düşük dansite indeksi | 7.39±12.2 | 9.09±15.2 | 0.313 |
| Sağ akciğer YD15 | 125±51.2 | 108±41.3 | 0.084 |
| Sol akciğer düşük dansiteli volüm | 136±323 | 192±413 | 0.108 |
| Sol akciğer orta dansiteli volüm | 1103±584 | 1110±484 | 0.002 |
| Sol akciğer yüksek dansiteli volüm | 491±171 | 482±217 | 0.238 |
| Sol akciğer volümü | 1240±708 | 1302±602 | 0.335 |
| Sol akciğer düşük dansite indeksi | 7.96±13.1 | 10.9±18.2 | 0.188 |
| Sol akciğer YD15 | 121±55.3 | 107±48 | 0.166 |

FVC, zorlu vital kapasite; DLCO, karbon monoksit difüzyon testinin; YD15, yüzde dansite 15

Başlangıç YÇBT'den elde edilen kantitatif parametrelerin FVC ile ilişkisine bakıldığında; sağ ve sol akciğer ODV, YDV ve total volümlerinin FVC ile iyi derecede korelasyon gösterdiği saptandı. 12. ayın sonunda sağ akciğer için ODV, YDV ve total volümlerinin FVC ile korelasyonunun devam ettiği görüldü. Bunun yanında sağ akciğer DDV, DD index ve YD15 ile başlangıçta olmayan korelasyon saptandı. 12. ay sonunda sol akciğer ODV ve YDV ile FVC ilişkisi kaybolurken, sol total akciğer volümü ile korelasyonu devam etti. Ayrıca sol akciğer DDV, DD index ve YD15 ile başlangıçta olmayan görüldü. Sağ ve sol ortalama akciğer atenuasyonu hem başlangıç hem de 12.ayda FVC ile negatif yönde ve yüksek korelasyon gösterdi (Tablo III).

Fibrozis skoru ile kantitatif BT parametrelerinden sağ ve sol akciğer ortalama atenuasyonu, orta dansiteli volüm, yüksek dansiteli volüm ve akciğer volümü ile orta-kuvvetli ilişki saptandı (Tablo IV). Başlangıçta fibrozis yaygınlık skoru 29,3±13,8 ve 12.ay sonunda 35,4±13,2 saptandı.

Tablo III. Zorlu vital kapasite (FVC) ve karbon monoksit difüzyon testinin (DLCO) başlangıç ve 12. aydaki yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi verilerinin ile ilişkisi

| | FVC | | | | DLCO | | | |
|------------------------------------|-----------|--------|--------|--------|-----------|-------|--------|-------|
| | Başlangıç | | 12.ay | | Başlangıç | | 12. ay | |
| | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Sağ akciğer ortalama atenuasyonu | -0,743 | <0,001 | -0,811 | <0,001 | -0,293 | 0,154 | -0,406 | 0,055 |
| Sağ akciğer düşük dansiteli volüm | 0,291 | 0,213 | 0,656 | 0,002 | -108 | 0,624 | 0,002 | 0,994 |
| Sağ akciğer orta dansiteli volüm | 0,604 | 0,005 | 0,571 | 0,009 | 0,263 | 0,226 | 0,259 | 0,245 |
| Sağ akciğer yüksek dansiteli volüm | -617 | 0,004 | -416 | 0,068 | -197 | 0,367 | -208 | 352 |
| Sağ akciğer volümü | 0,613 | 0,004 | 0,735 | <0,001 | 0,205 | 0,348 | 0,350 | 0,110 |
| Sağ akciğer düşük dansite indeksi | 0,255 | 0,278 | 0,571 | 0,009 | -138 | 0,532 | -59 | 0,110 |
| Sağ akciğer YD15 | -337 | 0,146 | -659 | 0,002 | 0,013 | 0,952 | -118 | 0,602 |
| Sol akciğer ortalama atenuasyonu | -0,790 | <0,001 | -0,760 | <0,001 | -0,281 | 0,173 | -0,342 | 0,110 |
| Sol akciğer düşük dansiteli volüm | 0,263 | 0,262 | 0,658 | 0,002 | -151 | 0,490 | 0,007 | 0,976 |
| Sol akciğer orta dansiteli volüm | 0,586 | 0,007 | 0,390 | 0,090 | 0,248 | 0,250 | 0,337 | 0,125 |
| Sol akciğer yüksek dansiteli volüm | -605 | 0,005 | -401 | 0,080 | -73 | 0,742 | -150 | 0,506 |
| Sol akciğer volümü | 0,643 | 0,002 | 0,645 | 0,002 | 0,146 | 0,507 | 0,381 | 0,080 |
| Sol akciğer düşük dansite indeksi | 0,110 | 0,645 | 0,612 | 0,004 | -191 | 0,383 | -50 | 0,826 |
| Sol akciğer YD15 | -330 | 0,156 | -664 | 0,001 | 0,065 | 0,769 | -119 | 0,599 |

FVC, zorlu vital kapasite; DLCO, karbon monoksit difüzyon testinin; YD15, yüzde dansite 15

Tablo IV. Fibrozis skorunun başlangıç ve 12. aydaki yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi verilerinin ile ilişkisi

| | Fibrozis skoru | | | |
|------------------------------------|----------------|--------|--------|--------|
| | Başlangıç | | 12.ay | |
| | r | p | r | p |
| Sağ akciğer ortalama atenuasyonu | 0,648 | <0,001 | 0,665 | <0,001 |
| Sağ akciğer düşük dansiteli volüm | -0,145 | 0,405 | -0,038 | 0,829 |
| Sağ akciğer orta dansiteli volüm | -0,551 | 0,001 | -0,504 | 0,002 |
| Sağ akciğer yüksek dansiteli volüm | 0,412 | 0,014 | 0,557 | 0,001 |
| Sağ akciğer volümü | -0,642 | <0,001 | -0,411 | 0,014 |
| Sağ akciğer düşük dansite indeksi | -0,069 | 0,693 | 0,050 | 0,774 |
| Sağ akciğer YD15 | 0,236 | 0,173 | 0,154 | 0,382 |
| Sol akciğer ortalama atenuasyonu | 0,602 | <0,001 | 0,617 | <0,001 |
| Sol akciğer düşük dansiteli volüm | -0,053 | 0,764 | -0,009 | 0,960 |
| Sol akciğer orta dansiteli volüm | -0,480 | 0,004 | -0,540 | 0,001 |
| Sol akciğer yüksek dansiteli volüm | 0,376 | 0,026 | 0,558 | <0,001 |
| Sol akciğer volümü | -0,571 | <0,001 | -0,366 | 0,031 |
| Sol akciğer düşük dansite indeksi | -0,081 | 0,645 | 0,054 | 0,758 |
| Sol akciğer YD15 | 0,102 | 0,559 | 0,095 | 0,558 |

YD15, yüzde dansite 15

Başlangıçta hastaların %91.4'ünde (n=32) hastalık yaygınlığı (fibrozis skoru) >%10 saptandı ve bu hastalarda FVC normaldi (84±14,6). 12. ayda hastaların tümünde (n=35) hastalık yaygınlığı (fibrozis skoru) >%10 ve FVC düşük (77,5±11,8) saptandı.

Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızın sonucunda YÇBT görüntülerinin atenuasyon (ışınım) eğrilerine dayanarak elde ettiğimiz kantitatif görüntü parametrelerinden bazılarının SSk ilişkili İAH'nin takibinde yaygın olarak kullanılan FVC ve DLCO ile oldukça yakından ilişkili olduğu saptadık.

Solunum fonksiyon testlerinden FVC ve DLCO, SSk ilişkili İAH'nin tanısında YÇBT ile birlikte günümüzde en sık kullanılan parametrelerdir. Ancak SSk hastalarında SFT sonuçları ile YÇBT'deki hastalık yaygınlığı arasında her zaman beklendiği gibi yakın bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bir çalışmada hastaların bazılarının YÇBT'de İAH'nin radyolojik bulgularını (fibrozis skoru <%10) göstermelerine rağmen FVC değerlerinin normal sınırlarda (%91) olduğu saptanmıştır². Benzer sonuçlar özellikle erken SSk hastalarında SFT'nin tek başına İAH tanısı koymada yeterli olmadığını göstermiştir¹¹. Kendi çalışmamızda hastalık yaygınlığı >%10 olan hastalarda bile başlangıçtaki FVC değerlerinin normal sınırlar içerisinde olduğunu saptadık. Bizimkine benzer sonuç Avrupa'dan bir çalışmada gösterilmiş ve normal FVC olan hastaların >%50'sinde parankim tutulumunun %20'den fazla olduğu saptanmıştır¹⁸. SFT fibrozis skoru çok düşük olmayan hastalarda da normal sonuçlar verebilir ve sadece SFT'ye bakılarak yapılan değerlendirmeler yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. SFT ile ilgili diğer bir kısıtlılık da, başlangıç FVC değeri yüksek olan hastalarda anlamlı azalma olduğu durumlarda bile FVC değeri normalin üstünde kaldığında sonucu yanlışlıkla normal olarak değerlendirilebilmesidir (örneğin FVC'de %110'dan %80'e gerileme)¹⁹. Bununla birlikte SFT, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir test olması ve YÇBT gibi radyasyon riski içermemesi nedeniyle klinik pratikte özellikle hastaların takibinde sıklıkla kullanılan bir methodur.

Son yıllarda SSk ilişkili ilerleyici İAH konusunda uzman hekimler tarafından geliştirilen kanıta dayalı görüş birliğine göre, SFT, fibrozis yaygınlığındaki değişimi saptamak için çekilen YÇBT ve semptomlarda kötüleşmenin saptanması hastalık progresyonunu belirlemek için kullanılabilecek tanısal araçlar arasında yer almıştır⁷. Solunum fonksiyon testlerinden FVC, SSk ilişkili İAH'nin progresyonunu değerlendirmede tanı sonrasında uzun dönem hasta takibinde kullanılacak bir metod olarak kabul edilmiştir. Bu ortak görüşte FVC için bir kesin bir sınır değeri verilmemiştir. Ancak SSk ilişkili ilerleyici İAH'nin tanımı konusunda FVC ve DLCO'daki zamana karşı değişim göz önüne alınarak bazı tanımlamalar yapılmıştır. Bunlardan bir tanesine göre FVC'de >%10 azalma veya FVC'de \geq %5 ve <%10 arasında azalma ile birlikte DLCO'da \geq %15 azalma

İAH'da ilerleme olarak belirlenmiştir²⁰⁻²¹. Günümüzde klinik olarak anlamlı ilerleme için çeşitli klinik ölçütlerin birlikte değerlendirilmesinden yana görüş birliği giderek artmaktadır. Bazı araştırmacılar SSk ilişkili İAH'nin ilerleme kriteri olarak SFT ve YÇBT'deki fibrozis yaygınlığının birlikte kullanılmasını da önermişlerdir²²⁻²³.

Çalışmamızda geleneksel olarak önerilen takip metodları ile uyum gösteren, elde edilmesi ve yorumlanması daha objektif parametreler elde etmeyi hedefledik. Çalışmamızın sonucunda başlangıçtaki sağ/sol akciğer ODV ve sağ/sol akciğer total volümünün FVC ile oldukça yüksek ve pozitif yönde ilişki gösterdiğini saptadık. ODV'nin normal akciğer parankimini temsil ettiği düşünüldüğünde, sonucumuz normal akciğeri gösteren bir parametrenin FVC ile pozitif korelasyon göstermesinin beklendiği gibi bir sonuç olduğunu ortaya koymuştur. Sağ/sol akciğer YDV ile beklendiği üzere fibrotik akciğer parankimi temsil etmektedir ve akciğerin solunum kapasitesindeki azalma ile ilişkili olması beklenmektedir. Sonuçlarımıza göre YDV ile FVC arasında yüksek ve negatif yönde bir korelasyon göstermesi beklediğimiz sonuçlarla uyumludur. 12. aya gelindiğinde başlangıçta ODV ile FVC ilişkisi her iki akciğer için geçerli olmamıştır. Ancak sağ/sol akciğer total volümü ve FVC arasındaki ilişki devam ederken, sağ/sol DDV, LD index ve PD15 ile FVC arasında başlangıçta olmayan bir korelasyon saptamıştır. Hasta sayısının az olması başlangıçta saptadığımız ilişkiyi 12.ayda benzer şekilde gösterememiş olmamızı açıklayabilir. Ayrıca çalışmada kullandığımız kantitatif parametrelerin SFT ile ilişkisini başlangıç ve hasta takibinde araştırılan bir başka çalışma olmadığından literatürde sonuçlarımızı destekleyen veya reddeden bir başka çalışma bulunamamıştır.

Çalışmamızda dikkat çekici bir önemli konu, hastaların SFT'ye kooperasyonunda yaşanan sorun nedeniyle hastaların bir kısmının sonuçlarının beklenenden düşük olduğu veya takip SFT sonuçlarının başlangıçla uyumsuz olmasıdır. Daha önceki sonuçlarımızda gösterdiğimiz gibi kantitatif BT parametreleri hastanın herhangi bir teste koöper olmasını gerektirmemekle beraber ölçümleri yapan araştırmacılar arasında ve aynı araştırmacı için zaman içerisindeki değişkenliği çok düşük ve tekrarlanabilirliği oldukça yüksektir²⁴. Solunum fonksiyon testlerinin sonuçlarını değerlendirirken sıklıkla karşılaşılan bir durum olan hastanın teste koöper olamamasından kaynaklanabilecek kişisel hatalar kantitatif parametrelerin kullanılması ile görülmektedir. Böylece hasta takibinde kullanılacak daha objektif parametrelerden bahsetmek doğrudur.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı dahil edilen hasta sayısının az olmasıdır. SSk'nin nadir bir hastalık

olması ve İAH olan SSK hastalarının tümünde YÇBT görüntülemeleri 12. ayda çekilmemiş olması analiz edilebilen hasta sayısını kısıtlamıştır. Bununla birlikte, sonuçlarımız SSK hastalarında İAH'nın kantitatif parametrelerle takip edilmesine ilişkin ilk çalışmalardan biri olması açısından önemlidir.

Sonuç olarak, akciğer YÇBT görüntülerinden elde edilen yeni kantitatif parametreler geleneksel olarak hastalık takibinde kullanılan FVC ile iyi bir ilişki göstermiştir. Sonuçlarımız, yeni parametrelerin hastaya daha az bağımlı olması sayesinde, kooperasyon ve testi yetersiz yapmaktan kaynaklanabilecek hatalı değerlendirmeleri ortadan kaldırmaya yardımcı olabilir ve daha objektif takip parametrelerinin geliştirilmesini desteklemektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik kurulu
Onay Tarihi: 24.02.2022
Karar No: KÜ GOKAEK-2022/04.01

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: D.T.K.; Veri toplama ve işleme: Ö.Ç., F.T.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: D.T.K.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: D.T.K., A.Y., A.Ç.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışma için destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis [review]. *Lancet* 2017; 390:1685–99.
2. Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Halse AK, et al. Tracking impact of interstitial lung disease in systemic sclerosis in a complete nationwide cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 1258–1266.
3. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, et al. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol* 2019; 11: 257–273.
4. Elhai M, Meune C, Boubaya M, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1897–1905.
5. Konopka KE, Myers JL. Interstitial lung disease pathology in systemic sclerosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 Jul 17;13:1759720X211032437. doi: 10.1177/1759720X211032437. PMID: 34349846; PMCID: PMC8287363
6. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airó P, Ananieva LP, Czirják L, Guiducci S, Hachulla E, Li M, Mihai C, Riemekasten G, Sfikakis PP, Kowal-Bielecka O, Riccardi A, Distler O; EUSTAR collaborators. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis*. 2021 Feb;80(2):219–227. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217455. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32988845; PMCID: PMC7815627
7. Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE, Ashrafzadeh A, Barake R, Barsotti S, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e71–83.
8. Daimon T, Johkoh T, Honda O, et al. Nonspecific interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease: analysis of CT features to distinguish the various types. *Intern Med* 2009; 48: 753–761.
9. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, Noma S, Akira M, Fujimoto K, Bankier AA, Lee KS, Müller NL, Song JW, Park JS, Lynch DA, Hansell DM, Remy-Jardin M, Franquet T, Sugiyama Y (2013) Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology* 266(3):936–944. <https://doi.org/10.1148/radiol.12112516>
10. Walsh SL, Calandriello L, Sverzellati N, Wells AU, Hansell DM (2016) UIP Observer Consort. Interobserver agreement for the ATS/ERS/JRS/ALAT criteria for a UIP pattern on CT. *Thorax* 71(1):45–51.
11. Bernstein EJ, Jaafar S, Assassi S, Domsic RT, Frech TM, Gordon JK, Broderick RJ, Hant FN, Hinchcliff ME, Shah AA, Shanmugam VK, Steen VD, Khanna D. Performance Characteristics of Pulmonary Function Tests for the Detection of Interstitial Lung Disease in Adults With Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Nov;72(11):1892–1896. doi: 10.1002/art.41415. Epub 2020 Sep 22. Erratum in: *Arthritis Rheumatol*. 2021 Apr;73(4):720. PMID: 32583956; PMCID: PMC7722107.
12. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A et al (2013) Classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 72(11):1747–1755. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204424>
13. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Wollheim F (1988) Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 15(2):202–205
14. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TD, Maurer B, Jordan S, Speich R, Frauenfelder T, Distler O (2015) Brief report: pulmonary function tests: high rate of false-negative results in the early detection and screening of scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 67(12):3256–3261.
15. Shin KE, Chung MJ, Jung MP, Choe BK, Lee KS (2011) Quantitative computed tomographic indexes in diffuse interstitial lung disease: correlation with physiologic tests and computed tomography visual scores. *J Comput Assist Tomogr* 35(2):266–271.
16. Kauczor HU, Heitmann K, Heussel CP, Marwede D, Uthmann T, Thelen M (2000) Automatic detection and quantification of ground-glass opacities on high-resolution CT using multiple neural networks: comparison with a density mask. *AJR Am J Roentgenol* 175(5):1329–1334.
17. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, Corte TJ, Sander CR, Ratoff J, Devaraj A, Bozovic G, Denton CP, Black CM, du Bois RM, Wells AU (2008) Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 177(11):1248–1254.
18. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TD, Maurer B, Jordan S, et al. Pulmonary function tests: high rate of false-negative results in the early detection and screening of scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:3256–61
19. Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE, Ashrafzadeh A, Barake R, Barsotti S, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e71–83
20. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung

Sistemik Skleroz İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı

- disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 1670–1678.
21. Wu W, Jordan S, Graf N, et al. Progressive skin fibrosis is associated with a decline in lung function and worse survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis in the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) cohort. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 648–656.
 22. Distler O, Assassi S, Cottin V, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2020; 55: 1902026.
 23. Khanna D, Mittoo S, Aggarwal R, et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung diseases (CTD-ILD) – report from OMERACT CTD-ILD Working Group. *J Rheumatol* 2015; 42: 2168–2171.
 24. Temiz Karadag D, Cakir O, Komac A, Yazici A, Cefle A. Software-based quantitative analysis of lung parenchyma in patients with systemic sclerosis may provide new generation data for pulmonary fibrosis. *Int J Clin Pract*. 2021 Apr;75(4):e13931. doi: 10.1111/ijcp.13931. Epub 2020 Dec 20. PMID: 33301623.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Bilgisayarlı Tomografi Eşliğinde Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsilerinde Pnömotoraks Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Erdi TANGOBAY¹, Erdem BİRĞİ¹, Önder ERASLAN², Onur ERGUN¹,
Hasanali DURMAZ¹, Azad HEKİMOĞLU¹, Tuğba TAŞKIN TÜRKMENOĞLU³,
Baki HEKİMOĞLU¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara.

² Lokman Hekim Üniversitesi Ankara Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara.

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara.

ÖZET

Bu çalışmada, perkütan transtorasik akciğer biyopsi (PTAB) işlemi yapılan hastalarda pnömotoraks oranlarımızı ve pnömotoraks ile ilişkili risk faktörlerinin değerlendirilmesini amaçladık. Kliniğimizde yapılan 754 PTAB işlemine ait radyolojik görüntüler, raporları ve patoloji sonuçları retrospektif olarak incelendi. Pnömotoraks ve pulmoner hemoraji (PH) insidansı ve PH tipleri belirlendi. Biyopsi ilişkili pnömotoraks 143 hastada (%42,56) saptandı. Bu hastaların 130'unda (%90,91) ek tedavi gerekmezken, 13'ünde (%9,09) kateter drenajı uygulandı. Hastaların 153'ünde (%45,54) PH olup 124 hastada (%36,91) tip 1 (trakt hemorajisi), 29 hastada (%8,63) tip 2 (perilezyon hemorajisi) hemoraji mevcuttu. Amfizem varlığı, plevra-lezyon mesafesinin artması, plevra-cilt mesafesinin azalması, işlem sırasında iğne ile fissür geçilmesi, lezyonun perifissürel yerleşimli olması pnömotoraks riskini artıran faktörler olarak bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,007$, $p=0,017$, $p=0,034$). PH varlığı ve tipi ile pnömotoraks sıklığı arasında ilişki saptanmadı. Ancak trakt hemorajisinin, pnömotoraks gelişen hastalarda göğüs tüpü yerleştirilmesi için koruyucu faktör olduğu görüldü. PTAB akciğer kitlelerinin tanısında kabul edilebilir komplikasyon oranlarıyla güvenli ve etkili bir yöntemdir. PTAB'ye sekonder gelişen trakt hemorajisi, total pnömotoraks oranını azaltmaya da, kateterizasyon ihtiyacını minimize etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer. Biyopsi. İnce-İğne aspirasyon. Pnömotoraks.

Evaluation of Pneumothorax Risk Factors in Computed Tomography-Guided Transthoracic Fine Needle Aspiration Biopsies

ABSTRACT

In this study, we aimed to evaluate our pneumothorax rates and risk factors associated with pneumothorax in patients who underwent percutaneous transthoracic lung biopsy (PTAB). Radiological images, reports, and pathology results of 754 PTAB procedures performed in our clinic were reviewed retrospectively. The incidence of pneumothorax and pulmonary hemorrhage (PH) and PH types were determined. Biopsy-associated pneumothorax was detected in 143 patients (42.56%). Additional treatment was not required in 130 (90.91%) of these patients, while catheter drainage was performed in 13 (9.09%) patients. PH occurred in 153 (45.54%) patients, 124 (36.91%) had type 1 (tract hemorrhage) and 29 (8.63%) had type 2 (perilesional hemorrhage) hemorrhage. The presence of emphysema, increased pleural lesion distance, decreased pleural skin distance, passing through fissure with a needle during the procedure, and perifissural localization of the lesion were found to increase the risk of pneumothorax ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.007$, $p=0.017$, $p=0.034$, respectively). The presence and type of PH did not affect the frequency of pneumothorax. However, tract hemorrhage was a protective factor for chest tube insertion in patients who developed pneumothorax. PTAB is a safe and effective method with acceptable complication rates in the diagnosis of lung masses. Although tract hemorrhage secondary to PTAB does not reduce the overall pneumothorax rate, it minimizes chest tube insertion.

Key Words: Lung. Biopsy. Fine-Needle Aspiration. Pneumothorax.

Geliş Tarihi: 16.Şubat.2022

Kabul Tarihi: 29.Nisan.2022

Dr. Erdi TANGOBAY
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma
Hastanesi,
Radyoloji Kliniği,
Ankara.
Tel: 546 563 49 59
E-posta: erditangobay@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Erdi TANGOBAY: 0000-0003-1820-6413
Erdem BİRĞİ: 0000-0001-7808-7300
Önder ERASLAN: 0000-0001-8904-1412
Onur ERGUN: 0000-0002-0495-0500
Hasanali DURMAZ: 0000-0003-3230-9240
Azad HEKİMOĞLU: 0000-0001-7853-019X
Tuğba TAŞKIN TÜRKMENOĞLU: 0000-0001-6314-2928
Baki HEKİMOĞLU: 0000-0002-1824-5853

Günümüzde Bilgisayarlı Tomografi (BT) kullanımının yaygınlaşması ile birlikte, semptomatik veya insidental pulmoner nodül ve kitlelerin saptanması kolaylaşmakta, tanı konma oranları giderek artmaktadır. Toplumda pulmoner nodül prevalansı, akciğer kanseri açısından yüksek riskli hastalarda yapılan tarama çalışmalarında %17 ile %53 arasında, genel popülasyonda insidental bulgu olarak saptanma oranı ise %2 ile %24 arasında değişmektedir¹. BT ve diğer görüntüleme yöntemleri ile yapılan takiplerle benign nodüllerde gereksiz invaziv prosedürlerin önüne geçilmeye çalışılsa da malignite riski yüksek akciğer nodüllerinde doku tanısı hala birincil tanı yöntemidir.

Akciğer nodüllerinde doku tanısı elde etme teknikleri lezyona ulaşım yöntemine göre perkütan biyopsi, bronkoskopik biyopsi ve açık cerrahi yöntemler şeklinde sınıflandırılabilir². Minimal invaziv olması, yüksek tanı oranları ve düşük maliyeti ile günümüzde BT eşliğinde perkütan transtorasik akciğer biyopsi (PTAB) işlemi akciğer kitlelerinin patolojik tanısında sıklıkla tercih edilen yöntemdir².

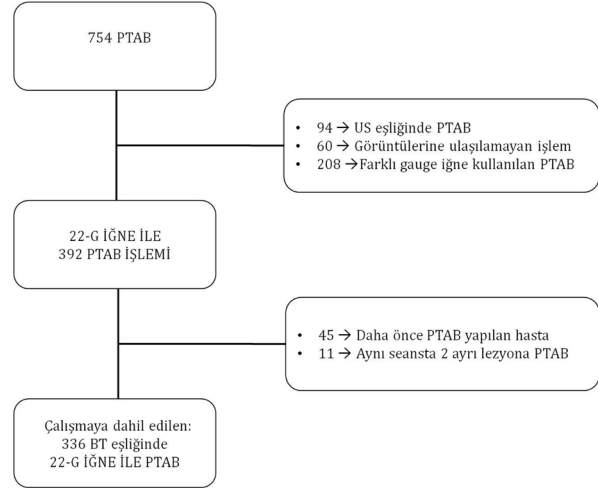
BT eşliğinde PTAB, doku tanısı için güvenli ve etkili bir yöntem olmakla birlikte pnömotoraks ve pulmoner hemoraji (PH) işlemin bilinen en sık komplikasyonlarıdır. Literatürde pnömotoraks risk faktörleri arasında, kullanılan iğne çapı, amfizem varlığı, lezyon derinliği, lezyon boyutu, plevral geçiş sayısı, iğne aksesinde fissür olması gibi faktörler bulunmaktadır³.

Bu çalışmada, BT eşliğinde 22-G (Gauge) iğne kullanılarak gerçekleştirilen PTAB işlemlerimizi retrospektif olarak tarayarak, pnömotoraks oranlarımızı ve pnömotoraks ile ilişkili risk faktörlerinin değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hastalar

Ocak 2017-Kasım 2020 tarihleri arasında kliniğimizde yapılan 754 PTAB işlemine ait radyolojik görüntüler, işlem raporları ve patoloji sonuçları retrospektif olarak tarandı. Ultrason eşliğinde yapılan 94 biyopsi işlemi, radyolojik görüntüleme ulaşılamayan 60 biyopsi işlemi ve 22-G iğneden farklı iğne çapları kullanılan 208 biyopsi işlemi çalışma dışı bırakıldı. 22-G iğne kullanılarak BT eşliğinde PTAB yapılan 392 işlem, farklı tarihlerde birden fazla biyopsi yapılan hastaların yalnızca ilk biyopsi işlemi çalışmaya dahil edildi. Bunların arasında 45'i daha önce PTAB yapıldığından ve 11'i ise aynı seansta iki farklı lezyona biyopsi uygulandığından çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya; yalnızca 22-G iğne kullanılarak BT eşliğinde PTAB uygulanan toplam 336 hasta dahil edildi (Şekil 1).



Şekil 1:

Çalışma dışı bırakılan ve çalışmaya dahil edilen hastalara ait akış şeması.

İşlem öncesi hastalara biyopsinin neden ve nasıl yapılacağı ile işleme ait olası komplikasyonlar hakkında sözel bilgi verildikten sonra yazılı onamları alındı. Çalışma için kurumumuzdan etik kurul onayı (Tarih:19.04.2021, No:109/28) alındı ve çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapıldı.

Biyopsi işlemi

Tüm biyopsiler Girişimsel Radyoloji alanında en az 5 yıl deneyime sahip olan üç uzman tarafından yapıldı. Tüm hastaların işlem öncesi genel durumu, vital bulguları ve kanama parametreleri değerlendirilerek INR değerinin 1,5'in altında ve trombosit sayısının 50.000/mm³ üzerinde olmasına dikkat edildi. Antiagregan ve/veya antikoagülan ilaç kullanan hastalarda, ilacın başlandığı klinik ile görüşüldükten sonra kanama riski nedeniyle kullanılan ilaçlar yeterli sürelerde kesildi veya yeniden düzenlendi.

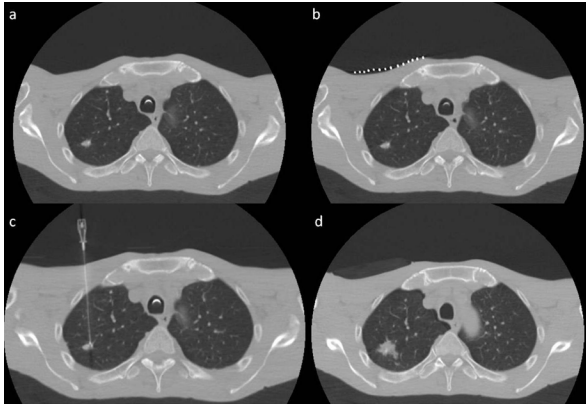
Biyopsi sırasında kullanılacak iğne seçiminde; lezyon yerleşimi, boyutu, klinisyenin beklentisi ve uygulayıcı tercihi göz önüne alınarak uygun akses olmayan, küçük boyutlu, büyük vasküler yapılar ve kalp komşuluğunda yerleşen veya yoğun nekroz içeren kitlelere öncelikle 22 G iğne ile aspirasyon biyopsisi uygulandı.

Biyopsi işlemlerinin tamamı 16 dedektörlü Toshiba marka Alexion model tomografi cihazında 3 mm kalınlıkta kesitler kullanılarak, düşük doz kontrastsız görüntüler eşliğinde yapıldı.

Hastalar daha önceki toraks BT görüntüleri üzerinden yapılan planlamaya göre supine, prone veya lateral dekübit pozisyonlarda biyopsi masasına yatırıldıktan sonra elde olunan aksiyal kesitlerde giriş için en uygun olan düzey belirlendi. Ardından belirlenen aksiyal kesit düzeyine yerleştirilen metalik belirteçler yardımıyla iğne giriş lokalizasyonu işaretlendi.

Perkütan Biyopsi ve Pnömotoraks

Belirlenen akseste kemik yapılar ile büyük vasküler yapıların olmamasına, mümkün en kısa mesafe kat edilmesine, geçilen akciğer parankiminde bül ve fissür olmamasına özen gösterildi. Cilt giriş yerinden plevraya ve lezyona olan mesafeler ölçülerek iğne boyutu ve giriş mesafeleri planlandı. İşlem planlamasını takiben lokal anestezi altında, 22-G iğne lezyona ilerletilerek kontrol görüntü alındı. İğne ucu lezyon içinde uygun pozisyonda ise biyopsi işlemi yapılarak iğne aynı doğrultuda geri çekildi (Şekil 2). İşlem sonrası pnömotoraks başta olmak üzere komplikasyonların değerlendirilmesi için kontrol görüntü alındı. Hastaların tamamında işlemden en az 2 saat sonra iki yönlü akciğer grafisi görüldü.



Şekil 2:

Biyopsi işlem basamakları: a) Biyopsi öncesi planlama görüntüsünde sağ akciğer üst lob yerleşimli nodül lokalize ediliyor. b) Lezyona ulaşımın uygun olduğu aksiyel kesit metalik belirteçler ile işaretlenerek iğne giriş lokalizasyonu belirleniyor. c) Biyopsi iğnesinin uygun pozisyonda olduğu kontrol ediliyor. d) İşlem sonrası kontrol görüntü ile olası komplikasyonlar değerlendiriliyor. Bu hastada minimal pnömotoraks ve tip 2 hemoraji olduğu görülmekte.

Risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Hastaların yaş, cinsiyet, yatış pozisyonu (supine, prone, lateral dekübit), işlem sırasında fissür geçilip geçilmediği (trans-fissürel akses) ve patolojik tanıları kaydedildi. Akciğer loblarına göre lezyon yerleşimleri sağ akciğer üst lob, orta lob, alt lob, sol akciğer üst lob ve alt lob olarak sınıflandırıldı. Ayrıca fissür ile temas halinde olan lezyonlar perifissürel lezyonlar olarak kaydedildi.

Lezyon boyutu olarak kitlenin aksiyel kesitlerde ölçülebilen en uzun aksı kabul edildi. Lezyonlar boyutlarına göre 0,1-2 cm olanlar, 2,1-4 cm olanlar, >4 cm olanlar şeklinde olmak üzere üç grupta sınıflandırıldı.

İşlem için belirlenen iğne trasesinde plevra giriş yerinden lezyona en kısa mesafe ölçülerek plevra-

lezyon mesafesi (PLM) belirlendi. PLM değeri 0-2 cm olanlar; 2,1-4 cm olanlar, >4 cm olanlar şeklinde gruplandırıldı. Ayrıca plevra giriş yerinden cilde olan mesafe ölçülerek plevra-cilt mesafesi (PCM) belirlendi.

Son 3 ay içerisinde toraks BT çekilmiş olan hastalarda amfizem derecesi Goddard skoru ile belirlendi. Goddard skoru hesaplanırken akciğer parankimi üst zon, orta zon ve alt zon olmak üzere 3 zona ayrıldı. Üst zonda arkus aorta üst kesimine uyan kesit, orta zonda trakea bifurkasyonunun 1 cm inferiorundaki kesit, alt zonda ise diafragmanın 2 cm superiorundaki kesitler değerlendirildi. Belirlenen kesitlerde her iki akciğer için amfizematöz alanlar saptanmadıysa 0 puan, ≤%25 ise 1 puan, ≤%50 ise 2 puan, ≤%75 ise 3 puan, >75% ise 4 puan verildi. Toplam 3 kesitte her iki akciğer için toplam 6 alan skorlanmış olup toplam skor 0 ile 24 arasında değerlendirildi. Daha önceki vaka serilerinde sigara içmeyenlerin % 95'inde, %5'ten az amfizematöz alanlar saptandığından, 0 ve 1 skorlar amfizematöz olmayan grupta incelendi. Goddard skoru ≥2 olan hastalar amfizematöz olarak değerlendirildi⁴.

Tüm işlemlerde, işlem sonrası alınan görüntüler ile pnömotoraks varlığı, tedavi planı ve pnömotoraks oluşum zamanı verileri kaydedildi. Pnömotoraks, ilk iğne girişinde alınan kontrol görüntüde tespit edildiysen giriş pnömotoraksı, devam eden basamaklarda tespit edildiysen çıkış pnömotoraksı olarak kabul edildi.

Ayrıca kontrol görüntülerde işleme bağlı PH değerlendirildi. İşlem sonrası saptanan buzlu cam dansitesinde alanlar PH olarak kabul edildi. İğne trasesinde saptanan hemoraji tip-1 (trakt hemorajisi), lezyon çevresinde saptanan hemoraji tip-2 olarak sınıflandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalara ilişkin retrospektif olarak taradığımız veriler bilgisayar destekli SPSS 25.0 paket programında, sayı, yüzdelik, ortalama, Pearson ki-kare testi, Mann Withney U ve bağımsız gruplarda t testi kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza 246'sı erkek (%73,22) ve 90'ı kadın (%26,78) olmak üzere toplam 336 hastada BT eşliğinde gerçekleştirilen PTAB işlemi dahil edildi. Hastalara ait bazı tanımlayıcı özellikler Tablo 1'de özetlendi.

Biyopsi ilişkili pnömotoraks 143 hastada (%42,56) saptanmış olup 130 hastada (%90,91) ek tedavi gerekmezken, 13 hastada (%9,09) kateter drenajı uygulandı. Pnömotoraks, 27 hastada (%18,88) ilk iğne girişinden hemen sonraki kontrol görüntüde tespit edilmiş olup 116 hastada (%81,12) ise devam eden basamaklarda veya işlem sonrası ortaya çıktı.

Tablo I. Biyopsi işlemlerine ait bazı tanımlayıcı özellikler.

| Özellikler | n | % | p |
|-------------------------------|----------------------------------|-------|--------|
| Yaş (Ort.±SS) | 63,39±11,23 (Min=29, Max= 89) | | |
| Cinsiyet* | | | 0,002 |
| Kadın | 90 | 26,78 | |
| Erkek | 246 | 73,22 | |
| Lezyon Tarafı | | | |
| Sağ | 198 | 58,93 | |
| Sol | 138 | 41,07 | |
| Lob Grup | | | |
| Sol AC üst lob | 88 | 26,19 | |
| Sol AC alt lob | 50 | 14,88 | |
| Sağ AC alt lob | 68 | 20,24 | |
| Sağ AC orta lob | 20 | 5,95 | |
| Sağ AC üst lob | 110 | 32,74 | |
| Pozisyon | | | |
| Lateral dekübit | 34 | 10,12 | |
| Supine | 109 | 32,44 | |
| Prone | 193 | 57,44 | |
| Perifissürel yerleşim* | | | 0,034 |
| Var | 73 | 21,73 | |
| Yok | 263 | 78,27 | |
| Trans-fissürel akses* | | | 0,017 |
| Var | 37 | 11,01 | |
| Yok | 299 | 88,99 | |
| Goddard (n=306)* | | | <0,001 |
| Non-amfizematöz | 196 | 64,05 | |
| Amfizematöz | 110 | 35,95 | |
| Patoloji | | | |
| Benign | 88 | 26,19 | |
| Malign | 214 | 63,69 | |
| Non-diagnostik | 34 | 10,12 | |
| Hemoraji | | | |
| Var | 153 | 45,54 | |
| Tip 1(trakt hemorajisi) | 124 | 36,91 | |
| Tip 2 | 29 | 8,63 | |
| Yok | 183 | 54,46 | |
| Pnömotoraks | | | |
| Var | 143 | 42,56 | |
| Yok | 193 | 57,44 | |
| Tedavi (n=143) | | | |
| Kateterizasyon | 13 | 9,09 | |
| Takip | 130 | 91,01 | |

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan değerler *simgesi ile işaretlenmiştir.

AC: Akciğer, Ort: ortalama, Ss: standart sapma

Çalışmaya dahil edilen olgularda ortalama lezyon boyutu 32,42 mm (±20,78 mm, aralık: 7-126 mm), ortalama PLM 21,04 mm (±18,03 mm, aralık: 0-83 mm), ortalama PCM 40,73 mm (±12,78 mm, aralık: 7-87 mm) olarak hesaplandı. Hastalara ait bazı prosedürel özellikler Tablo II'de özetlendi.

Tablo II. İşlemlere ait bazı prosedürel veriler.

| Özellik | Pnömotoraks | | Test/ p değeri |
|---------------------------------|-------------|-------------|----------------|
| | Var | Yok | |
| Plevra lezyon mesafesi (Ort±SS) | 25,23±18,98 | 17,94±16,69 | p<0,001* |
| Plevra cilt mesafesi (Ort±SS) | 38,68±11,81 | 42,26±13,28 | p=0,007* |
| Lezyon Boyutu (Ort±SS) | 29,39±17,25 | 34,66±22,84 | p=0,107 |

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan değerler *simgesi ile işaretlenmiştir.

Ort: ortalama, ss: standart sapma

Pnömotoraks varlığı ile lezyon boyutu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; pnömotoraks olanlar ve olmayanlar arasında lezyon boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,107, Mann Whitney U Testi).

Pnömotoraks varlığı ile PLM arasındaki ilişki incelendiğinde; pnömotoraks olanlarda PLM ortalama 25,23 mm (± 18,98 mm), medyan 21 mm (min-max 0-83 mm) olarak saptanırken pnömotoraks olmayanlarda PLM ortalama 17,94 mm (± 16,69 mm), medyan 15 mm (aralık: 0-66 mm) olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001, Mann Whitney U Testi).

Pnömotoraks varlığı ile PCM arasındaki ilişki incelendiğinde; pnömotoraks olanlarda PCM ortalama 38,68 mm (±11,81 mm), medyan 38 mm (aralık: 13-87 mm) olarak saptanırken; pnömotoraks olmayanlarda ortalama 42,26 mm (±13,28 mm), medyan 42 mm (aralık: 7-87 mm) olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,007, t testi).

Çalışmaya dahil edilen 336 biyopsi işleminden 37 tanesinde trans-fissürel akses kullanılmış olup bu hastaların 23'ünde (%62,16) pnömotoraks saptandı. Trans-fissürel akses kullanılmayan 299 hastadan 120'sinde (%40,13) pnömotoraks görüldü. Pnömotoraks varlığı ile trans-fissürel akses arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı saptandı (p=0,017, Yates Continuity Correction).

Hasta yaşı, biyopsi pozisyonu, lezyonun yerleştiği akciğer ve lob ile pnömotoraks gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Erkek hastaların %47,56'sında (n=117) ve kadın hastaların %28,89'unda (n=26) pnömotoraks görüldü. Cinsiyet ile pnömotoraks varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,002, Pearson ki-kare).

Lezyonlar perifissürel yerleşimli olanlar ve olmayanlar şeklinde kategorize edildiğinde perifissürel yerleşimli 73 lezyonun 39'unda (%53,42) pnömotoraks gelişmiş olup, perifissürel olmayan 263 lezyonun 104'ünde (%39,54) pnömotoraks gelişti. İki

Perkütan Biyopsi ve Pnömotoraks

grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,034$, Pearson ki-kare).

Son 3 ay içinde toraks BT'si bulunmayan 30 hastanın Goddard skoru hesaplanmadı. Goddard skoru 196 hastada <2 (non-amfizematöz), 110 hastada ≥ 2 (amfizematöz) idi. Non-amfizematöz grupta pnömotoraks oranı %36,22 ($n=71$), amfizematöz grupta ise %55,45 ($n=61$) hesaplanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$, Pearson ki-kare).

En sık saptanan komplikasyon PH olup 124 hastada (%36,91) tip 1 (trakt hemorajisi), 29 hastada (%8,63) tip 2 (perilezyon hemorajisi) olmak üzere toplam 153 hastada (%45,54) mevcuttu. Hemoraji gelişen ve gelişmeyen hastalarda pnömotoraks açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Pnömotoraks olan 143 hasta değerlendirildiğinde, 49 hastada trakt hemorajisi saptanmış olup, 94 hastada trakt hemorajisi saptanmadı. Trakt hemorajisi saptanan 49 hastanın 48'i (%97,96) ek girişim gerektirmezken, yalnızca 1'inde (%2,04) kateter drenaj ihtiyacı mevcuttu. Trakt hemorajisi saptanmayan 94 hastanın 82'si (%87,23) ek girişim gerektirmezken, 12'sinde (%12,77) kateter drenaj ihtiyacı mevcuttu. Trakt hemorajisi olan ve olmayan hastalarda pnömotoraks oranlarında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak pnömotoraks gelişen hastalarda trakt hemorajisinin kateter ile drenaj gerektiren pnömotoraks oranını belirgin azalttığı görüldü ($p=0,035$).

Çalışmamıza dahil edilen 336 biyopsi işleminin 302'si tanısal sitoloji, 34'ü ise tanısal olmayan sitoloji olarak raporlandı. Tanısal sonuç elde etme oranı %89,88 hesaplandı. Tanısal sitoloji elde olunan 302 hastanın 88'i (%29,14) benign sitoloji lehine, 214'ü (%70,86) ise malign sitoloji lehine idi.

Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda özellikle pnömotoraks oranlarımızı, bu komplikasyonu etkileyen faktörleri ortaya koymayı amaçladık. Bunun yanı sıra pnömotoraks geliştiğinde ek tedavi ihtiyacı gereken olguları analiz ederek ilişkili faktörleri tartıştık. PTAB ilişkili pnömotoraks (%42,56) ve kateter ile drenaj gereken pnömotoraks oranlarımızın (%9,09) güncel literatür ile uyumlu olduğunu gördük^{1,5}.

PTAB sonrası pnömotoraks ve PH nadir görülmemekle birlikte her iki komplikasyon çoğu hastada kısa süreli takipler dışında ek girişim gerektirmemektedir. Literatürde bazı çalışmalarda trakt hemorajisinin toplam pnömotoraks üzerine etkisi konusunda farklı görüşler mevcut olmakla birlikte kateterizasyon ihtiyacını azalttığı öngörülmektedir⁶⁻⁸. Bizim çalışmamızda trakt hemorajisinin toplam pnömotoraks oranını azaltmamasına rağmen kateter ihtiyacı gelişen pnömotoraks oranını belirgin azalttığı

saptandı. Çalışmamızda pnömotoraks saptanan 143 hastada, trakt hemorajisi gelişen 49 hastanın yalnızca 1'inde (%2,04) kateter ile drenaj ihtiyacı gelişirken, trakt hemorajisi olmayan 94 hastanın 12'sinde (%12,77) kateterizasyon ihtiyacının doğduğu görüldü. Literatürde PH'nin, alveol boşluğunu doldurup hava pasajını engelleyerek veya plevral yüzeylerdeki kanın visseral ve parietal plevrayı yapıştırarak pnömotoraks ve kateterizasyon ihtiyacını azalttığını belirten görüşler mevcuttur⁷. Klinik tecrübemize göre, işlem sırasında ortaya çıkan kanamanın aktif bir süreç olduğunu, bu nedenle alveolar hava pasajının önlenmesi ve plevral yüzeylerde adezyon olmasının kanama miktarı ve süresiyle ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Bu nedenle PH erken dönemde hava pasajını tamamen engelleyecek adezyonu ve alveolar dolumu sağlayamadığından pnömotoraks oranını anlamlı düzeyde etkilemeye de pasajı kısıtlayarak kateter ile tedavi ihtiyacını azaltabilir.

Bulgularımız ile uyumlu olarak Topal ve arkadaşlarının çalışmasında trakt hemorajisinin kateter gerektiren pnömotoraks oranını azalttığı belirtilmektedir. Bununla birlikte trakt hemorajisinin toplam pnömotoraks oranını değiştirmemekle birlikte, derin yerleşimli lezyonlarda koruyucu olabileceği vurgulanmaktadır⁶. Benzer olarak Khan ve arkadaşları, biyopsi traktında uzun bir hemoraji hattının akciğer kollapsını önlemese de, 2 cm'den uzun trakt hemorajisinin pnömotoraks miktarına pozitif etkisinin olabileceğini vurgulamaktadır⁹. Flippo ve arkadaşları, hemorajiyi kalınlığına göre derecelendirerek 6 mm'den kalın trakt hemorajisinin, pnömotoraks gelişimi açısından koruyucu faktör olduğunu ve 3 cm'den derin lezyonlarda bu etkinin daha da belirgin olduğunu belirtmektedir⁸. Çalışmamızın sonuçları ışığında düşüncemiz, hemorajinin erken dönemde intraplevral aralığa hava geçişini azaltsa da, pnömotoraks oranlarını etkilemediği ancak kateterizasyon ihtiyacını azalttığı yönündedir.

Güncel literatürde PCM ile pnömotoraks ilişkisini değerlendiren yayın bulunmamaktadır. Çalışmamızda, PCM'nin pnömotoraks gelişen bireylerde, gelişmeyenlere kıyasla anlamlı düzeyde kısa olduğu saptandı. PCM azaldıkça iğnenin cilt-cilt altı doku ile stabilizasyonu azalabilir. Bunun sonucu olarak aspirasyon sırasında iğne doğrultusunda meydana gelebilecek değişimler plevral giriş yerinde hasarı artırabilir. Uzun PCM mesafesinin ise yapılan manipülasyonların lineer bir aksta olmasını sağlayarak pnömotoraks için koruyucu bir faktör olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda perifissürel yerleşimli lezyonlarda pnömotoraks oranının perifissürel yerleşimli olmayanlara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Bu farkın nedeni perifissürel lezyonlarda iğne manipülasyonu sırasında fissüre ait plevranın

iğne girişi ile geçilmesi veya travmatize edilmesi olarak düşünüldü.

Literatürdeki yaygın görüş ile uyumlu olarak çalışmamızda, PLM arttıkça pnömotoraks oranının arttığı saptandı¹⁰⁻¹². Ancak, çalışmamızda lezyon derinliğinin drenaj gerektiren pnömotoraks oranı ile ilişkili olmadığı görüldü. Buna karşın Yeow ve arkadaşları, koaksiyal teknik ile yaptıkları çalışmada, en yüksek pnömotoraks riskinin, plevradan 2 cm'den daha az derinlikte yerleşen lezyonlarda ortaya çıktığını bildirmektedir¹³. Bunun yanında Khan ve arkadaşları, pnömotoraks sıklığının 4 cm'den derin lezyonlarda arttığını, ancak kateterizasyon ihtiyacı gelişen hastaların tamamında lezyonların 0-2 cm derinlikte yerleştiğini belirtmektedir⁹.

Amfizem varlığının pnömotoraks sıklığı üzerinde etkisi birçok çalışmada tartışılmaktadır¹¹⁻¹⁵. Cox ve arkadaşları, amfizemin pnömotoraks oranlarını artırdığını belirterek kateterizasyon oranını üç kat artırdığını vurgulamaktadır¹⁴. Buna paralel olarak Heck ve arkadaşları, amfizem ve obstrüktif akciğer hastalığı varlığının, pnömotoraks oluşması ve drenaj ihtiyacı ile korelasyon gösterdiğini belirtmektedir¹⁵. Çalışmamızda Goddard skoru ≥ 2 olan olgularda literatür ile uyumlu olarak pnömotoraks oranı anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Ancak amfizematöz olan ve olmayan hasta gruplarında kateter ihtiyacı açısından anlamlı fark yoktu. Erkek hastalarda pnömotoraks oranları kadınlara göre belirgin yüksek saptandı. Bunun nedeni; erkek hastalarda, Goddard skorunun kadınlara kıyasla yüksek olması olarak düşünüldü.

Çalışmamızda toplam pnömotoraks sayısının %18,88'i ilk iğne girişinde, %81,12'i ise devam eden basamaklarda veya işlem sonrası ortaya çıktı. Güncel literatürde biyopsi ilişkili pnömotoraksı engellemek amacıyla çok sayıda manevra çalışılmaktadır. Otolog kan yaması, derin ekspiryumda nefes tutma, salin ile trakt kapama, hidrojel tıkaç gibi çok sayıda manevra mevcut olup manevraların büyük bölümü iğne çıkışı sırasında veya sonrasında uygulanmaktadır¹⁶. Giriş sırasında uygulanabilecek manevra ve tekniklerin mevcut tekniklerle kombine kullanımı toplam pnömotoraks oranlarında azalma sağlayabilir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle çalışma retrospektif olup tek merkez deneyimi ile yapıldı. Ayrıca biyopsi işlemleri deneyim süreleri farklı girişimsel radyologlar tarafından yapıldığı için uygulayıcılar arası yaklaşım farkı olabilmektedir. Olgularda amfizem skorlaması sadece toraks BT görünümüne göre yapılmış olup hastaların flow-spirometri ile korelasyonları mevcut değildir. Ayrıca işlemlerin tamamında yalnızca 22-G iğne kullanılmış olup, verilerin literatür ile karşılaştırılmasında iğne çapının olası etkisi değerlendirilemedi.

Sonuç olarak, PTAB akciğer kitlelerinin tanısında kabul edilebilir komplikasyon oranlarıyla güvenli ve etkili bir yöntemdir. Bulgularımıza göre, derin lezyon

yerleşimi, kısa PCM, iğne ile fissür geçilmesi ve Goddard skorunun ≥ 2 olması pnömotoraks riskini artıran başlıca faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Buna karşın PTAB'ye sekonder gelişen trakt hemorajisi pnömotoraks şiddetini azaltarak kateterizasyon ihtiyacını minimize etmektedir. Bu nedenle trakt hemorajisinin bir komplikasyondan çok istenen bir durum olarak değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 19.04.2021

Karar No: 109/28

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: E.T., E.B.; Veri toplama ve işleme: E.T., E.B., Ö.E., A.H.; Analiz ve verilerin yorumlanması: O.E., H.D., A.H., T.T., B.H.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: E.T., E.B., Ö.E.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, et al. British Thoracic Society Pulmonary Nodule Guideline Development Group; British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015;70(2):1-54.
2. Manhire A, Charig M, Clelland C, et al. Guidelines for radiologically guided lung biopsy *Thorax* 2003;58:920-36.
3. Boskovic T, Stanic J, Pena-Karan S, et al. Pneumothorax after transthoracic needle biopsy of lung lesions under CT guidance. *J Thorac Dis*. 2014;6(1):99-107.
4. Kim YS, Kim EY, Ahn HK, et al. Prognostic significance of CT-emphysema score in patients with advanced squamous cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2016;8(8):1966-73.
5. Tai R, Dunne RM, Trotman-Dickenson B, et al. Frequency and Severity of Pulmonary Hemorrhage in Patients Undergoing Percutaneous CT-guided Transthoracic Lung Biopsy: Single-Institution Experience of 1175 Cases. *Radiology*. 2016;279(1):287-96.
6. Topal U, Berkman YM. Effect of needle tract bleeding on occurrence of pneumothorax after transthoracic needle biopsy. *Eur J Radiol* 2005;53(3):495-9.
7. Sabatino V, Russo U, D'Amuri F, et al. Pneumothorax and pulmonary hemorrhage after CT-guided lung biopsy: incidence, clinical significance and correlation. *Radiol Med* 2021;126(1):170-7.
8. De Filippo M, Saba L, Silva M, et al. CT-guided biopsy of pulmonary nodules: is pulmonary hemorrhage a complication or an advantage? *Diagn Interv Radiol* 2014;20(5):421-5.
9. Khan MF, Straub R, Moghaddam SR, et al. Variables affecting the risk of pneumothorax and intrapulmonary hemorrhage in CT-guided transthoracic biopsy. *Eur Radiol* 2008;18(7):1356-63.
10. Li Y, Du Y, Yang HF, Yu JH, Xu XX. CT-guided percutaneous core needle biopsy for small (≤ 20 mm) pulmonary lesions. *Clin Radiol* 2013;68(1):43-8.
11. Lee HY, Lee JJ. Assessment of Independent Risk Factors of Developing Pneumothorax During Percutaneous Core Needle

Perkütan Biyopsi ve Pnömotoraks

- Lung Biopsy: Focus on Lesion Depth. *Iran J Radiol* 2016;13(4):e30929.
12. Heerink WJ, de Bock GH, de Jonge GJ, Groen HJ, Vliegenthart R, Oudkerk M. Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis. *Eur Radiol* 2017;27(1):138-48.
 13. Yeow KM, See LC, Lui KW, et al. Risk factors for pneumothorax and bleeding after CT-guided percutaneous coaxial cutting needle biopsy of lung lesions. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12(11):1305-12.
 14. Cox JE, Chiles C, McManus CM, Aquino SL, Choplin RH. Transthoracic needle aspiration biopsy: variables that affect risk of pneumothorax. *Radiology*. 1999;212(1):165-8.
 15. Heck SL, Blom P, Berstad A. Accuracy and complications in computed tomography fluoroscopy-guided needle biopsies of lung masses. *Eur Radiol*. 2006;16(6):1387-92.
 16. Huo YR, Chan MV, Habib AR, Lui I, Ridley L. Post-Biopsy Manoeuvres to Reduce Pneumothorax Incidence in CT-Guided Transthoracic Lung Biopsies: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019;42(8):1062-72.

OLGU BİLDİRİMİ

Hiperkalseminin Nadir Bir Nedeni: Akut Adrenal Yetmezlik*

Nida UYAR¹, Burcu DİKEÇ GÖKÇE², Mehmet Ali EREN¹, Tevfik SABUNCU¹

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Şanlıurfa.

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa.

ÖZET

Adrenal yetmezlik milyonda 35-60 arasında görülebilen nadir bir hastalıktır. Akut adrenal yetmezlik veya adrenal kriz hayatı tehdit eden ve acil müdahale gerektiren bir durumdur. Akut adrenal yetmezlik sırasında çeşitli elektrolit bozukluklar görülebilirse de hiperkalsemi nadiren oluşmaktadır. Bu yazıda bilinç bulanıklığı nedeni ile başvurup hiperpigmentasyon, hipotansiyon ve hipoglisemi saptanarak adrenal yetmezlik ve adrenal yetmezlik ile ilişkili ciddi hiperkalsemi tanısı konulan bir vakayı sunduk.

Anahtar Kelimeler: Adrenal kriz. Hiperkalsemi. Hiperpigmentasyon.

A Rare Cause of Hypercalcemia: Acute Adrenal Failure

ABSTRACT

Adrenal insufficiency is a rare disease that can be seen 35-60 per million. Acute adrenal insufficiency or adrenal crisis is a life threatening situation that requires urgent intervention. Although acute adrenal insufficiency is accompanied by various electrolyte disturbances, hypercalcemia rarely occurs. In this article, we present a case admitted to the hospital with confusion that was diagnosed with adrenal insufficiency after the detection of hyperpigmentation, hypotension and hypoglycemia. and severe hypercalcemia associated with adrenal insufficiency.

Key Words: Adrenal crisis. Hypercalcemia. Hyperpigmentation.

Adrenal yetmezlik oldukça nadir görülür ve %70-90'ı otoimmün kökenlidir¹. Adrenal korteks hasarlandığında primer adrenal yetmezlik, hipotalamo-hipofizer sistemin hasarlanmasına bağlı olarak görüldüğünde ise sekonder/tersiyer adrenal yetmezlikten söz edilir¹. Primer adrenal yetmezlik kadınlarda ve 30-50 yaşları arasında daha sıktır². Her iki tabloda da başlangıçta kan kortizol düzeylerinde azalmalar olmaktadır. Adrenal yetmezlik teşhisi,

düşük bazal ve/veya uyarılmış serum kortizolü düzeylerini göstermek suretiyle yapılır^{1,2}. Akut adrenal yetmezlik (AAY) veya adrenal kriz hayatı tehdit eden ve acil müdahale gerektiren bir durumdur². Adrenal yetmezlik tanısı konulması güçtür, fakat tanı konulduğunda tedavi sonrası sonuçlar yüz güldürücüdür.

Hiperkalsemi tanımı; plazma kalsiyum düzeyinin, laboratuvarın belirttiği referans aralığın üst sınırını aşması olarak tanımlanır. Hiperkalsemi hayatı tehdit edebilen ciddi bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hiperkalseminin birçok nedeni mevcuttur. Hiperkalsemi saptanan hastalarda hiperparatiroidi, malign hastalıklar, vitamin D intoksikasyonu, granümatöz hastalıklar, Hodgkin Lenfoma gibi ayırıcı tanıları akılda tutulmalı; tiyazid ve lityum gibi ilaç kullanımları dikkatli sorgulanmalıdır³. Hiperkalsemi nadiren akut adrenal yetmezlik esnasında görülür ve kortizol uygulaması birkaç gün içinde hiperkalsemiyi düzeltir⁴. Biz de bu yazıda akut adrenal kriz ve hiperkalsemi nedeniyle yatırılan ve uygun tedavi ile hiperkalsemi tamamen düzelen bir vakayı sunduk.

Geliş Tarihi: 21.Aralık.2021

Kabul Tarihi: 08.Şubat.2022

* 42. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresinde (19-23 Mayıs 2021, Çevrimiçi) Poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Dr. Nida UYAR
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,
Şanlıurfa.
Tel: 0537 394 06 86
E-posta: dnida3327@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgisi:

Nida UYAR: 0000-0002-5904-8178

Burcu DİKEÇ: 0000-0001-5282-3381

Mehmet Ali EREN: 0000-0002-3588-2256

Tevfik SABUNCU: 0000-0001-6504-5355

Olgu

27 yaşında kadın hasta bilinç bulanıklığı nedeniyle acil servise getirildi. Mental retardasyonu olduğu öğrenilen hastanın yakınlarından son 2 aydır halsizlik, yorgunluk, oral alım bozukluğu ve son 2 gündür giderek artan bilinç bulanıklığının olduğu öğrenildi. Ayrıca son zamanlarda ten renginin koyulaştığı belirtildi. Genel durumu orta ve uykuya meyilli olan hastanın fizik muayenesinde ateşi 36 °C, kan basıncı 80/40 mmHg, nabızı 110/ dk ve filiform saptandı. Ayrıca cilt ve ağız mukozası hiperpigmente, cildi soğuk ve terli, turgor ve tonusu azalmıştı. Diğer sistemlerin muayenesi normal olarak değerlendirildi.

Hastanın kan tetkiklerinde; hemoglobin değeri 11 g/dL (normal: 12-18 g/dL), beyaz küre sayısı 9900/mm³ (normal: 3700-10300/mm³), trombosit sayısı 199000/mm³ (142000-424000), glukoz değeri 67 mg/dL, (normal:70-10 mg/dL), üre değeri 113 mg/dL (19-50 mg/dL), kreatinin değeri 4,3 mg/dL (normal:0.2-1.11 mg/dL), sodyum değeri 129 mEq/L (normal 135-145 mEq/L), potasyum değeri 5,6 mEq/L (normal:3,5-5,5 mEq/L), fosfor değeri 5,7 (normal: 2,3-4,7 mEq/L), kalsiyum değeri 14 mg/dl (normal: 8,4-10,2 mg/dl), ALT değeri 20 U/L (normal:0-55 U/L) olarak tespit edildi. Hastaya intravenöz olarak %0,9 serum fizyolojik ve %5 dextroz infüzyonu verildi. Yoğun bakım ünitesine yatırılan hastanın yapılan kan testlerinde kortizol değeri <0,5 µg/dL (5-20 µg/dL), ACTH değeri 965 pg/mL (normal: 5-48 pg/mL), PTH değeri 12,1 pg/mL (normal: 18,5-88 pg/mL) ve 25-OH D vitamin değeri 15,3 ng/mL (30-60 ng/mL) saptandı. Tetkikleri sonucunda hastanın hipokortizolemisi ve ACTH yüksekliği tespit edildi. Hiponatremi, hiperkalemi, hipotansiyon, hipoglisemi, böbrek fonksiyon bozukluğu ve hiperpigmentasyonu da olan hastaya primer adrenal yetmezliğe bağlı AAY tanısı konuldu. Metilprednizolon 20 mg 3x1 iv. şeklinde steroid tedavisine başlandı. Ayrıca hastaya orali açılıp hipotansiyonu ve hipoglisemisi düzelene kadar 3 gün boyunca günlük olarak 1000 cc serum fizyolojik ve 1000 cc %5 dextroz verildi. Bakılan tiroid fonksiyon testi ve otoantikörleri normal, çölyak antikörleri negatif saptandı. Ailesinde tüberküloz öyküsü olmayıp tüberkülin deri testi negatif bulundu. Viral serolojisi negatifti. Günlük idrar kalsiyumu atılımı 121 mg/gün (normal: 100-250 mg/gün) olarak hesaplandı. Serum ACE düzeyleri normaldi. Maligniteye bağlı hiperkalsemiyi ve granülomatöz hastalıkları ekarte etmek için çekilen abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) ve postero-anterior ve lateral akciğer grafileri normal saptandı. Abdomen BT'sinde adrenal bezde granülom ya da hemoroji saptanmadı.

Hastanın tedavisinin 3. gününde şuur bulanıklığının, hipotansiyonunun ve hipoglisemisinin düzeldiği;

tetkiklerinde sodyum ve potasyum değerlerinin de normal seviyelere geldiği gözlemlendi. Ayrıca hastanın takiplerinde kalsiyum seviyelerinin tedrici olarak düşüp normal seviyelere geldiği görüldü. Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile hiperkalsemi açısından farklı bir etiyolojik neden bulunmayan hastanın kortizol tedavisi ile kalsiyum yüksekliğinin tamamen düzelmesi bize bu olguda hiperkalsemi nedeninin AAY olduğunu düşündürdü. Genel durumu ve laboratuvar değerleri tamamen düzelen ve mineralokortikoid ihtiyacı da olan hasta, tedavisi oral prednizolon 5mg 1x1 ve fludrokortizon 0,1 mg 1x1 şeklinde düzenlenerek taburcu edildi. Hastanın laboratuvar bulgularının seyri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Hastanın laboratuvar bulgularının seyri.

| Parametreler | Yatış sırasında | Tedavinin 1. günü | Tedavinin 2. günü | Tedavinin 4. günü |
|-------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Kalsiyum (mg/dL) | 14 | 12.5 | 10.4 | 9.9 |
| Glukoz (mg/dL) | 67 | 106 | 107 | 117 |
| Sodyum (meq/L) | 129 | 127 | 130 | 144 |
| Potasyum (meq/L) | 5.6 | 4.4 | 3.9 | 3.9 |
| Kreatinin (mg/dL) | 4.3 | 4.0 | 0.9 | 0.7 |
| Fosfor (mg/dL) | 5.7 | 5.1 | 2.2 | 2.1 |

Tartışma ve Sonuç

Adrenal yetmezlik halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık gibi spesifik olmayan semptomlarla kendini gösteren ve kadınlarda daha sık görülen bir hastalıktır². Semptomların spesifik olmamasına ilaveten bazı olgular bu semptomların dışında nadir görülen laboratuvar ve klinik bulgularla da başvurabilmektedir. Akut böbrek hasarı ve olgumuzda olduğu gibi hiperkalsemi adrenal yetmezliğe nadiren eşlik eder. İdiyopatik adrenal yetmezliği olan 108 hastadan oluşan bir seride, sadece 6 (%5,5) hastada hafif hiperkalsemi saptanmıştır⁵. Hiperkalsemi ile birlikte akut böbrek hasarı görülen durumlarda, hiperkalsemi çeşitli mekanizmalar ile akut böbrek hasarını olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenle akut böbrek hasarının ciddiyeti hiperkalseminin derecesi ile ilişkilidir^{6,7}. AAY sırasında gelişebilen hiperkalseminin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak muhtemel birkaç mekanizmadan bahsedilebilir. Adrenal yetmezlik hipovolemiye ve glomerüler filtrasyon hızında düşüğe neden olmaktadır. Glomerüler filtrasyon hızının azalması glomerüler kalsiyum filtrasyonunda azalmaya ve proksimal tübüllerden kalsiyum geri emiliminde artışa yol açarak hiperkalsemiye neden olur⁸. İkinci olarak, normal şartlarda kortizol hormonu aktif D vitamininin oluşmasından sorumlu olan 1-alfa-hidroksilaz enziminin aktivitesini baskılamaktadır. Adrenal yetmezlik ile ortaya çıkan hipokortizolemi durumunda

Hiperkalsemi ve Adrenal Yetmezlik

bu enzim aktivitesi artar ve böylece aktif D vitamini aracılı barsak kalsiyum emilimi artar⁹. Son olarak da adrenal bezden salgılanan ve kan kalsiyum düzeyinde azalmaya neden olan stanniocalcin olarak adlandırılan parakrin bir hormonun düzeyi azalmaktadır. Bu durumda iskelet sisteminden kana kalsiyum akışını hızlandırmaktadır¹⁰.

Hiperkalseminin en sık nedenleri maligniteler ve primer hiperparatiroididir. Bunların dışında granümatöz hastalıklar (tübeküloz, sarkoidoz vb.), ilaç kullanımı, tirotoksikozis, familial hipokalsiürik hiperkalsemi ve immobilizasyon diğer nedenlerdir. Olgumuzda hiperkalsemiye neden olabilecek malign patolojiler açısından çekilen tüm batin ve toraks BT’de herhangi bir patolojiye rastlanmamış ve tümör belirteçleri negatif gelmiştir. 25-OH D vitamin seviyesi ve PTH düzeyi düşük tespit edilerek primer hiperparatiroidi ve D vitamini intoksikasyonu ekarte edilmiştir. Rifampin, flukonazol, fenitoin gibi ilaçların adrenal yetmezliğe neden olduğu bilinmektedir¹¹. Bizim olgumuz adrenal yetmezliğe veya hiperkalsemiye neden olabilecek herhangi bir ilaç kullanılmıyordu. Familial hipokalsiürik hiperkalsemi açısından bakılan idrarda kalsiyum seviyesi normal düzeyde tespit edilmiş ve bu tanıdan uzaklaşmıştır. Ayrıca kan testleri ve görüntüleme yöntemleri ile granülatöz hastalıkların varlığı dışlanmıştır. Batin BT görüntülemesinde adrenal bezlerde granülom, hemoraji veya metastaz saptanmadı. Tüm bunların sonucunda olgumuzda hiperkalsemi yapacak herhangi bir patoloji tespit edilememiş olup hiperkalseminin nedeni AAY olarak belirlenmiştir. Kortizol replasmanı ile hiperkalsemi düzelmektedir¹². Kortizol özellikle aktif D vitamini üreten tümörlere bağlı gelişen hiperkalsemi tedavisinde de başarılıdır ancak adrenal yetmezliğine bağlı hiperkalsemili olgularda olduğu gibi hızlı etki etmez¹³. Seung Won Ahn ve arkadaşlarının yaptığı bir olgu sunumunda hiperkalsemi ve akut böbrek yetmezliği ile başvurup akut adrenal yetmezlik tanısı alan hastaya 1,5 mg/kg dozunda i.v hidrokortizon tedavisi verilmiş ve bizim olgumuza benzer şekilde 3. gün hastanın hiperkalsemisi düzelmiştir¹⁴. Yine Shunsuke Yamada ve arkadaşlarının sunduğu bir olguda 300 mg/gün i.v hidrokortizon tedavisi 3 gün uygulanıp devamında 20 mg/gün oral hidrokortizon tedavisi sonrası kalsiyum düzeyi tedavinin 6. günü normale gelmiştir¹⁵. Bizim olgumuzda hiperkalsemi kortizon uygulamasının 4. gününde normale inmiştir. Ayrıca elektrolitleri de normal düzeylere gelmiş ve akut böbrek yetmezliği tablosu tamamen düzelmiştir.

Sonuç olarak, etiyojisi aydınlatılamayan hiperkalsemi vakalarının altında hipotansiyon, hipoglisemi ve elektrolit dengesizlikleri de eşlik ediyorsa adrenal yetmezlik tanısı akla gelmelidir. Adrenal yetmezliğin tedavisi için verilen kortizol replasmanı ile hiperkalsemi kolaylıkla düzelebilmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Çalışma Olgu Sunumu olup etik kurul iznine gerek yoktur. Hastadan gerekli izinler alınmıştır.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: N.U., B.D.G., M.A.E., T.S.; Veri toplama ve işleme: N.U., B.D.G., M.A.E., T.S.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: N.U., B.D.G., M.A.E., T.S.; Son halinin gözden geçirilmesi: N.U., B.D.G., M.A.E., T.S.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir. N.U., B.D.G., M.A.E., T.S.

Kaynaklar

- 1- Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *The Lancet*. 2014;383(9935):2152-67. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61684-0.
- 2- Betterle, C., Presotto, F. & Furmaniak, J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison’s disease in adults. *J Endocrinol Invest* 42, 1407–1433 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01079-6>
- 3- Ziegler R. Hypercalcemic crisis. *J Am Soc Nephrol* 12: S3-S9, 2001.
- 4- Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6316–6322. doi: 10.1210/jc.2005-0675.
- 5- Nerup J. Addison’s disease-clinical studies: a report for 108 cases. *Acta Endocrinol (Copenh)* 76: 127-141, 1974. doi: 10.1530/acta.0.0760127.
- 6- Araujo CA, Araujo NA, Daher EF, et al. Resolution of hypercalcemia and acute kidney injury after treatment for pulmonary tuberculosis without the use of corticosteroids. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;88(3):592–595. doi: 10.4269/ajtmh.11-0768. Epub 2013 Jan 21.
- 7- Williams PF, Thomson D, Anderton JL. Reversible renal failure due to isolated renal sarcoidosis. *Nephron*. 1984;37(4):246–249. doi: 10.1159/000183258.
- 8- Lee AS, Twigg SM. Opioid-induced secondary adrenal insufficiency presenting as hypercalcaemia. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2015;2015:150035. doi: 10.1530/EDM-15-0035.
- 9- Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ*. 2015;350:h2723. doi: 10.1136/bmj.h2723.
- 10- Kato A, Shinozaki S, Goga T, Hishida A. Isolated adrenocorticotropic hormone deficiency presenting with hypercalcemia in a patient on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(2):E32–E36. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00672-3.
- 11- Suzuki K, Nonaka K, Ichihara K, et al. Hypercalcemia in glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Jpn* 33: 203-209, 1986. doi: 10.1507/endocrj1954.33.203.
- 12- WALSER M, ROBINSON BH, DUCKETT JW Jr. The hypercalcemia of adrenal insufficiency. *J Clin Invest*. 1963 Apr;42(4):456-65. doi: 10.1172/JCI104734.
- 13- Terri G. Davidson, Pharm.D., BCOP, FASHP, FCCP, Conventional treatment of hypercalcemia of malignancy, *American Journal of Health-System Pharmacy*, Volume 58, Issue suppl 3, 1 November 2001, Pages S8–S15. doi: 10.1093/ajhp/58.suppl_3.S8.
- 14- Ahn SW, Kim TY, Lee S, Jeong JY, Shim H, Han YM, Choi KE, Shin SJ, Yoon HE. Adrenal insufficiency presenting as hypercalcemia and acute kidney injury. *Int Med Case Rep J*. 2016 Jul 29;9:223-6. doi: 10.2147/IMCRJ.S109840.

- 15- Yamada, S., Arase, H., Morishita, T. et al. Adrenal crisis presented as acute onset of hypercalcemia and hyponatremia triggered by acute pyelonephritis in a patient with partial hypopituitarism and pre-dialysis chronic kidney disease. *CEN Case Rep* 8, Nov 2019, 83–88. doi.org/10.1007/s13730-018-0371-9.

OLGU BİLDİRİMİ

İntraoperatif Dönemde Lateral Pozisyonda Çift Lümenli Tüp Entübasyonu

Nezir YILMAZ

Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Birimi, Adıyaman.

ÖZET

Toraks cerrahileri için sıklıkla kullanılan çift lümenli tüpler geniş çap ve kıvrımlı yapısı nedeni ile malpozisyon ile sonuçlanabilmekte supin pozisyon dışındaki bir hasta pozisyonunda uygulanması durumu daha komplike hale getirmektedir. Sol pnömotoraks nedeni ile entübe olarak acil torakotomiye alınan hastada intraoperatif dönemde kanama odağına ulaşabilmek için tek akciğer ventilasyonu (TAV) istendi. TAV'ın sağlanabilmesi için lateral pozisyonda laringoskopi yardımı ile gum elastik buji (GEB) kullanılarak başarılı bir şekilde çift lümenli tüp entübasyonu gerçekleştirildi. Bu olgu sunumu ile intraoperatif dönemde lateral pozisyonda tek lümenli endotrakeal tüp ile entübe olan vakada GEB yardımı ile başarılı çift lümenli tüp entübasyonunun sunulması amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: Lateral pozisyon. Çift lümenli tüp. Gum elastik buji.

Double Lumen Tube Intubation in Lateral Position in the Intraoperative Period

ABSTRACT

Double lumen tubes, which are frequently used for thoracic surgeries, may result in malposition due to their large diameter and curved structure, and their application in a patient position other than the supine position makes the situation more complicated. The intubated patient who scheduled emergency thoracotomy because of left pneumothorax. single lung ventilation (TAV) was requested in order to reach the bleeding focus in the intraoperative period. In order to provide TAV, double lumen tube intubation was successfully performed using a gum elastic bougie (GEB) with the aid of laryngoscopy in the lateral position. In this case report, it was aimed to present successful double-lumen tube intubation with the using of GEB in a case who was intubated with a single-lumen endotracheal tube in the lateral position during the intraoperative period.

Key Words: Lateral position. Double lumen tube. Gum elastic bougie.

Tek akciğer ventilasyonu toraks cerrahilerinde sıkça kullanılan bir havayolu uygulamasıdır. Toraks cerrahilerinde sıklıkla sönmüş bir akciğer ve hareketsiz bir cerrahi alan talep edilmekte ve bu da tek akciğer ventilasyonu (TAV) ile sağlanmaktadır. Çift lümenli endotrakeal tüpler (ÇLET) ise TAV için en sık kullanılan havayolu ekipmanıdır¹. ÇLET'lerin geniş çap, kıvrımlı ve sert yapısı nedeni ile supin pozisyonda normal prosedürde bile yerleştirilmesi zor olabilir. Kör teknik ile uygulanan ÇLET'lerin %30'dan fazlası malpozisyon ile sonuçlanmakta ve

fiberoptik bronkoskop ile yerinin teyit edilmesi gerekmektedir^{2,3}. Bu olgu sunumu ile perioperatif dönemde lateral pozisyondaki bir hastada ÇLET yerleştirilmesinin sunulması amaçlandı.

Olgu

Ateşli silah yaralanması nedeni ile acil servise getirilen 43 yaş 90 kg olan hasta sol hemopnömotoraks nedeni ile acil operasyona alındı. Orotrakeal entübe sağ juguler bölgede santral venöz kateteri olan hasta monitörize edildi. Kalp tepe atımı 140/dk, non-invaziv arteriyel basınç değeri 80/50 mmHg ve periferik oksijen saturasyonu (SpO2) değeri %95 idi. Sağ torakotomi pozisyonu verilerek operasyona başlandı. Hastaya arteriyel kan gazı değerleri ve hemodinamik durumu baz alınarak gerekli kan, kan ürünleri, sıvı ve elektrolit replasmanı uygulandı. Perioperatif dönemde kanama odağına cerrahi olarak ulaşılamadığı gerekçesi ile tek akciğer ventilasyonuna geçilmesi istenmesi üzerine, hastada cerrahinin steril ve etkin olarak devamı için lateral

Geliş Tarihi: 21.Eylül.2021
Kabul Tarihi: 22.Şubat.2022

Dr. Nezir YILMAZ
Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anestezi ve Reanimasyon Birimi,
Adıyaman.
Tel: 0506 893 94 96
E-posta: yilmaznezir@hotmail.com

Yazarın ORCID Bilgisi:
Nezir YILMAZ: 0000-0002-4351-6256

pozisyonda ÇLET ile tek lümenli endotrakeal tüpün değişimi planlandı. 4 numara Macintosh blade ile laringoskopi sağlandıktan sonra 65 cm 15 Fr gum elastik buji (GEB) öncelikle endotrakeal tüpten geçirildi. Laringoskopi devam ederken tek lümenli endotrakeal tüp GEB üzerinden yavaşça kaydırılarak çıkartıldı. Daha sonra yine laringoskopi yardımı ile trakea içerisine uzanan GEB üzerinden 39 numara sol ÇLET kaydırılarak manevra ile yerleştirildi. Tüpün yeri cerrahi sahanın gözlenmesi ve oskultasiyon yöntemleri ile teyit edildi. TAV'a geçildikten sonra devam edilen cerrahi yaklaşık bir saat sonra sona erdi. Hemodinamik olarak stabil olan hasta ekstübe edilerek yoğun bakım ünitesine alındı.

Tartışma ve Sonuç

Günümüzde toraks cerrahilerinin çoğunda TAV kullanılmaktadır. TAV'ın cerrahi olarak tercih edilmesinde cerrahi girişimin daha güvenli oluşu, cerrahi sahadaki görüşün artışı, cerrahi alanın hareketsiz oluşu ve sağlam akciğerin enfekte materyal ve kanamadan korunması başlıca nedenler arasında yer alır⁴. TAV için en sık ÇLET ve bronşiyal blokerler (BB) kullanılmaktadır. BB mutlak olarak FOB ile uygulanma zorunluluğu nedeni ile daha az tercih edilmektedir. TAV uygulamalarında ÇLET'lerin avantajları arasında kullanışlı olmaları, her iki akciğerin bağımsız olarak ventilasyon ve aspirasyonuna imkan vermesi, tek akciğer ve her iki akciğer ventilasyonuna geçişlerin kolay olması, her iki akciğere farklı ventilasyon modlarının uygulanması sayılabilmektedir⁵.

Lateral pozisyonda hasta entübasyonu anesteziistlerin çok karşılaşmadığı bir durum olduğu için anatomik farklılık nedeni ile daha zor olarak kabul edilir. Lateral pozisyonda hava yolu yönetiminin değerlendirildiği bir çalışmada lateral pozisyondaki entübasyon girişimlerinde supin pozisyona göre %35 laringoskopi görüntüsünde bozulma ve başarısız entübasyon sayısının daha fazla olduğu bildirilmiştir⁶. Supin ve lateral pozisyondaki entübasyon girişimlerinin kıyaslandığı diğer bir çalışmada yine lateral pozisyondaki entübasyonun supin pozisyona göre daha zor ve uzun sürdüğü belirtilmiştir⁷. Khan ve ark yaptığı çalışmada ise lateral pozisyondaki entübasyon işlemlerinin supin pozisyona göre daha uzun sürdüğü ve daha çok eksternal basıya ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir⁸. Literatürde lateral pozisyonda entübasyonu kolaylaştırmak ve havayolu güvenliğini arttırmak için İLMA, fiberoptik bronkoskop, videolarinoskop gibi çeşitli hava yolu ekipmanları kullanılmıştır.

Ajımı J ve ark dev mediastinal tümör nedeni ile sırt üstü yatamayan bir hastada lateral pozisyonda videolarinoskop ile başarılı çift lümenli tüp

entübasyonu gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir⁹. Literatürde lateral pozisyonda çift lümenli tüp entübasyonuna dair başka bir yayına rastlanmadı.

DAS (Difficult Airway Society)'ın algoritmasına göre beklenmeyen zor entübasyon yönetiminde gam elastik buji kullanımı 1. planın önemli havayolu ekipmanlarından. Tek lümenli endotrakeal tüp entübasyonlarında gam elastik bujinin yardımcı ekipman olarak kullanımı ilk denemedeki entübasyon girişiminin başarısını %89'a kadar yükseltmektedir¹⁰. Zor havayolu olgularında çift lümenli endobronşiyal tüp kullanımına yönelik kabul edilmiş bir kılavuz olmasa da toraks cerrahilerinde zor havayolu olgularında buji gibi bazı havayolu ekipmanlarının kullanılabilceğini içeren bir algoritma tanımlanmıştır¹¹.

Tunç ve ark bilinmeyen vallecular kist nedeni ile beklenmeyen zor entübasyon olgusunda laringoskopi yardımı ile kullanılan gam elastik bujinin başarılı çift lümenli tüp entübasyonu sağladığını bildirmişlerdir¹².

Bu olgu sunumunda intraoperatif dönemde lateral pozisyonda tek lümenli endotrakeal tüp ile entübe olan vakada GEB yardımı ile başarılı çift lümenli tüp entübasyonu vurgulanmaya çalışıldı. Zor havayolu ve anormal pozisyondaki hastalardaki entübasyon girişimlerinde GEB'nin de başarılı bir entübasyon için yardımcı havayolu ekipmanı olarak kullanılabilceği düşünülmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Olgu sunumu makale için etik kurul onayı gerekmemektedir. Hastadan onam alınmıştır.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: N.Y.; Veri toplama ve işleme: N.Y.; Analiz ve verilerin yorumlanması: N.Y.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: N.Y.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu olgu sunumu makalesinde herhangi bir finansal destek sağlanmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Brodsky JB. Lung separation and the difficult airway. *Br J Anaesth*.2009;103:66-75
2. Brodsky JB. Fiberoptic bronchoscopy need not be a routine part of double-lumen tube placement. *Current Opinion in Anaesth* 2004;7-11.
3. Klein U, Karzai W, Bloos F, Wohlfarth M, Gottschall R, Fritz H, et al. Role of fiberoptic bronchoscopy in conjunction with the use of double-lumen tubes for thoracic anesthesia: a prospective study. *Anesth* 1998;346-50.
4. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Anesthesia for thoracic surgery. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, eds. *Clinical Anesthesiology*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2006:585-613.
5. Dikmen Y, Aykac B, Erolçay H. Unilateral high frequency jet ventilation during one-lung ventilation. *Eur J Anaesthesiol* 1997;14(3):239-243.
6. McCaul CL, Harney D, Ryan M, Moran C, Kavanagh BP, Boylan JF. Airway management in the lateral position: a

Lateral Pozisyonda Çift Lümenli Tüp

- randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2005;101(4):1221-1225.
7. Nathanson MH, Gajraj NM, Newson CD. Tracheal intubation in a manikin: comparison of supine and left lateral positions. *Br. J. Anaesth.* 1994; 73: 690-691
 8. Khan MF, Khan FA, Minai FN. Airway management and hemodynamic response to laryngoscopy and intubation in supine and left lateral positions. *Middle East J Anaesthesiol.* 2010;20(6):795-802.
 9. Ajimi J, Nishiyama J, Hosoi S et al. Successful Double-lumen Tube Intubation in the Lateral Position for a Patient with a Giant Superior Mediastinal Tumor. *Tokai J Exp Clin Med.*, Vol. 46, No. 1, pp. 22-25, 2021
 10. Rai MR. The humble bougie... forty years and still counting? *Anaesthesia.* 2014;69:199-203.
 11. Granell M, Parra MJ, Jimenez MJ, et al. Review of difficult airway management in thoracic surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2018;65:31-40.
 12. Tunc, M, Sazak H, Baldemir R, Alagoz A. Unexpected Difficult Intubation with a Double-Lumen Tube in a Case of Asymptomatic Vallecular Cyst. *Turk J dAnaesthesiol Reanim.* 2021; 49(4):334-337.

OLGU BİLDİRİMİ

Adrenal Myelolipom: Adrenal Bezin Nadir Bir Tümörü*

Nur TUNÇ KARABEKİROĞLU¹, Selma ERDOĞAN DÜZCÜ¹, Adnan GÜCÜK²

¹ Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Bolu.

² Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Bolu.

ÖZET

Myelolipomlar hematopoetik hücreler ile iç içe matür adipöz dokudan oluşan adrenal bezin nadir görülen benign ve hormonal olarak inaktif tümörlerdir. Adrenal kortikal tümörler içerisinde ikinci sıklıkta görülürler. Bu tümörler genellikle görüntüleme işlemleri sırasında insidental olarak saptanırlar. Otopsi serilerinde insidansı yaklaşık olarak %0.08-0.2 arasında değişmektedir. Patogenezi belirsiz olmakla birlikte primer olayın enfeksiyon, kronik stres veya adrenal bez dejenerasyonuna bağlı retikuloendotelial hücrelerde meydana gelen metaplastik değişiklikler olduğu düşünülmektedir. Genellikle tek taraflı adrenal kitle olarak görülürler ve bu tümörlerin büyük kısmı asemptomatiktir. Nadiren 4 cm'den büyük kitle yapısı oluştururlar. Bu tümörlerde malign transformasyon bildirilmemiştir. Ancak benign tümörler olmalarına rağmen diğer adrenal tümörlerden ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Burada karın ağrısı ve kabızlık şikayetleriyle başvuran 40 yaşında erkek hastada yapılan tetkikler sırasında saptanan sağ adrenal bez yerleşimli myelolipom olgusu sunulmuştur ve myelolipomların klinikopatolojik özellikleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Myelolipom. Adrenal bezler. Adrenal korteks.

Adrenal Myelolipoma: A Rare Tumor of Adrenal Gland

ABSTRACT

Myelolipomas are rare benign and hormonally inactive tumors of the adrenal gland consisting of mature adipose tissue intertwined with hematopoietic cells. They are the second most common adrenal cortical tumors. These tumors are usually detected incidentally during imaging procedures. Its incidence in autopsy series varies between approximately 0.08-0.2%. Although their pathogenesis is uncertain, the primary event is thought to be metaplastic changes in reticuloendothelial cells due to infection, chronic stress, or adrenal gland degeneration. They are generally seen as unilateral adrenal masses and most of these tumors are asymptomatic. They rarely form a mass structure larger than 4 cm. Malignant transformation has not been reported in these tumors. However, although they are benign tumors, their differential diagnosis from other adrenal tumors is important. Here, a 40-year-old male patient presenting with the complaints of abdominal pain and constipation is presented with a case of right adrenal gland myelolipoma and the clinicopathological features of myelolipomas are reviewed.

Key Words: Myelolipoma. Adrenal glands. Adrenal cortex.

Adrenal myelolipomlar, matür adipöz doku ve kemik iliği elemanlarından oluşan nadir görülen non-fonksiyonel benign tümörlerdir. İlk kez 1905 yılında Gierke tarafından tanımlanmış ve 1929 yılında Oberling tarafından myelolipom olarak

adlandırılmıştır¹. Primer adrenal tümörlerin %2.6'sını oluştururlar ve sıklıkla sağ adrenal bez yerleşimlidirler².

Burada 40 yaşında erkek hastada insidental saptanan adrenal myelolipom olgusu sunulmuş ve literatür gözden geçirilmiştir.

Geliş Tarihi: 27.Ekim.2021

Kabul Tarihi: 21.Mart.2022

* 5. Ulusal Ürogenital Kanseler Kongresinde (21-24 Ekim 2021, Sanal Kongre) Sözel Bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Nur TUNÇ KARABEKİROĞLU
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,
Bolu.
Tel: 505 822 53 85
E-posta: tncnur@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

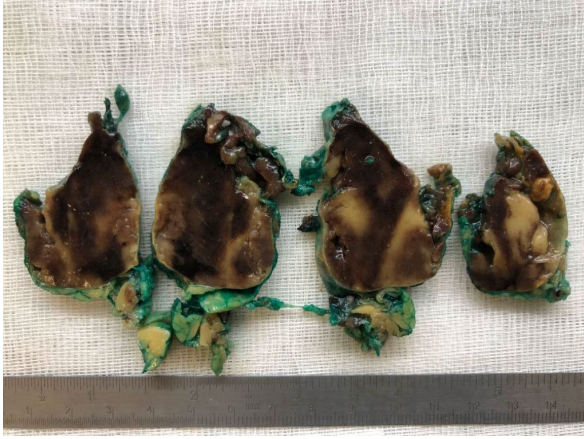
Nur TUNÇ KARABEKİROĞLU: 0000-0002-2507-0238
Selma ERDOĞAN DÜZCÜ: 0000-0001-6768-1275
Adnan GÜCÜK: 0000-0001-7858-0672

Olgu Sunumu

İki aydır varolan kabızlık ve karın ağrısı şikayetiyle başvuran 40 yaşındaki erkek hastada kabızlık etiyolojisini araştırmak amacıyla yapılan tetkikleri sırasında bilgisayarlı tomografide (BT) adrenal kitle saptandı. Yapılan manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde sağ adrenal lojda 9 cm çapında kitle izlendi. Hastanın 24 saatlik idrar vanil mandelik asit (VMA) ve metanefrin değerleri ile serum kortizol, renin ve aldosteron düzeyleri normal sınırlardaydı. Diğer laboratuvar testlerinde de bir patoloji

saptanmadı. Hastanın bilinen hematolojik ve kronik bir hastalığı mevcut değildi. Hastadan bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra laparoskopik sağ adrenalectomi yapıldı.

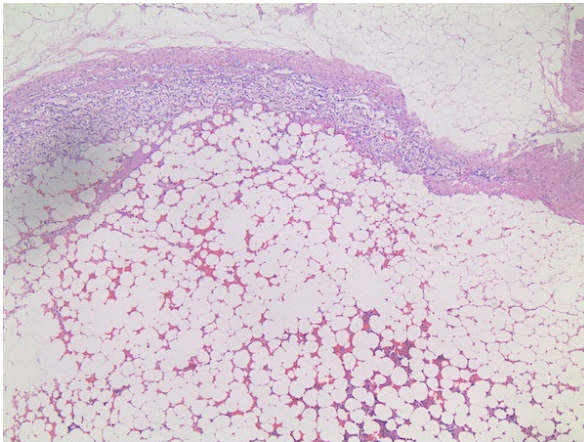
Makroskopik incelemede 67 gr ağırlığında 9.2x8.5x2.7 cm boyutunda hafif düzensiz şekilli yağ dokusu izlendi. Materyal dilimlendiğinde ince bir kapsül yapısına sahip yağ dokudan düzgün bir sınır ile ayrılan 5.5x4.5x2 cm boyutunda kesit yüzü sarı renkte, kanamalı lezyon dikkati çekti (Şekil 1).



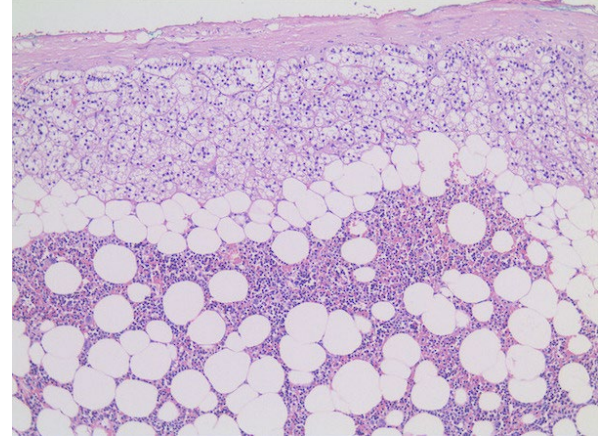
Şekil 1.
Tümörün makroskopik görünümü.

Mikroskopik incelemede fibröz bir kapsül ile çevre yağ dokusundan ayrılmış düzgün sınırlı benign tümör izlendi. Kapsül altı alanlarda ince bir tabaka halinde atrofik görünümde adrenal korteks dikkati çekti (Şekil 2). Lezyonun çoğunluğu matür lipositler, kemik iliği elemanları ve kanama alanlarından oluşmaktaydı (Şekil 3,4).

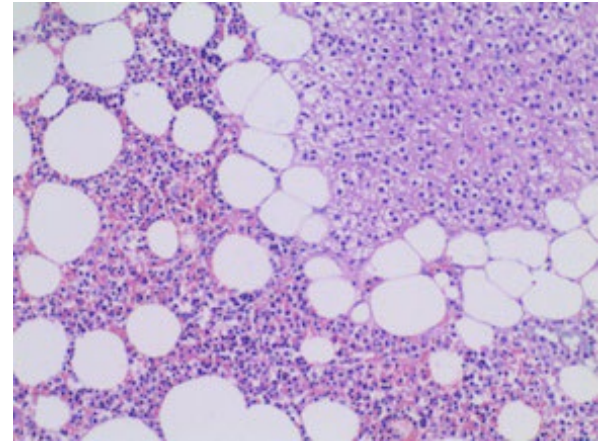
Vaka adrenal myelolipom olarak raporlandı.



Şekil 2.
İnce fibröz bir kapsül ile çevrelenmiş tümör izlenmektedir (HE, X40).



Şekil 3.
Kapsül altında ince bir tabaka halinde atrofik adrenal korteks dikkati çekmektedir (HE, X100).



Şekil 4.
Aτροφik adrenal korteksin yanı sıra matür lipositler ve kemik iliği elemanlarından oluşan tümör görülmektedir (HE, X200).

Tartışma ve Sonuç

Adrenal myelolipomlar, matür adipöz doku ve kemik iliği elemanlarından oluşan nadir görülen benign kortikal tümörlerdir. 2017 World Health Organization (WHO) endokrin tümörler sınıflamasında adrenal korteks kaynaklı tümörler içerisinde ayrı bir bölüm olan mezenkimal ve stromal tümörler başlığı altında yer almaktadır. Adrenal kortikal tümörler içerisinde ikinci sıklıkta görülürler^{2,3}. Otopsi serilerinde insidansı %0.08-0.2 arasında değişmektedir⁴. Her iki cinsiyette de görülme oranı benzerdir ve 5-7. dekatlarda sıklığı artmaktadır. Genellikle tek taraflıdır ve sıklıkla sağ adrenal bez yerleşimlidir⁵. Bu olguda 40 yaşındaki erkek hastada sağ adrenal bezde kitle görülmüştür.

Adrenal myelolipomlar hormonal olarak non-fonksiyonel ve küçük boyutlarda olmalarından dolayı genellikle başka bir nedenle yapılan görüntüleme

Adrenal Myelolipom

işlemleri sırasında saptanırlar. Boyutları sıklıkla 4 cm'den daha küçüktür. Boyutları arttıkça çevre dokulara bası yaparak çeşitli semptomlara neden olabilirler. En sık görülen semptomlardan biri karın ağrısıdır⁶. Hsu ve ark.'nın⁴ 10 yıllık tek merkezli 131 adrenal myelolipom vakası üzerinde yaptıkları çalışmaya göre vakaların %51,9'unun semptomatik olduğu görülmüştür. Bu olguda da hasta karın ağrısı ve kabızlık şikayetleriyle başvurmuştur ve görüntüleme yöntemlerinde 4 cm'den daha büyük bir kitle tespit edilmiştir.

Adrenal myelolipomun patogenezi belirsizdir. Primer olayın nekroz, inflamasyon veya stres gibi uyarılara bağlı olarak kapiller damarların retikuloendotelial hücrelerinde meydana gelen metaplastik bir değişiklik olduğu düşünülmektedir⁷. Bununla birlikte Cushing sendromu, Conn sendromu, Addison hastalığı, ektopik adrenokortikotropik hormon stimülasyonu, 21-hidroksilaz eksikliği, 17-hidroksilaz eksikliği ve feokromositoma gibi endokrin bozukluklar ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir⁸. Bu olguda olası endokrin bozukluklar açısından hastanın 24 saatlik idrar vanililmandelik asit, metanefrin değerlerine ve ayrıca serum kortizol, renin, aldosteron düzeylerine bakılmıştır. Bu değerler normal sınırlarda tespit edilmiştir.

Bu tümörler makroskopik olarak ortalama 4 cm çaptadır ve genellikle bir kapsül veya psödokapsül ile çevrelenmiştir. 4 cm çapın üzerinde görülme olasılıkları %15-20 oranındadır⁹. Kesit yüzleri sarı veya kırmızı renktedir ve genellikle kanama eşlik eder. Kesit yüzlerindeki sarı renk yağ dokuya karşılık gelirken kırmızı renk veya kanama hematopoetik doku ile ilişkilidir⁷. Bu olguda makroskopik olarak çevre yağ dokudan düzgün bir kapsül yapısı ile ayrılan 5,5 cm en geniş çapta kesit yüzü sarı renkte ve kanamalı lezyon izlenmiştir.

Myelolipomların tipik mikroskopik görüntüsü matür adipöz doku içerisine dağılmış eritroid, myeloid ve megakaryositik elemanlardan oluşan hematopoetik hücrelerle karakterizedir. Özellikle büyük çaptaki tümörlerde nekroz, kanama, kalsifikasyon veya ossifikasyon bulunabilir. Nadiren eşlik eden adrenokortikal adenom veya karsinom görülebilir⁷. Adrenal myelolipomlarla eş zamanlı fonksiyonel veya nonfonksiyonel adrenokortikal adenom görülme olasılığı %6 civarındadır⁹. Bu olguda da matür adipöz doku içerisinde hematopoetik hücreler ve kanama izlenmiştir. Ancak eşlik eden adrenokortikal adenom veya karsinom görülmemiştir.

Asemptomatik ve küçük boyutlu adrenal myelolipomların tedavisi genellikle konservatiftir. Semptomatik olgularda ve özellikle hayatı tehdit eden spontan rüptür veya kanama riski yüksek myelolipomlarda tedavi cerrahidir⁴. Hamidi ve ark.'nın⁹ çalışmasında akut hemoraji nedeniyle cerrahi gereksinim %6,8 olguda bildirilmiştir. Bizim

olgumuzda tümör boyutunun 4 cm'den büyük olması ve hastanın karın ağrısı ve kabızlık şikayetlerinin bulunması nedeniyle laparoskopik adrenalectomi uygulanmıştır.

Myelolipomlar ile diğer lipomatöz adrenal tümörler arasındaki ayırım önemlidir. Myelolipomların ayırıcı tanısında adrenal lipom, anjiyomyolipom, adrenokortikal adenom, adrenokortikal karsinom ve retroperitoneal liposarkom yer almaktadır. Adrenokortikal adenomlar keskin sınırlı, homojen kitlelerdir. Adrenokortikal karsinomlar büyük boyutlu, düzensiz sınırlı, heterojen kitlelerdir ve genellikle çevre dokulara invazyon gösterirler. Anjiyomyolipomlar matür adipöz doku, vasküler yapılar ve düz kas hücrelerinden oluşan böbreğin en sık benign mezankimal tümürüdür ve çoğunlukla böbrek kapsülü boyunca uzanım gösteren büyük homojen kitlelerdir. Adrenal bezde nadiren karşılaşırlar. İmmunohistokimyasal olarak HMB-45, desmin, düz kas aktini (SMA), vimentin, keratin (panCK) ve epitelyal membran antijen (EMA) ile pozitif boyanırlar^{5,7}. Retroperitoneal liposarkomlar yavaş büyüyen infiltratif tümörlerdir. Histolojik olarak üç tipe ayrılırlar ve iyi diferansiye tipi radyolojik görüntülemelerde myelolipomlar ile benzerlik gösterir. Adrenal lipomların myelolipomlardan klinik olarak ayırıcı tanısı pek mümkün değildir ve histopatolojik inceleme gerekir. Histopatolojik incelemede bu tümörler myeloid eleman içermezler⁷.

Sonuç olarak adrenal myelolipomlar genellikle sessiz klinik seyirli nadir görülen benign tümörlerdir. Bu tümörlerin radyolojik ve morfolojik açıdan diğer benign veya malign neoplazmlar ile karışabilmeleri nedeniyle histopatolojik tanısı önem taşımaktadır.

Etik Kurul Onay Bilgisi: Çalışma Olgu Sunumu olup etik kurul iznine gerek yoktur. Hastadan gerekli izinler alınmıştır.

Araştırmacı Katkı Beyanı: Fikir ve tasarım: N.T.K, S.E.D; Veri toplama ve işleme: N.T.K, S.E.D, A.G; Patoloji preparatlarının incelenmesi: N.T.K, S.E.D; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: N.T.K; Son halinin gözden geçirilmesi: Tüm yazarlar
Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.
Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Akamatsu H, Koseki M, Nakaba H, et al. Giant Adrenal Myelolipoma: Report of a Case. Surg Today 2004;34(3):283-5.
2. Lam KY, Lo CY. Adrenal lipomatous tumours: A 30 year clinicopathological experience at a single institution. J Clin Pathol 2001;54(9):707-712.
3. Lam AK. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. Endocr Pathol 2017;28(3):213-227.
4. Hsu SW, Shu K, Lee WC, Cheng YT, Chiang PH. Adrenal myelolipoma: A 10-year single-center experience and literature review. Kaohsiung J Med Sci 2012 Jul;28(7):377-82.
5. Alkhalifa AM, Aldossary MY, Abusultan AJ, et al. Lipomatous

Adrenal Myelolipom

- tumors of adrenal gland: A case series of 5 patients and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2020;67:54-61.
6. Atalay ES, Erpek H, Gök M, Özkavruk Eliyatkn N. Giant Adrenal Myelolipoma Occurring in the Post-Pregnancy Period. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Derg* 2020;12(1):87-90.
 7. Decmann Á, Perge P, Tóth M, Igaz P. Adrenal myelolipoma: a comprehensive review. *Endocrine* 2018;59(1):7-15.
 8. Chang KC, Chen PI, Huang ZH, Lin YM, Kuo PL. Adrenal myelolipoma with translocation (3;21)(q25;p11). *Cancer Genet Cytogenet* 2002;134(1):77-80.
 9. Hamidi O, Raman R, Lazik N, et al. Clinical course of adrenal myelolipoma: A long-term longitudinal follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020 Jul;93(1):11-8.

OLGU BİLDİRİMİ

Gebelik ve Kronik Miyeloid Lösemi *

Hicran YILDIZ¹, Yasemin KARACAN¹, Rıdvan ALİ²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Kronik miyeloid lösemi (KML), kemik iliğindeki hematopoietik kök hücrelerin monoklonal çoğalmasıyla karakterize myeloproliferatif bir hastalıktır. Gebelikte KML oldukça nadir görülür, tahmin edilen yıllık insidansı 100.000 gebelikte 1'dir. KML gebelikte görülen lösemilerin %10'undan azını oluşturur. Gebelikte lösemnin tedavi ve bakım süreci, anne ve bebek sağlığı açısından son derece önemlidir. Lösemili gebe olguların hemşirelik bakımının önemine dikkat çekmek ve daha etkin bir hemşirelik bakımına ilişkin farkındalık oluşturmak amacı ile 27 yaşında, 5 aylık gebe, KML tanılı olgu ele alındı. KML tedavisi altında sağlıklı canlı doğum yapıldı. Gebelik ve postpartum hemşirelik bakımı gerçekleştirildi.

Anahtar Kelimeler: Lösemi. Gebelik. Hemşirelik Bakımı.

Pregnancy and Chronic Myeloid Leukemia

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative disease characterized by monoclonal proliferation of hematopoietic stem cells in the bone marrow. CML is extremely rare in pregnancy, with an estimated annual incidence of 1 in 100,000 pregnancies. CML is less than 10% of leukemias seen in pregnancy. The treatment and care process of leukemia during pregnancy is extremely important in terms of maternal and infant health. The aim of this study was to evaluate the importance of nursing care of pregnant women with leukemia and to develop awareness of more effective nursing care. Healthy live birth was performed under CML treatment. Pregnancy and postpartum nursing care were performed.

Key Words: Leukemia. Pregnancy. Nursing Care.

Kronik miyeloid lösemi (KML) kemik iliğindeki hematopoietik kök hücrelerin monoklonal çoğalması ve kemik iliğinde artmış hipersellülarite ile karakterize myeloproliferatif bir hastalıktır. Hastalık doğası gereği bifazik, bazen de trifazik seyirli olup lökositozla karakterizedir. Kronik fazda, tam bir olgunlaşma evresi gösteren miyeloid hücrelerin proliferasyonu ve sonuçta miyeloid farklılaşmada azalma ile kötü

prognozlu bir safhaya yani akselere faza veya blastik krize girilmesi söz konusudur¹.

Tedavide önceleri hidroksiüre, busulfan, interferon- α verilirken günümüzde BCR-ABL proteinini hedef alan imatinib mesilat, ilk sırada yer alan en seçkin ve etkili tedavidir. Bu ajanın gebelikte kullanımına tamamen güvenilir denilemese de anne ve fetus açısından olumlu sonuçlarının olduğuna dair olgular bildirilmiştir². İmatinib, yetişkin hastaların kronik faz KML tedavisinde oral yoldan günde 400 mg, 600 mg ve hatta 800 mg dozlarda, ilk basamak tedavi olarak kullanılmaktadır³. İmatinib 400 mg/gün dozunda kullanıldığında hastaların %95'inde tam hematolojik yanıt, %85'inde majör sitogenetik, %73'ünde tam sitogenetik yanıt elde edilmektedir^{4,5}. KML tedavisinde imatinib kullanımının temel amacı, sağkalım süresinin uzatılmasıdır⁶.

İmatinibin gebelik ve/veya emzirme döneminde plasenta, kordon kanı ve anne sütünden geçtiği görülmüştür^{4,6}. Bu verilere göre imatinibin kısa ürün bilgilerinde emzirme döneminde kullanımını kısıtlayan talimatlar mevcuttur^{2,7}. Ayrıca ürün bilgisinde imatinib kullanımının sıçanlarda orgoneenezis sırasında eksensefali veya ensefalosel,

Geliş Tarihi: 22.Ekim.2021

Kabul Tarihi: 23.Mart.2022

* Ankara Onkoloji Hemşireliği Kongresinde (12-16 Aralık 2018, Ankara) Poster bildiri olarak sunulmuştur.

Dok. Öğr. Yasemin KARACAN
Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,
İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0224 295 53 64
E-posta: jblacksoul@yahoo.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Yasemin KARACAN: 0000-0001-8616-4935
Hicran YILDIZ: 0000-0003-4241-5231
Rıdvan ALİ: 0000-0001-6486-3399

frontal kemiklerin olmaması/eksik olması ve parietal kemiklerin olmaması gibi teratojenik etkileri bildirilmiştir⁷. İtalya'da 180 KML'li ve imatinib tedavisi altındaki kadın olgularda yapılan bir çalışmada, olguların %15'inde abortus görülmüş ve %28'inde gebelik sonlandırılmıştır. Aynı çalışmada, canlı doğumla sonuçlanan 125 olgunun ise %9.6'sının hidrosefali, kraniyosinostoz, hipoplastik akciğerler, böbrek agenezisi, ekzofoslos ve skolyoz gibi fetal anormalliklerle sonuçlandığı belirlenmiştir⁸. Gebelikte imatinib kullanımı FDA'ya göre D kategorisine girer. Gebeliğin erken döneminde tedavinin başlanmasıyla konjenital anomaliler bildirilmiştir⁹. Hematoloji uzmanları tarafından KML olgularının imatinibin teratojen olması nedeniyle gebe kalmaması önerilmektedir. Tirozin kinaz inhibitörü (TKI) olan imatinib tedavisi, gebelik doğrulanır doğrulanmaz ilk trimesterde kesilmeli ve fetal ultrasonografi hemen yapılmalıdır. Tedaviye devam etme veya devam etmeme ve hamileliğin devam etme veya etmeme seçenekleri ayrıntılı olarak gebe ile tartışılmalıdır⁵. Tedavi ilk trimester sonrası başlanmaktadır. İmatinib tedavisi altında gebe kalan hastalarda yapılan en büyük olgu serisinde sağlıklı doğum oranının %50 olduğu görülmektedir¹⁰. Bu olgu sunumu, gebelik sırasında lösemi tanısı almış ve gebelik sırasında imatinib tedavisi uygulanan bir olgunun hemşirelik bakımının önemine dikkat çekmek ve daha etkin bir hemşirelik bakımına ilişkin farkındalık oluşturmak amacı ile hazırlanmıştır.

Olgu Sunumu

27 yaşında, K, evli, 5 aylık gebe ve 2 abortus öyküsü olan olgu, 20.08.2007'de lökositoz (wbc: 379000 K/ μ L) ile hematolojiye başvurdu. Periferik kanda Fluorescence In Situ Hybridisation (FISH) yöntemi ile analiz sonucu resiprokal translokasyon (t) 9;22 %100 pozitif saptandı. Periferik yaymada ise KML kronik faz ile uyumlu görüldü. Tedavi olarak 1x8 tb hidroksiüri başlanarak lökositozu kontrol altına alındı ve 9 gün sonra ilaç azaltılarak kesildi. Kadın doğum ve hematoloji ortak konseyinde değerlendirilen olguya imatinib tedavisi 1x400 mg olarak başlandı. Hastada, eklem ağrısı, yorgunluk, anksiyete, duyuşsal algılamada bozulma, cinsel yaşamda değişim, bebeğini kaybetme korkusu, doğum süreci ve yenidoğana yaklaşım konusunda endişe saptandı. Olgu gebeliğin 38. haftasına kadar hematoloji ve kadın doğum tarafından izlendi. Takipleri sırasında 39. haftada 08.01.2008 tarihinde spontan membran rüptürü gelişmesi ve amnion sıvısı gelme nedeniyle kadın doğum kliniğine yatırıldı. Fetal kalp sesleri alınan ve amnion sıvısı azalan olguda spontan doğum eylemi başladı. Mediolateral epizyotomi ile vajinal doğum, 2740 gr, 6-8 apgar skorlu, sağlıklı erkek bebek doğurtuldu. Hasta doğum sonrası bebeğini hemen emzirdi. Hasta ve eşine taburculuk eğitimi

verildi. Postpartum 3. gün komplikasyon gelişmeyen vitalleri stabil izleyen olgu önerilerle taburcu edildi. 3 aylık emzirme süresi planlayıp imatinib tedavisi emzirme dönemi sonrası tekrar başlandı. Olgu halen imatinib tedavisi altındadır ve 6 aylık kontrolleri yapılmaktadır.

Tartışma ve Sonuç

Kronik myeloid lösemi, kronik miyeloproliferatif hastalıklar içerisinde sınıflandırılan, miyeloid hücrelerin farklılaşma kapasitesini kaybetmeksizin aşırı proliferasyonu ile karakterize, malign klonal bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan sınıflamada miyeloproliferatif bir neoplazi olarak tanımlanır. Erişkinlerdeki lösemilerin %15'ini oluşturmakta olup, görülme sıklığı 1,5/100000 vaka/yıl'dır¹¹. Gebelikte ise çok nadir görülür. Olguların yaklaşık %90'ı bizim olguda benzer olarak kronik fazda ve lökositozla tanı almaktadır^{12,13}. Tanı aşamasında kemik iliğinden örnek alınmadığında, konvansiyonel sitogenetik inceleme ve FISH incelemesi periferik kandan yapılabilir. Olguda da gebelik nedeniyle anne ve bebekte stres oluşturmamak için periferik kandan örnek alındı. Periferik kanın FISH yöntemi ile analizinde t(9;22) %100 pozitif geldi.

Günümüzde tedavi seçeneklerinin artmasıyla kronik evre KML tedavisinde birinci, ikinci ve üçüncü kuşak TKI (imatinib, nilotinib ve dasatinib) kullanılmaktadır. TKI tedavisine hastanın intolerans durumuna göre Avrupa Lösemi Ağı (European Leukemia Net= ELN) kılavuzu doğrultusunda başlanmaktadır. Yeni tanı almış KML olgularında, bizim olguda olduğu gibi, lökositozu hidroküri ile kontrol altına alınarak, birinci kuşak TKI olan İmatinib mesilat tedavisi başlanmaktadır. İmatinibin KML tedavisinde kullanıma girmesinden sonra hastalarda beklenen yaşam süresi uzamış ve yaşam kalitesi artmıştır¹⁴⁻¹⁶.

İmatinib mesilat tedavisi başlanan hastalarda hem hematolojik hem de hematolojik olmayan yan etkiler sık görülmektedir. Bununla birlikte, hastaların büyük çoğunluğunda görülen bu yan etkiler genellikle hafif ve orta derecede (1-2. derece) olmaktadır. İmatinib tedavisi sırasında gelişebilecek sık görülen hematolojik olmayan yan etkiler arasında ödem, kas krampları, kas-kemik ağrıları, eklem ağrıları, diyare, bulantı, deride kızarıklık, karın ağrısı, yorgunluk ve baş ağrısı sayılabilmektedir. Bununla birlikte, hafif derecede ödem, deri reaksiyonları, metabolik komplikasyonlar, kardiyotoksisite, renal toksisite de görülebilmektedir^{7,8}. Bizim gebelikle birlikte imatinib kullanan olguda yalnızca eklem ağrısı ve yorgunluk semptomları görüldü. Olgu, imatinibe bağlı gelişen eklem ağrısını hafif düzeyde tariflediğinden analjezik gereksinimi olmadı. Hastaya, hastalık, gebelik ve

Kronik Miyeloid Lösemi

bebeği ile ilgili duygularını her kontrolünde ifade etmesi ve sınırları dahilinde hareket etmesinin dolaşım ve diğer fizyolojik sorunlar açısından önemi anlatıldı.

Yorgunluk, kanser hastalarında kemoterapi ve radyoterapi sonrası %95 oranında ortaya çıkmaktadır¹⁵. İmatinib kullanan hastalarda ilaca bağlı olarak %10 oranında yorgunluk görülmektedir⁷. Olguda, güçsüzlük, bitkinlik, bezginlik, solgunluk, solukluk, uykusuzluk, konsantrasyonda azalma, anksiyete ve korku gibi yorgunluk belirtileri mevcuttu. Yorgunluk semptomunun önlenmesine ve kontrolüne yönelik hayal kurma, müzik dinleme gibi girişimler, hasta ve ailesinin eğitimi, enerji kontrolüne yönelik gereksiz aktivitelerin azaltılması görev düzenlemesi ve paylaşımı, yeterli uyku ve beslenme gibi girişimler ve meşguliyet terapisine yönlendirme yapıldı. Tedavide gebelik nedeniyle, dikkat-yenileyici terapiler, uyku terapisi, beslenme danışmanlığı, aile terapisi gibi nonfarmakolojik yöntemler önerildi¹⁷.

Kanser tanısı alan bireyler, kanser tanısının varlığına, kanser tedavisinin zorluğuna, tedavinin yan etkilerine, hastalığın nüks etme olasılığına bağlı distres, depresyon ve anksiyete gibi psikolojik sorunlar yaşamaktadır¹⁸. Gebelikte meydana gelen anatomik, fizyolojik ve hormonal değişiklikler gebede psikolojik sorunlara neden olmaktadır. Bu sorunlardan biri de anksiyetedir^{19,20}. Cinsel ilişkideki değişiklikler, gebenin bir şeylerin yolunda gitmeyeceğine dair düşüncelere sahip olması, daha önce abortus deneyimi yaşamış olması da anksiyete gelişimine katkıda bulunmaktadır¹⁹⁻²². Bebek doğurma ve annelik duygulanımı içerisinde olan olgu, lösemi tanısı ile birlikte anksiyete (anne-bebek ölüm anksiyetesi, doğumsal anomali gelişme kaygısı), duyuşsal algılamada bozulma gibi sorunlarla karşı karşıya kaldı. Uykusuzluk, endişe, huzursuzluk, yerinde duramama gibi anksiyetenin affektif belirtilerini yaşadı. Olgu kontrollerine eşiyile birlikte alındı. Eşlerin hastalık algısı değerlendirildi. Eşler, tedavi etkinliği, bebek ve imatinibin 2. trimester sonrası güvenli kullanımını konusunda hekimle görüştürüldü^{12,23}. Ailenin duygularını ifade etmesi için gerekli ortam sağlandı, tedavi ve gebelik sürecine ilişkin soruları yanıtlandı. Yapılan görüşmelerde hasta ölüm korkusunu, geleceğe yönelik yaşadığı belirsizlik korkusunu, imatinibin teratojenik etkisine karşı belirsizlik korkusunu, başarısız doğum süreci riski deneyimleme, bebeğini emzirememe ve bakamama ile ilişkili kaygılarını dile getirdi. Hastaya yaklaşımda insanları travmatik şekilde etkileyen üzücü olayların yarattığı etkilerin sınıflandırıldığı Kübler Ross Modeli²⁴ kullanıldı. Hasta tedavi ve bakım sürecinde yaşadığı inkâr, kızgınlık, pazarlık, depresyon süreçlerini doğum sonrası bebeğin sağlık durumunu iyileştirmeye odaklandığı için 2 haftada sonlandırdı. Hasta daha önce 2 kez başarısız gebelik yaşadığından, doğan bebek hastanın kendisi, eşi ve ailesi tarafından

“kıymetli bebek” olarak kabul edildi. Bu durum hastanın hastalığı kabullenme durumunu ve uyumunu kolaylaştırdı. Hastanın gebelik sırasında doğum süreci hakkında ve yenidoğana yaklaşım konusunda bilgi alma gereksinimi olduğu belirlendi. Belirlenen konular; beslenme, stria gravidarum cilt bakımı, meme başı egzersizi, emzirme, bebek bakımı, loşia karakteri, kanama ve enfeksiyon hakkında olup kadın doğum hekimi ve hemşiresinden destek alındı. Olgu 2. trimesterde ayda bir sıklıkla, rehberler ışığında yaklaşık 35-40 dk sonografik görüntülerle fetüsün vitalitesi-kardiyak toksisite, plasenta (lokalizasyon, kalınlık, yapısı) ve servikal kanalın durumu, amnion sıvısı miktarı, umbilikal kordun girişi arter-ven sayısı, biparietal çap (BPD), femur uzunluğu (FL), abdominal çevre (AC), baş çevresi (HC) ölçümü, fetal organların taraması²⁵ şeklinde anne ve bebeğin değerlendirilmesi amacıyla kadın-doğum polikliniğinde takibi yapıldı. Obstetrik takipler sırasında annenin sağlığı, gebelik süreci ve fetüsün gelişimi hakkında bilgi verildi. İzlem sırasında fetüse ilişkin teratojenik etkilere veya fetüsün sağlığını olumsuz yönde etkileyecek verilere rastlanmadı.

Cinsel yaşamında değişim olduğu belirlenen hasta, kendi hayatını yitirme ve bebeğini kaybetme korkusu nedeniyle cinsel aktivitede bulunamadığını ve cinsel yaşamının bu süreçten olumsuz etkilendiğini ifade etti. Eşin hamileliğinde erkek cinsel performansının hem sosyal hem de psikolojik faktörlerden etkilendiğine ve gebeliğin sonuna doğru azaldığı, fetüse zarar verme, bir kadına zarar vermekten korkma, erkeklerde arzu ve uyarılmayı olumsuz etkilediği ayrıca, kadınların kocasının yetersiz tatmininden korkmaları nedeniyle çiftlerin cinsel yaşamlarının bozulduğu bildirilmektedir²⁶. Kanser hastalarında, cinsel fonksiyonların sürdürülmesinde rol oynayan sinirlerin, damarların ve hormonların hastalığın kendisi ve/veya tedavisine bağlı olarak zarar görmesi sonucu cinsel sorunlar görülebilmektedir. Bununla birlikte kanser hastalarında sık görülen depresyon, anksiyete, benlik saygısında azalma, iletişim konusunda yaşanan çatışmalar gibi psikolojik sorunlar da cinsel sorunların gelişimine katkıda bulunmaktadır²⁷. Ölüm korkusu, anksiyete, bebek kaybı ve cinsel problemler nedeniyle hastanın aile terapisi almaya ihtiyacı olduğu belirlendi. Hasta ve eşi bu konuda profesyonel destek almak üzere bir aile terapistine yönlendirildi.

Gebelik süreci 39. haftada membran rüptürü nedeniyle vajinal doğum ile sonlandırıldı. Doğum sırasında mediolateral epizyotomi açıldı. Hastaya doğum sonrası epizyotomi bakımı, perine bakımı, kanama takibi, ağrı takibi, vital bulguların takibi, involüsyon takibi ve loşia takibi yapıldı. Epizyotomi bakımı, perine bakımı, çamaşırının özellikleri, loşianın karakteri, enfeksiyon bulguları ve meme bakımı hakkında bilgi verildi. Olguda enfeksiyon ve kanama belirtileri görülmedi.

Olguda, bebeğin gereksinimini sağlama, emzirme ve klinik uyarılara bağlı uykusuzluk semptomları görüldü. Hastanın günde 3 saat düzensiz uyuduğu belirlendi. Hastanın yaşadığı anksiyete ile birlikte gebeliğe bağlı ortaya çıkan nefes darlığı, mide yanması, sık idrara çıkma isteği ve krampların hastada uykusuzluğa neden olduğu belirlendi. Uykusuzluğun giderilmesi için anksiyeteyi gidermeye yönelik müzik dinleme, ailesi ve bebeği ile ilgili gelecekle ilgili hayal kurma gibi yaklaşımların yanı sıra bebek bakımına ilişkin aileden destek alındı. Olgunun 7 günden sonra yeterli düzeyde uyumaya başladığı (8 saat/gün, aralıksız, düzenli) ve dinlendiği belirlendi.

Postpartum dönemde; hastada epizyotomi ile ilişkili insizyon bölgesinde doku bütünlüğünde bozulma ve enflamasyona bağlı, doğum sonrası 24 saatte VAS skoruna göre orta derecede ağrı görüldü. Hekim istemine göre, 500 mg parasetamol tablet 4x1 tb olarak verildi. Ağrı tedaviye başladıktan 24 saat sonra ortadan kalktı.

Gebelikte, progesteron artışına bağlı barsak duvarındaki düz kaslarda gevşeme, kolonik su geri emiliminde artış, büyüyen uterus ve fetusun barsak lümenine direk basısı sonucu konstipasyon görülmektedir²⁸. Ayrıca, imatinibin gastrointestinal yan etkilerinden biri de konstipasyondur²⁹. Olgunun gebelik süresince kabızlık yakınması olmadı. Ancak olguda, epizyotomi ile ilişkili insizyon bölgesindeki dikişlerin zarar göreceğine ilişkin korku sonucu dışkılama gereksinimini erteleme eğilimi ve hareketsizliğe bağlı 3. günde konstipasyon ortaya çıktı. Sıvı ve lif içerikli gıda alımının artırılması ve hastanın mobilize edilmesi sonucu konstipasyon sorunu 3. günde giderildi.

Doğumdan sonra annenin bebeğini erken dönemde emzirmesi uterusun kasılarak hızla küçülmesini sağlamakta ve postpartum kanamayı azaltmaktadır. Emzirmeyle birlikte genital organların gebelik öncesi durumuna dönüşü hızlanmaktadır. Emzirme sonrasında da endorfin hormonu salgılanmakta ve bu hormon anneleri ruhsal olarak olumlu yönde etkilemekte, anneler kendilerini daha iyi hissetmektedirler³⁰. Bununla birlikte, emzirme sırasında anne ve bebek fizyolojik ve davranışsal açıdan uyum içindedir. Bu durum, anne ve bebek arasında sevgi dolu iletişim ve güçlü bir bağ kurulmasını sağlayarak bebeğin biyolojik ve nöro-gelişimsel sürecini olumlu yönde etkilemektedir^{31,32}. Ayrıca, anne sütü içerdiği T ve B lenfositleri, nötrofiller, makrofajlar, immunoglobulinler, Bifidus Faktörü, Laktoferrin, Laktoperoksidaz bebeğin bağışıklık sistemini güçlendirmekte ve bebeği birçok hastalıktan korumaktadır^{33,34}. Postpartum izlemi yapılan olgunun durumu düzelince bebeği yanına alındı, emzirmenin önemi, emzirme yöntemi, bebek bakımı hakkında bilgi verildi ve destek olundu. Hasta doğum sonrası bebeğini hemen emzirdi ve daha

sonraki süreçte 2 saatte bir 3 ay süre ile emzirdi. Emzirmeye ilişkin sorun yaşamadı.

Doğum sonrası taburculuk eğitimine eşlerin de dahil edilmesi, doğum sonrası yaşanan fiziksel ve duygusal değişimlerin sağlıklı bir şekilde yönetilmesine ve bu duruma bağlı oluşabilecek sorunların önlenmesine, eşler arasındaki ilişkinin güçlenmesine yardımcı olmaktadır³³. Bebek ve annenin taburculuk planı yapılırken eşler birlikte ele alındı. Eşi ve kendisine anne ve bebek bakımı, emzirme, beslenmede değişiklik, cinsel yaşam hakkında ve hematolojik kontrolleri hakkında bilgi verildi. Sitogenetik yanıtı olduğu için olgunun hekimi tarafından üç aylık bir emzirme dönemi sonrası imatinib tedavisine 1x600 mg olarak tekrar başlandı. Bebek sağlam çocuk polikliniği tarafından ek gıda ve aşıları konusunda takip ve bilgilendirme programına alındı.

İmatinib kullanan hastalar, tedaviye başladıktan sonra, hematoloji polikliniğinde 6 aylık aralarla hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt açısından takip edilmektedir^{35,36}. Ayrıca, bu hastalara istenmeyen durumların ortaya çıkmasını önlemek amacıyla kontrasepsiyon ve imatinib yan etkileri konusunda eğitim verilmesi gerekmektedir^{37,38}. Hastaya doğum sonrası hematoloji polikliniğine geldiği ilk kontrolde kontrasepsiyon ve imatinib yan etkileri konusunda eğitim verildi. Hastaya halen hematoloji polikliniğinde 6 ay ara ile hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt takibi yapılmaktadır.

Gebelik sırasında KML tanısı konulan ve imatinib tedavisi altında gebeliğini sürdüren hastalarda, başarılı bir tedavi sonucunun sağlanması için kadın doğum, hematoloji, pediatri, psikiyatri alanlarında çalışan hekim ve hemşirelerin yer aldığı multidisipliner bir ekip çalışması gerekmektedir. Kronik myeloid lösemili gebe olgularda kapsamlı bir hemşirelik bakımının uygulanması, anne ve fetus sağlığı açısından önemlidir. Hematoloji alanında çalışan hemşirelerin bu hasta grubunda, hastaya bakım vermenin yanı sıra hasta ve ailesine danışmanlık yapması, hastanın sağlığını sürdürme ve iyileştirme sürecinde gereksinim duyduğu konularda diğer disiplinler koordinasyonu sağlaması gerektiği düşünülmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Çalışma Olgu Sunumu olup etik kurul iznine gerek yoktur. Hastadan gerekli izinler alınmıştır.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: Y.K.; Veri toplama ve işleme: Y.K., R.A., H.Y.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: Y.K., H.Y.; Son halinin gözden geçirilmesi: Y.K., R.A., H.Y.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Fialkow P, Jacobson R, Papayannopoulou T. Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage. *Am J Med.* 1977;63(1):125-130.
2. Yadav U, Solanki SL, Yadav R. Chronic myeloid leukemia with pregnancy: Successful management of pregnancy and delivery with hydroxyurea and imatinib continued till delivery. *J Cancer Res Ther.* 2013;9(3):484-486. doi:10.4103/0973-1482.119305
3. Scheffler M, Di Gion P, Doroshenko O, Wolf J, Fuhr U. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: focus on 4-anilinoquinazolines. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(6):371-403.
4. Ali R, Özkalemkas F, Özkocaman V, et al. Successful pregnancy and delivery in a patient with chronic myeloid leukemia: a case report and review of the literature. *Springerplus.* 2016;5(1):215-217. doi:10.1186/s40064-016-3693-0
5. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020;34(4):966-984. doi:10.1038/s41375-020-0776-2
6. Takahashi N, Miura M. Therapeutic drug monitoring of imatinib for chronic myeloid leukemia patients in the chronic phase. *Pharmacology.* 2011;87(5-6):241-248. doi:10.1159/000324900
7. www.novartis.com.tr/sites/17.03.2020. Glivec product information.
8. Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: Specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin Hematol.* 2003;40(2 SUPPL. 2):21-25. doi:10.1053/shem.2003.50038
9. Madabhavi I, Sarkar M, Modi M, Kadakol N. Pregnancy outcomes in chronic myeloid leukemia: a single center experience. *J Glob Oncol.* 2019;5:1-11.
10. Pye S, Cortes J, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood.* 2008;111(12):5505-5508.
11. Ali R, Ozkalemkas F, Ozcelik T, Ozkocaman V, Ozkan A. Imatinib and pregnancy [5]. *J Clin Oncol.* 2006;24(23):3812-3813. doi:10.1200/JCO.2006.06.9310
12. Prabhaskar K, Sastry P, Biswas G, et al. Pregnancy outcome of two patients treated with imatinib. *Ann Oncol.* 2005;16(12):1983-1984.
13. Türk Hematoloji Derneği. Kronik myeloid lösemi (KML) tanı ve tedavi kılavuzu. *Türk Hematol Derneği.* Published online 2016:1-20. <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/69/bolum-i-kronik-miyeloid-losemi-kml.pdf>
14. Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. The assessment of fatigue: A practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res.* 2004;56(2):157-170. doi:10.1016/S0022-3999(03)00371-4
15. Ugur O. Symptom management of cancer patients. *Turkish J Oncol.* 2014;29(3):125-135. doi:10.5505/tjoncol.2014.1077
16. Salem W, Li K, Krapp C, et al. Imatinib treatments have long-term impact on placentation and embryo survival. *Sci Rep.* 2019;9(1):1-10. doi:10.1038/s41598-019-39134-0
17. Can G. Kanser hastasında yorgunluk. *HEMARGE.* 2006;3(2):10-17.
18. Çalışkan E, Gürhan N, Tekgündüz AİE. Distress, anxiety and depression in patients who have received hematologic cancer diagnosis. *Acta Oncol Turc.* 2017;50(3):207-217. doi:10.5505/aot.2017.70298
19. Arslan B, Arslan A, Kara S, Öngel K, Mungan MT. Risk factors for pregnancy anxiety and depression: assessment in 452 cases. *J Tepecik Educ Res Hosp.* 2011;21(2):79-84. doi:10.5222/terh.2011.45398
20. Zaman F, Özkan N, Toprak D. Gebelikte depresyon ve anksiyete. *Konuralp Tıp Derg.* 2018;10(1):20-25. doi:10.18521/kt.311793
21. Özdamar Ö, Yılmaz O, Beyca HH, Muheu M. Gebelik ve postpartum dönemde sık görülen ruhsal bozukluklar. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni.* 2014;45(2):71-77.
22. Gao M, Sun Y, Xie H, Fang S, Zhao X. Hysteroscopy prior to repeat embryo transfer may improve pregnancy outcomes for asymptomatic women with repeated implantation failure. *J Obs Gynaecol.* 2015;41(10):1569-1576.
23. Park J, Kim S, Oh C, Sung SY, Lee D, Kim Y. Differential tyrosine phosphorylation of leukemic cells during apoptosis as a result of treatment with imatinib mesylate. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;336(3):942-951. doi:10.1016/j.bbrc.2005.08.201
24. Ali C. Bir kayıp sonrasında zorluklar yaşayan üniversite öğrencilerine yönelik bir yas danışmanlığı modeli. *Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi Derg.* 2006;2(2):0. doi:10.17860/efd.36859
25. Kabaalioglu A. İkinci trimester ultrasonografi incelemesi. *Türk Radyoloji Semin.* 2017;5(2):202-214. doi:10.5152/trs.2017.505
26. Khalesi ZB, Bokaie M, Attari SM. Effect of pregnancy on sexual function of couples. *Afr Health Sci.* 2018;18(2):227-234. doi:10.4314/ahs.v18i2.5
27. Schover LR, van der Kaaij M, van Dorst E, Creutzberg C, Huyghe E, Kiserud CE. Sexual dysfunction and infertility as late effects of cancer treatment. *Eur J Cancer, Suppl.* 2014;12(1):41-53. doi:10.1016/j.ejcsup.2014.03.004
28. Aygün C, Aygün BK. Gebelik ve konstipasyon. *J Inonu Univ Med Fac.* 2010;17(1):71-75.
29. Tecen K. Tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda tedavi izleminde, ilaç etkileşimleri ve yan etkilerin saptanması ve önlenmesinde klinik eczacının rolü. Published online 2016.
30. Snapper LA, Hart KL, Venkatesh KK, Kaimal AJ, Perlis RH. Cohort study of the relationship between individual psychotherapy and pregnancy outcomes. *J Affect Disord.* 2018;239(June 2017):253-257. doi:10.1016/j.jad.2018.05.083
31. Martini J, Petzoldt J, Einsle F, Beesdo-baum K, Hö M, Wittchen H. Risk factors and course patterns of anxiety and depressive disorders during pregnancy and after delivery: A prospective-longitudinal study. 2015;175:385-395. doi:10.1016/j.jad.2015.01.012
32. Aslan Y, Ege E. Breastfeeding self-efficacy of mothers and relationship with depression risk <p>Annelerin emzirme öz-yeterliliği ve depresyon riski ile ilişkisi. *J Hum Sci.* 2016;13(2):3160. doi:10.14687/jhs.v13i2.3759
33. Gunes EF. Anne sütündeki biyoaktif bileşenler. *Türkiye Klin Beslenme ve Diyetetik Özel.* 2017;3(2):101-110. <https://www.researchgate.net/publication/315716309>
34. Yılmaz C, Taşpınar A. Doğum sonrası erken dönemde ebeveynlere verilen emzirme eğitiminin bebeklerin ilk altı ay anne sütü alma durumuna etkisi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilim Derg.* 2017;6(3):25-34.
35. Bilgen H, Kültürsay N, Türkyılmaz C. Turkish neonatal society guideline on nutrition of the healthy term newborn. *Turk Pediatr Ars.* 2018;53:S128-S137. doi:10.5152/TurkPediatrArs.2018.01813
36. Clark RE. Tyrosine kinase inhibitor therapy discontinuation for patients with chronic myeloid leukaemia in clinical practice. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;4:507-514. doi:10.1007/s11899-019-00548-2
37. Savage D, Antman K. Imatinib mesylate--a new oral targeted therapy. *N Engl J Med.* 2002;346(9):683-693.
38. Rousselot P, Huguet F, Rea D, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood.* 2007;109:58-60.

OLGU BİLDİRİMİ

Kasık Ağrısı ile Prezente Olan Kadın Sporcuda Görülen Multiple Stres Kırığı: Olgu Sunumu

Yağmur Çağla REİS, Barış NACİR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara.

ÖZET

Stres kırığı sporcularda ve askeri popülasyonda sık görülen kemiğin aşırı kullanım yaralanmasıdır. Sıklıkla tibiada ve metatarslarda görülür. Bu yazıda 25 yaşındaki kadın sporcuda konservatif olarak tedavi edilen sağ inferior pubik ramus, sağ asetabulum ve sol tibia metafiz kırığı multiple stres kırığı olgusu olarak sunulmuş ve multiple stres kırığı olan sporcularda predispozan faktörler, tanı, tedavi ve rehabilitasyon yaklaşımları literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kasık ağrısı. Sporcu yaralanması. Stres kırığı.

Multiple Stress Fractures Presented by Groin Pain in Female Athlete: A Case Report

ABSTRACT

Stress fracture is an overuse injury to the bone that is common in athletes and the military population. It is frequently seen in the tibia and metatarsals. In this article, a case of multiple stress fractures of the right inferior pubic ramus, right acetabulum and left tibia metaphysis, which were treated conservatively in a 25-year-old female athlete, was presented and predisposing factors, diagnosis, treatment and rehabilitation approaches in athletes with multiple stress fractures were discussed in the light of the literature.

Key Words: Groin pain. Athlete injury. Stress Fracture.

Stres kırığı sporcularda ve askeri popülasyonda sık görülen kemiğin aşırı kullanım yaralanmasıdır. Stres kırığı genellikle alt ekstremitede (olguların %95'inde) görülmektedir, en sık tibiada ve metatarslarda görülmekle birlikte femur, pelvis ve sakrum gibi kemiklerde de daha nadir olarak görülebilir. Bu yazıda 25 yaşındaki kadın sporcuda konservatif olarak tedavi edilen multiple stres kırığı olgusu sunulmuş ve multiple stres kırığı olan sporcularda predispozan faktörler, tanı, tedavi ve rehabilitasyon yaklaşımları literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

Yirmi beş yaşındaki kadın hasta polikliniğimize 2 haftadır süren, aniden başlayan, hareketle artan sağ kasık ağrısı şikâyeti ile başvurdu. Polis akademisi sınavına hazırlanan hasta 3 aydır düzenli olarak açık alanda koşu yaptığını, 20 gün önce egzersiz programında değişiklik yaptığını, koşu aktivitesine ek olarak sıçrama ve atlama hareketlerine başladığını ifade etti. Bir ay önce sol diz ağrısı şikâyeti ile doktora başvuran hastaya soğuk uygulama ve dizlik kullanımı ile birlikte steroid olmayan anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ) tedavisi önerilmişti, tedavi sonrası diz ağrısının azalmakla birlikte devam ettiğini ifade ediyordu. Hastanın özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik yoktu. Menstrüel periyotta düzensizlik, kilo kaybı ve özel bir diyet programı uygulama tarif etmiyordu. Hastanın beden kitle indeksi 22,3 kg/m² idi.

Yapılan fizik muayenede sağ kalça hareketleri eklem hareket açıklığı sonunda ağrılı idi. Sağda inguinal bölgede ve kalça adduktörleri boyunca hassasiyet mevcuttu, adduktör kasların tendonu üzerinde hassasiyet ile sağ alt ekstremitenin dirençli addüksiyonu sırasında ağrı artışı tarifliyordu. Sağda

Geliş Tarihi: 02.Ocak.2022

Kabul Tarihi: 12.Nisan.2022

Dr. Yağmur Çağla REİS
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği,
Ankara
Tel: 0312 306 50 00
E-posta: caglareis@gmail.com

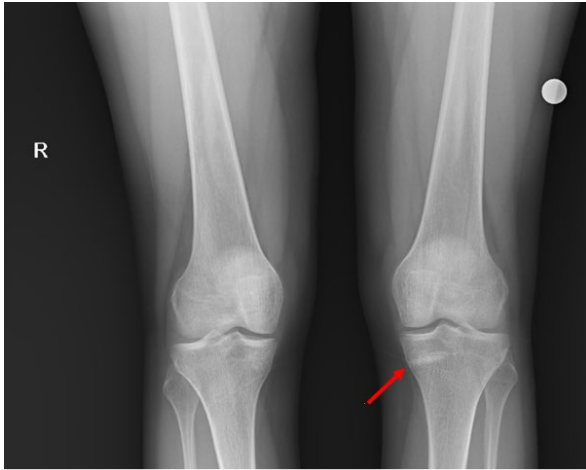
Yazarların ORCID Bilgileri:

Yağmur Çağla REİS: 0000-0003-0605-4133
Barış NACİR: 0000-0002-9163-2569

FABER testi pozitif olarak saptandı. Tek ayak üzerinde sıçrama testi pozitif. Alt ekstremitenin fizik muayenesinde ekimoz, eritem, ödem yoktu ve her iki femoral, popliteal, tibialis posterior ve dorsalis pedis nabızları alınıyordu. Alt ekstremitte nörolojik muayenesi doğaldı. Hastada fizik muayenede bilateral hafif dinamik pes planus dışında patolojik biyomekanik özellik (genu varum, femoral anteversiyon, bacak uzunluğu farkı vs.) saptanmadı. Hastanın sistemik muayenesinde herhangi bir patoloji saptanmadı.

Hastadan tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, C reaktif protein, tiroid fonksiyon testleri, parathormon, vitamin D, elektrolit (kalsiyum, fosfor, magnezyum) düzeyleri istendi. D vitamini 17 µg/l olarak sonuçlandı, diğer laboratuvar değerleri normal aralıktaydı.

Hastanın çekilen pelvis ön-arka grafisinde kalça eklem aralığı normal olarak tespit edildi, sağ sakroiliak eklemdede kortikal düzensizlik görülen hastadan şiddetli ağrısı olması nedeni ile sakroiliak ve kalça manyetik rezonans görüntüleme (MRG) istendi. Hastanın sol diz ağrısı öyküsü olması nedeniyle incelenen diz röntgeninde, sol metafizer yüzeyde skleroz artışı görüldü (Şekil 1).



Şekil 1:

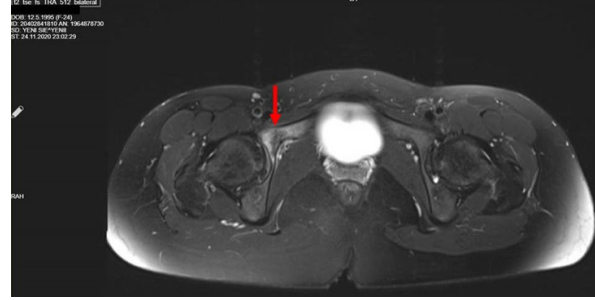
Sol diz röntgeninde, sol metafizer yüzeyde skleroz artışı görülmekte.

Hastanın kalça MRG'sinde 'sağda inferior ve superior pubik ramusta, sağ asetabulumda ödematöz kemik iliği sinyali ve inferior pubik ramusta fraktür (Şekil 2) lehine milimetrik kortikal düzensizlik izlendi. Komşu yumuşak doku planlarında ve her iki tarafta rektus femoris kas planlarının üst kesimlerinde hafif ödematöz alan' tespit edildi (Şekil 3).

Sakroiliak MRG'de ise 'solda eklemin anterior süperior kesiminde iliak yüzeyde minimal düzensizlik, solda ekleme komşu sakral yüzeyde şüpheli milimetrik ödematöz sinyal değişikliği' mevcuttu.

Hastanın daha önceden ortopedi ve travmatoloji bölümü tarafından istenen sol diz MRG'sinde, femur ve tibia medial kondilinde kontüzyo ile uyumlu kemik iliği ödemi izlendi ve tibia medial epifizometafizer bileşkede deplase olmayan fraktür hattı görüldü.

Olgu klinik ve MRG ışığında çoklu stres kırığı olarak değerlendirildi. İstirahat, parasetamol (çok şiddetli ağrı durumunda NSAİİ) ve aktivite modifikasyonu önerilen hastanın kasık ağrısı şiddeti 8 haftanın sonunda görsel analog skalasına göre 10 puandan 1 puana geriledi. Kalça hareket açıklıkları tam ve ağrısız duruma gelirken, addüktör kaslardaki hassasiyeti kayboldu.



Şekil 2:

Kalça MRG'sinde sağda inferior ve superior pubik ramusta, sağ asetabulumda ödematöz kemik iliği sinyali ve inferior pubik ramusta fraktür lehine milimetrik kortikal düzensizlik izlenmekte.



Şekil 3:

Yumuşak doku planlarında ve rektus femoris kas planlarının üst kesimlerinde hafif ödematöz alan görülmekte.

Tartışma ve Sonuç

Stres kırığı bir aşırı kullanım yaralanmasıdır. Genellikle dayanıklılık ve askeri faaliyetler de dahil olmak üzere spor faaliyetlerinde meydana gelir ve normal kemik dokusu üzerindeki anormal bir yükten kaynaklanır.¹

Kemiğin tekrarlayan strese tepkisi, osteoblastik yeni kemik oluşumu üzerindeki artmış osteoklastik aktivitedir ve bu kemiğin geçici olarak zayıflamasına neden olur. Nihai adaptif yanıt, takviye sağlamak için periosteal yeni kemik oluşumdur. Bununla birlikte, fiziksel stres devam ederse, osteoklastik aktivite baskın olabilir. Bu durum mikro çatlaklarla sonuçlanabilir ve sonunda gerçek bir kortikal kırılma (stres kırığı) ortaya çıkabilir.²

Stres kırıkları en çok tibiada görülür, bunu metatarslar (özellikle ikinci ve üçüncü metatarslar) ve fibula izler.³ Aksiyel iskeletteki stres kırıkları seyrek ve esas olarak kostalar, pars interartikularis, lomber omurga ve pelviste yerleşir.⁴

Stres kırıklarının patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Stres kırığı gelişiminde tanımlanan faktörler genelde ekstrinsik ve intrinsik faktörler olmak üzere iki ana grupta toplanabilir.

Ekstrinsik faktörler arasında antrenman ve egzersiz programı, ayakkabı türü, antrenman ve egzersiz yapılan yüzey ve yapılan spor tipi sayılabilir.²

İntrinsik faktörler arasında ise yaş, cinsiyet, aerobik kapasite, kas gücü, kas fleksibilitesi ve kinetik biyomekanik değişiklikler sayılabilir. Ön ayakta varus, aşırı pronasyon veya supinasyon, ekstremite boyundaki eşitsizlikler, pes cavus ve pes planus, kalçanın aşırı eksternal rotasyonu, Q açısındaki artış gibi faktörler stres kırığı gelişimi için risk faktörleridir.⁵

Kadın atlet üçlüsü (FAT), enerji tüketiminden daha fazla enerji harcamasını içeren menstrüel düzensizlikler veya amenore ve düşük kemik mineral yoğunluğuna yol açan bir bozukluktur. Düşük enerji mevcudiyeti genellikle düzensiz yemek tüketimi veya yeme bozukluğu ile ilişkilidir. Düşük enerji mevcudiyeti hormonal adaptasyonlara yol açar, bu da adet düzensizliklerine ve kemik sağlığının bozulmasına neden olur. Stres kırıkları ve osteoporoz sıklığı bu popülasyonda artmıştır. Bu nedenle genç kadın atletlerde anamnezde menstrüel düzen ve beslenme alışkanlığının sorgulanması değerlidir.^{6,7}

Bir stres kırığının tipik öyküsü, başlangıçta mevcut olmayan ancak bir egzersizin sonuna doğru ortaya çıkan, sinsi başlangıçlı lokalize ağrıdır. Stres kırığından ani bir fiziksel aktivite artışı veya sınırlı dinlenme ile tekrarlanan aktivite durumunda şüphelenilmelidir. Bu ağrı çoğu durumda aktivite ile artar ve dinlenme ile azalır.¹

Şüpheli bir stres kırığı öyküsü alınırken predispozan faktörlerin aydınlatılması önemlidir. Hastaya kemik sağlığı ile ilgili ve antrenman modelleriyle ilgili sorular sorulmalıdır. Eğitimde ne gibi değişiklikler oldu? Koşuların sıklığında, yoğunluğunda veya mesafesinde bir artış oldu mu? Koşu yüzeyi, teknik veya ayakkabılarda yakın zamanda bir değişiklik oldu mu? Bu soruların cevapları müdahale için fırsatlar sağlayabilir.

Fizik muayenede fokal kemik hassasiyeti tespit edilir. Kemik üzerinde şişlik, kızarıklık veya sıcaklık diğer olası muayene bulgularıdır. "Sıçrama testi" (hastadan tek bir bacağına üzerinde atlaması istenir), özellikle pelvis bölgesinde yoğun lokalize ağrıyı tetiklediğinden sakral stres kırıklarında pozitifdir.⁸

Muayenede bacak uzunluğu farklılıkları; ayak mekaniği (pes cavus veya planus); genu varum; ve femoral anteversiyon, q açısı değerlendirilmelidir.^{9,10}

Multiple stres kırığı olan olgularda tam kan sayımı, rutin biyokimyasal testler ve tiroid fonksiyon testleri, kalsiyum metabolizma testleri ve vitamin d gibi laboratuvar testleri istenmelidir. Kilo kaybı ve iştahsızlık durumlarının varlığında beslenme belirteçleri istenmelidir. Dismenore öyküsü olduğunda hormonal düzeyler (FSH ve östradiol) araştırılmalıdır.⁵

Görüntüleme incelemeleri, stres kırıklarının teşhisi, prognozu ve takibi için çok önemlidir. Direkt grafi tercih edilen ilk yöntemdir; ancak genellikle erken evrelerde normaldir. Radyografik anormallikler yaklaşık 3 haftalık süreden sonra ortaya çıkar bu nedenle akut stres kırıklarını belirlemede yardımcı olmazlar.¹¹ Kırık hattı stres kırığında nadir olarak görülür. X-ışınları daha çok periosteal kalınlaşma veya skleroz, kortikal değişiklikler, endosteal kalınlaşma gibi dolaylı stres kırığı belirtilerini tanımlar. İlk birkaç haftadan sonra, iyileşen bir kırığın en yaygın bulgusu görünür bir kallustur.

Üç fazlı kemik sintigrafisinde (teknesyum-99 m) üç ila beş gün sonra kemik dokuda değişiklikler görülebilir; ancak radyasyona maruz kalma riski ve stres kırıklarının teşhisinde MRG'nin öne çıkması nedeniyle nadiren kullanılmaktadır.³

Stres kırıklarının teşhisi için en sensitif ve spesifik görüntüleme yöntemi MRG'dir. İyonlaştırıcı radyasyon içermemesi ve yumuşak doku görselleştirebilme yeteneği avantajlarındandır, dezavantajı ise MRG'de görülen tüm stres reaksiyonlarının klinik semptomlarla ilgili olmamasıdır.

Kemik iliği ve yumuşak doku planlarındaki ödem MRG'de erken dönemde görülebilir ek olarak endosteal ve kortikal kemikteki değişiklikler tespit edilebilir. MRG'nin sintigrafik tetkike göre avantajları: kırık lokalizasyonu, kırık hattı ve tipinin belirlenmesi, periosteal ve endosteal reaksiyonun tespittir.^{12,13}

Fredericson, MRG'de görülen değişiklikleri kullanarak bir stres kırığı sınıflandırması oluşturmuştur (Tablo I).¹⁴

Tablo I. Fredericson'a göre MRG bulguları

| Lezyon aşaması | MRG bulguları |
|----------------|---|
| 0 | Normal |
| 1 | Periosteal ödem |
| 2 | T2 ağırlıklı görüntülerde periosteal ve medüller ödem |
| 3 | T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde periosteal ve medüller ödem |
| 4 | Görünür kırık hattı ile periosteal ve medüller ödem |

Bilgisayarlı tomografi taramaları, stres kırıklarının teşhisinde yararlı olarak tanımlanmıştır, ancak MRG'nin yumuşak dokunun eşzamanlı değerlendirmesi avantajından yoksundur.¹⁵

Kırıklar, prognoz ve tedavinin belirlenebilmesi için sınıflandırılmalıdır. Stres kırıkları yüksek ve düşük riskli kırıklar olarak sınıflandırılabilir. Yüksek riskli kırıklar; femur boynu, tibia ön kortikal kemiği, patella, medial malleol ve naviküler kemikte görülürken, düşük riskli kırıklar klavikula, skapula, humerus, ulna, radius, kostalar, femoral ve tibial diyafiz sakrum ve iskiyopubik ramusta görülür.⁸

Stres kırıklarının büyük çoğunluğu konservatif tedavi ile iyileşir; bununla birlikte, yüksek riskli kırıklarda küçük bir yüzde, kaynama olmaması veya gecikmesi nedeniyle cerrahi müdahale gerekebilir.⁸ Düşük riskli kırıklar kompresyon sonucu oluşan stres kırıkları olarak bilinir, genelde 4-6 hafta süreli istirahat ve ağrı ile ilişkili aktivitelerden kaçınmayı içeren tedavi ile 8 haftada iyileşir.¹¹

Stres kırıklarını yeterince tedavi edebilmek için hastalığa neden olan risk faktörlerini belirlemek ve risk faktörlerinin düzeltilmesi önem taşımaktadır. Dinlenme döneminde esneklik, güç ve kardiyovasküler fiziksel kondisyonu sürdürmek için hastanın kontrollü bir egzersiz programına girmesi gerekir.¹⁶

Bizim olgumuzda inferior pubik ramusta ve tibiadaki stres kırıkları düşük riskli stres kırığı olarak değerlendirildi. Olgumuzda çoklu stres kırığına neden olabilecek biyomekanik, hormonal ve nutrisyonel faktörler tespit edilmedi. Öyküsünden edinilen bilgiye göre çoklu stres kırığına son 1 ay içindeki egzersiz tipi ve şiddetindeki değişikliğin neden olduğu düşünüldü. 4-6 hafta istirahat, analjezik ve aktivite modifikasyonu önerildi. Bu olgu çoklu stres kırığı olan olguların klinik özellikleri, predispozan faktörlerin değerlendirilmesi tanı ve tedavideki güçlüklerin önemine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur. Bu olgu sunumu nedeni ile kasık ağrısının ayırıcı tanısında gözden kaçırılan bir durum olan stres kırığına vurgu yapılmıştır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Çalışma Olgu Sunumu olup etik kurul iznine gerek yoktur. Hastadan gerekli izinler alınmıştır.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: Y.Ç.R., B.N.; Veri toplama ve işleme: Y.Ç.R.; Analiz ve verilerin yorumlanması: Y.Ç.R., B.N.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: Y.Ç.R., B.N.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu olgu sunumu yazılırken herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Saunier, J., & Chapurlat, R. Stress fracture in athletes. *Joint Bone Spine*. 2018; 85(3), 307-310.
2. Harrast, M. A., & Colonno, D. Stress fractures in runners. *Clinics in sports medicine*. 2010; 29(3), 399-416.
3. Carmont R.C., Mei-Dan O., Bennell L.K. Stress fracture management: current classification and new healing modalities. *Oper Tech Sports Med*. 2009; 17:81-89.
4. Royer M., Thomas T., Cesini J., Legrand E. Stress fractures in 2011: practical approach. *Joint Bone Spine*. 2012;79(Suppl. 2):86-90.
5. Bennell K, Matheson G, Meeuwisse W, Brukner P. Risk factors for stress fractures. *Sports Med* 1999;28(2):91- 122.
6. De Souza, M. J., Nattiv, A., Joy, E., Misra, M., Williams, N. I., Mallinson, R. J., et al. 2014 female athlete triad coalition consensus statement on treatment and return to play of the female athlete triad: 1st International Conference held in San Francisco, California, May 2012 and 2nd International Conference held in Indianapolis, Indiana, May 2013. *British journal of sports medicine*. 2014; 48(4), 289-289.
7. Williams, N. I., Koltun, K. J., Strock, N. C., & De Souza, M. J. Female athlete triad and relative energy deficiency in sport: A focus on scientific rigor. *Exercise and sport sciences reviews*. 2019; 47(4), 197-205.
8. Kahanov, L., Eberman, L. E., Games, K. E., & Wasik, M. Diagnosis, treatment, and rehabilitation of stress fractures in the lower extremity in runners. *Open access journal of sports medicine*. 2015; 6, 87.
9. James S.L. Bates B.T. Ostermig L.R. Injuries to runners. *Am J Sports Med*. 1978; 6: 40-50.
10. Matheson, G. O., Clement, D. B., McKenzie, D. C., Taunton, J. E., Lloyd-Smith, D. R., & MacIntyre, J. G. Stress fractures in athletes: a study of 320 cases. *The American journal of sports medicine*. 1987; 15(1), 46-58.
11. Leal, C., D'Agostino, C., Garcia, S. G., & Fernandez, A. Current concepts of shockwave therapy in stress fractures. *International Journal of Surgery*. 2015; 24, 195-200.
12. Sofka CM. Imaging of stress fractures. *Clin Sports Med*. 2006;25(1):53-62, viii. Review.
13. Atalar H, Yanık B, Polat O, Sonel Tur B. Stres Kırıkları: Üç olgunun değerlendirilmesi ve literatür incelemesi. *Romatizma* 2007;22(1): 31-35.
14. Fredericson M., Bergman A.G., Hoffman K.L., Dillingham M.S. Tibial stress reaction in runners. Correlation of clinical symptoms and scintigraphy with a new magnetic resonance imaging grading system. *Am J Sports Med*. 1995;23(4):472-481.
15. McCormick F, Nwachukwu BU, Provencher MT. Stress fractures in runners. *Clin Sports Med*. 2012;31(2):291-306.
16. Hammond J.W., Hinton R.Y., Curl L.A., Muriel J.M., Lovering R.M. Use of autologous platelet-rich plasma to treat muscle strain injuries. *Am J Sports Med*. 2009;37(6):1135-1142.

DERLEME

Erkek İnfertilitesinde Güncel Semen Biyobelirteçleri

Hatice Nur ŞEFLEK¹, Fatma Zehra ERBAYRAM², Esmâ MENEVŞE³

¹ KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Konya.

² KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya.

³ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya.

ÖZET

İnfertiliteden etkilenen çiftler giderek artmaktadır. Erkek infertilite değerlendirilmesinde ilk adım, semen analizidir. Ancak seminal kompozisyon çevresel faktörlerden ve diğer patolojik durumlardan etkilendiği için erkek infertilite tanısında kesin bir sonuç vermediği durumlar söz konusudur. Bu nedenle, erkek infertilitesinin tanısı veya tedavisi sürecinde farklı disiplinlerin çalıştığı diagnostik ve prognostik testlere ihtiyaç duyulmakta ve son yıllarda artan ivme ile çalışmalar devam etmektedir. Seminal plazma sıklıkla biyoloji alanının fertilizasyon durumunun değerlendirilmesinde tercih ettiği numune tipidir. Seminal plazmada kolay analiz edilebilen, biyokimyasal açıdan test duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek biyobelirteçlerin belirlenmesi ve tanımlanmasının spermioyogram analizlerine ilaveten tanı ve tedavide infertil erkeklerin daha iyi tanımlanmasında bir yöntem olarak kullanılabilir. Dolayısıyla seminal plazma biyobelirteçleri ilerleyen zamanlarda erkek faktörlü infertilitenin değerlendirilmesinde ön analizlerden olacak gibi görünmektedir. Güncel çalışmalar seminal plazma biyobelirteçlerinin, azospermi vakalarında invaziv testis biyopsisine ek olarak yapılabileceğini ve hatta bazı belirteçlerin öncelikli olarak tercih edilebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, obstrüktif ve non-obstrüktif azospermi ayrımının yapılabildiği bildirilmektedir. Bununla birlikte, infertil erkek bireylerde yakın gelecekte spermioyogram analizlerinin yanında diagnostik ve prognostik biyobelirteçlerin biyokimyasal rollerini ve analizlerinin önemi vurgulamak üzere planlanan bu derlemenin literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Erkek infertilitesi. Semen proteomik. TEX101. SPTRX3. MDA.

Current Semen Biomarkers in Male Infertility

ABSTRACT

The number of couples affected by infertility is increasing. The first step in male infertility is semen analysis. However, since the seminal composition is affected by environmental factors and other pathological conditions, there are cases where it does not give a definite result in the diagnosis of male infertility. For this reason, diagnostic and prognostic tests investigated by different disciplines are needed in the diagnosis or treatment of male infertility, and studies have continued with increasing note in recent years. Seminal plasma is often the type of sample preferred by biology field in the evaluation of fertilization status. In addition to spermioyogram analysis to determine and identify the biomarkers that can be easily analyzed in seminal plasma, and have high biochemical test sensitivity and specificity can be used as a method for better identification of infertile men in their diagnosis and treatments. Therefore, seminal plasma biomarkers seem to be one of the preliminary analyzes in the evaluation of male factor infertility in the future. Recent studies show that seminal plasma biomarkers can be performed in addition to invasive testicular biopsy in cases of azospermia, and even some markers may be preferred as a priority. However, it is reported that it is possible to distinguish between obstructive and non-obstructive azospermia. However, we think that this review, which is planned to emphasize the importance of biochemical roles and analyzes of diagnostic and prognostic biomarkers in addition to spermioyogram analyzes in infertile male individuals in the near future, will contribute to the literature.

Key Words: Male infertility. Semen proteomic. TEX101. SPTRX3. MDA.

Geliş Tarihi: 09.Şubat.2022

Kabul Tarihi: 15.Mart.2022

Arş. Gör. Fatma Zehra ERBAYRAM
KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi
Akabe Mah. Alaaddin Kap Cad. No:130 42020
Karatay
KONYA / TÜRKİYE
Tel: 0507 411 06 38
E-posta: fatma.zehra.erbayram@karatay.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgisi:

Hatice Nur ŞEFLEK: 0000-0003-2969-2322
Fatma Zehra ERBAYRAM: 0000-0002-9305-4782
Esmâ MENEVŞE: 0000-0002-5477-5667

Klinik olarak infertilite, çiftlerin yaklaşık olarak bir yıl korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen çiftin çocuk sahibi olamaması olarak tanımlanır. Çiftlerin yaklaşık %15'inin infertilite sebebiyle tıbbi yardıma ihtiyaç duyduğu, fertilite sorunlarının da yaklaşık %50'sinin erkek faktörüne bağlı olduğu bildirilmiştir¹. Erkek infertilitesi; doğuştan ya da edinilmiş ürogenital bozukluklar, ürogenital sistem enfeksiyonları, varikosel, immünolojik faktörler, endokrin bozukluklar, sistematik hastalıklar ve genetik hastalıklar gibi birçok faktörden kaynaklanmakla birlikte, infertil erkek bireylerin % 40-50'sinde sorumlu bir faktör bulunmamaktadır².

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO, 1980) tanımlamış olduğu ilk sınıflama, sperm morfolojisinin değerlendirilmesi bakımından oldukça büyük bir adım olmuştur. Daha sonrasında Hofmann, Dusseldorf ve Haider sınıflaması (1985) adı altında yeni bir morfoloji sınıflamasını ortaya koymuşlardır. Bu sınıflama yönteminde akrozom hasarlarına ve spermatozoonun uzamasına daha fazla önem verilmiştir. 1987'de yayınlanan WHO kılavuzu ile semen analiz kriterleri yeniden güncellenmiştir. 1992'deki yayınlanan WHO sınıflamasında ise sperm morfoloji değerlendirilmesi daha ayrıntılı olarak incelenmiştir. Morfolojik yönden normal grubun yanında anomaliler dört sınıf halinde sınıflandırılmış olup, teratozoospermi indeksi hazırlanmıştır. Sperm morfoloji değerlendirilmesine yönelik bir diğer çalışmada Tygerberg kriterleri Menkveld ve Kruger tarafından tanımlanmıştır. Bu sınıflandırma yönteminde, spermatozoon bir bütün olarak incelenir³. Spermioyogram sonuçları, sperm döllenme kapasitesini göstermede özgül değildir ve erkek fertilitésinin kaba bir tahminini içerir. Bu nedenledir ki, bu veriler bireylerin fertilizasyon durumunun değerlendirilmesinde yetersiz kalabilmekte ve hekimler ek tanısal biyobelirteçlere ihtiyaç duymaktadırlar⁴.

Seminal plazma bileşenleri enfeksiyonlardan, çevresel faktörlerden ve diğer patolojilerden etkilenmektedir ve spermioyogram analizi ile kesin tanıya gidilememektedir⁵; böyle olgularda hastalara idiyopatik erkek infertilitesi tanısı konulmakta ve özgün bir tedavi sağlanamamaktadır⁶.

Son yıllarda yapılan birçok çalışma verilerine göre genetik faktörlerin, proteinlerin ve metabolitlerin erkek infertilitesine neden olabileceği bildirilmektedir. Bu infertil erkeğe özgü metabolitlerin tespit edilebilmesi çok şey vaat etmektedir. Bu nedenle son yıllarda, bir proteinin varlığı, bolluğu ve translasyon sonrası modifikasyonları hakkında bilgi veren proteomik çalışmalarda ilerlemeler, araştırmacıları seminal plazmada yeni biyobelirteçlerin arayışına yöneltmiştir⁷.

Seminal plazma, ejakülasyon sırasında erkek ve dişi üreme sisteminden geçen ve başarılı fertilizasyon için oosite ulaşan sperm taşıyan semenin sıvı kısmıdır. Seminal plazma proteinler (enzimler, sitokinler, Testis- İfade Protein 101 (TEX101), İnsan Akrozomal Vezikül Proteini 1 (ACRV1), Prostata Özgü Antijen (PSA), Prostata Özgü Asit Fosfataz (PSAP), vb.), lipidler, şekerler (fruktoz), hüresiz nükleik asit (DNA, mikroRNA ve LncRNA) ve küçük moleküllü metabolitlerin yanı sıra inorganik kimyasallar (iyonlar; Ca²⁺, Mg²⁺, Zn²⁺, Cu²⁺, vb.) gibi karmaşık heterojen moleküler yapılardan oluşur.

Genel olarak, seminal plazma faktörleri, epididimde sperm olgunlaşması ve kapasitasyon gibi moleküler kaskadları düzenleyerek sperm biyolojik aktivitesi ve

motilitesi için gerekli olan enerjiyi sağlar. Dolayısıyla, plazma molekülleri, sperm konsantrasyonu, hareketliliği, morfolojisi ve infertilite nedeni hakkında fikir verebilir. Özellikle, bu kapsamda bildirilen veriler, seminal plazmanın sadece sperm için gerekli bir ortam olmadığını, aynı zamanda sperm için temel fonksiyonu için gerekli modülatörleri içerdiğini göstermektedir. Erkek infertilitesinde analizi önemli olan seminal plazmanın yeni yönlerinin ortaya çıkarılmasında ve daha iyi anlaşılmasında genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik çalışma alanlarındaki gelişen teknolojiler olanak sağlamıştır⁸.

Bilindiği üzere, seminal plazmadaki birçok yeni keşfedilmiş proteinler semen parametreleri ile ilişkilidir. Sharma ve ark. (2013) sperm konsantrasyonu ve morfolojisine göre 4 grup oluşturduğu çalışmalarında, Prolaktin İndüklü Protein (PIP), Semenogelin II (SgII) prekürsörü, albumin preprotein, laktotransferrin, epididimal salgılayıcı protein E1 prekürsörü, ekstrasellüler matriks protein-1 izoform I prekürsör, prosaposin izoform A preprotein, kathepsin D preprotein, prostat spesifik antijen izoform I preprotein, çinko alfa-2 glikoprotein 1, ve klusterin izoform 1 yapılarının tüm gruplarda (NN = 26, normal sperm sayılı ve normal morfolojiye sahip grup; NA = 22, normal sperm sayısı ve anormal morfolojiye sahip grup; ON = 6, oligozoospermik ve normal morfolojiye sahip grup; OA = 10, oligozoospermik ve anormal morfolojiye sahip grup) LC-MC /MC cihazı ile tespit etmişlerdir. Transferrin, salgılayıcı lökosit peptidaz inhibitör prekürsör, ubiquitin ve ribozomal protein S27 a prekürsör, prostaglandin H2 D izomeraz proteinleri ise ON grubunda tespit edilemedi. CD177 molekülünün NN grubunda tespit edilmemekle birlikte; orosomukoid 2 sadece NN grubunda bulunduğu bildirilmiştir. Protein tirozin fosfataz, reseptör tip, sigma izoform 1 prekürsör ve asidik epididimal glikoprotein- benzeri 1 izoform 1 prekürsör protein OA grubunda eksprese edilmediği tespit edilmiştir. Bu çalışma ile Sharma ve ark. sperm kalitesi düşük erkek bireylerin seminal plazmasında aşırı veya az eksprese edilen proteinleri belirleyerek erkek infertilitesinde potansiyel biyobelirteç olarak kullanılabilceğini bildirdiler⁹. Wu ve ark. (2019), astenozoospermik hastalarda kantitatif proteomlarla 29 farklı proteinin ekspresyon düzeyleri tanımlanmış olup, sperm motilitesinin moleküler temellerini incelemek için aday hedefler olarak kullanılabilir olduğunu önermişlerdir¹⁰. Dolayısıyla, sperm motilitesi ile doğrudan veya dolaylı olarak ilişkili potansiyel protein hedeflerini araştırmak, bu proteinlerin veya kompleks yapıların sadece diagnostik açıdan değil aynı zamanda prognostik bakımdan da fertilizasyon durumunda önemlidir.

Seminal plazma proteinlerinin nispeten yüksek seviyeleri, erkek fertilizasyon bozukluklarının invaziv olmayan teşhisi için biyobelirteç kaynakları olarak kullanılabilmesi bakımından son derece umut vericidir. Biyomarkerların bulunması ağırlı biyopsiden

Erkek İnfertilitesinde Semen Biyobelirteçleri

ve tanı-sonuç hatalarından kaçınmayı sağlayabilir. Seminal plazmadaki anormal protein konsantrasyon değişiklikleri, patolojik süreç aşamalarını gösterebilir ve erkek infertilite farklı tiplerinin ayırt edilebilmesini sağlayabilir. Günümüze kadar doğrulanmış ve onaylanmış protein biyobelirteçleri ACRV1, ECM1 ve TEX101'dir⁴. Öyle ki, L-PGDS (lipokalin tipi prostaglandin D sentaz) gibi proteinler normal, obstrüktif azospermi (OA) ve non-obstrüktif azospermi (NOA) hastalarını potansiyel olarak ayırt edebildiği savunulmaktadır¹¹.

Günümüze kadar gelen çalışmalar doğrultusunda erkek fertilitesi mekanizmasında rol alan ekspresyonun varlığı/yokluğu infertiliteye sebep olabilen seminal plazmadaki analizleri ile biyobelirteç olarak değerlendirilmiş olan bazı protein ve biyolojik yapılar için yeni seminal plazma özetlenmiştir (Tablo I).

Testis İfade Protein 101 (TEX101)

Sperm yüzeyinden ayrılabilen ve epididimde sperm olgunlaşması sırasında seminal plazmaya salınabilen germ hücrelerinde spesifik ifade edilen bir membran glikoproteinidir¹². Yetişkin farelerde, esas olarak TEX101; testis içindeki spermatositler, spermatidler ve sperm (özellikle kuyruk bölgesinde) plazma membranı üzerinde yer alır^{13,14}. Spermde TEX101 proteinin bulunması, genital kanallarda olgun sperm hücresinin var olduğunu gösterir, olgun sperm ile bu proteinin miktarı doğru orantılıdır. Sperm üretiminin olduğu ve spermiyogram analiz sonucu bakımından normal değerlere sahip olan olgularda, TEX101 düzeyleri anlamlı derecede yüksektir. Sperm üretiminin hiç olmadığı germinal aplazi vakalarında ise bu miktar sifıra yaklaşır. TEX101 düzeylerinin belli bir eşik değerinde olması, testiste olgun sperm hücresi varlığı açısından önemli bir göstergesidir^{15,16}. Sonuç olarak, azospermili bir hastada kanal tıkanıklığı veya hormon bozukluğu gibi bir sorun yoksa spermde TEX101'in eşik değerine yakın değerde bulunması, testislerde olgunluk aşamasında sperm üretiminin var olduğuna işaret etmektedir. Eşik değerinin üzerinde olması ise, testislerde olgun sperm hücresi varlığının çok daha yüksek olduğunu gösterir¹⁵. Azospermide konsantrasyonun analiz edilmesi ve belirgin olarak azalması, azospermiyi normal kontrollerden ayırt etmede değerli kılar. Ayrıca, spesifik ekspresyon paterni, hipospermatogenez (HS), maturasyon durması (MA) ve germinal aplazi dahil olmak üzere çeşitli histopatolojik NOA alt tiplerinin ayırt edilmesini sağlar. Yapılan çalışmalarda, fertil erkeklerde ortalama seminal TEX101 konsantrasyonunun yaklaşık 2 mg/mL' olduğu, buna karşın HS ve MA'lı NOA vakalarında seminal plazma seviyeleri (<120 ng/mL) düşük olduğu ve germinal aplazide germ hücrelerinde saptanamadığı bildirilmektedir¹⁵.

Tablo I. Erkek fertilizasyonunda çeşitli seminal plazma biyobelirteçlerin biyolojik işlevleri ve rolleri

| Numara | Seminal plazma biyomarkeri | Biyolojik işlev | Erkek infertilitesinde rolü |
|--------|----------------------------|---|--|
| 1. | TEX101 | Obstrüktif ve non-obstrüktif azosperminin invaziv olmayan teşhisi ve non-obstrüktif azosperminin farklı alt tiplerini ayırt edebilir ¹⁵ . | Oligozospermik bireylerin tespitinde kullanılabilecek bir biyobelirteçtir ⁷⁷ . |
| 2. | ECM1 | Spermatogenez düzenler ¹⁵ . | Obstrüktif ve non-obstrüktif azospermiyi ayırt edebilir ^{4,21} . |
| 3. | ACRV1 | Sperm-zona pellusida bağlanmasına veya penetrasyonuna ve memeli spermatogenezine yardımcı olur ²⁶ . | Spermatogenezde rol alır ²⁵ . |
| 4. | Ubiquitin | Sperm kalitesini düzenler ²⁸ . | Yüksek ubiquitin seviyesi, normal sperm sayısı-motilitesi-morfolojisi ile ters orantılıdır ²⁸ . |
| 5. | PSA | Meniyi sıvılaştırır ³² . (likefaksiyon) | Sperm motilitésinin güçlü belirleyicisidir ³² . |
| 6. | Semenogelin II | Sperm motilitésini için gereklidir ³⁵ . | Sperm motilitésinde rol alır ³⁵ . |
| 7. | L-PGDS | Epididimde olgunlaşan spermelere retinoid, esansiyel yağ asitleri ve tiroid hormonlarını sağlar, sperm motilitésini artırır ⁴⁰ . | Obstrüktif ve non-obstrüktif azospermiyi ayırt eder ¹¹ . |
| 8. | LDHC | Sperm fonksiyonu için gerekli olan glikoliz sürecinde ve sperm kuyruğunda ATP üretiminde rol alır ⁴⁴ . | Sperm motilitésinin göstergesidir ⁴⁴ . |
| 9. | MDA | Spermelerde lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ⁴⁹ . | Yüksek seminal plazma seviyesi, artmış lipid peroksidasyonu ve sperm membranında oksidatif hasarı gösterir ⁵⁰ . |
| 10. | Melatonin | Ejakülasyon sonrası spermeleri apoptozdan ve ROS'un neden azalmış sperm motilitési ile olduğu DNA fragmentasyonundan korur, sperm motilitésini artırır ^{53,54} . | Düşük seminal plazma seviyesi, azalmış sperm motilitési ile ilişkilidir ⁵⁵ . |
| 11. | Galektin 3 | Kapasitasyondan sonra sperm-zona pellusida etkileşiminde rol alır ⁵⁸ . | Azalmış galektin 3 düzeyleri düşük döllenme oranı ile ilişkilidir ⁵⁸ . |
| 12. | MIF | Epididimal sperm olgunlaşmasında ve sperm motilitésinde rol alır ^{59,60} . | Artmış MIF düzeyleri zayıf sperm motilitési ile ilişkilidir ^{59,60} . |
| 13. | SOD | Seminal ROS'u uzaklaştırır ve spermeleri oksidatif stresten korur ⁶¹ . | Seminal plazma SOD seviyeleri, sperm konsantrasyonu ve motilitési ile pozitif korelasyon gösterirken, sperm DNA fragmentasyonu ile ters orantılıdır ^{61,63} . |
| 14. | PRDXs | Spermeleri oksidanlardan koruyarak antioksidan özelliği ile önemli rol oynar ⁶⁸ . | Sperm kapasitasyon süreci için önemli olan redoks sinyallerinin regülasyonunu sağlar ⁶⁸ . |
| 15. | SPTRX3 | Spermatid ve sperm kuyruğu yapılarında bulunan spesifik bir proteindir ⁷³ . | Morfolojik olarak anormal yapıda spermelerin oluşmasına neden olur ⁷³ . |
| 16. | FABP9 | Sperm baş yapısının karakteristik özellik kazanmasında rol oynar ⁸⁰ . | Oligozospermik bireylerin tespitinde kullanılabilecek bir biyobelirteçtir ⁷⁸ . Spermatogenez ve sperm morfolojisinde rol alır ⁸¹ . FABP-9'un analizinin sperm motilitésine göre diagnostik test olma durumunun daha üstün olduğunu bildirmişlerdir ⁸¹ . |

TEX101: Testis ifade protein; ECM1: Ekstraselüler matris protein; I ACRV1: Akrozomal vezikül protein I; PSA: Prostat spesifik antijen; L-PGDS: Lipokalin tipi prostaglandin D sentaz; LDHC: Laktat dehidrogenaz C; MDA: Malondialdehit asit; MIF: Makrofağ migrasyon inhibitör faktör; SOD: Süperoksit dismutaz; PRDXs: Peroksi redoksinler; SPTRX3: Spermatid-spesifik tiyoredoksin 3; FABP9: Yağ asidi bağlayıcı protein 9; ROS: Reaktif oksijen türleri; ATP: Adenozin trifosfat; DNA: Deoksiribonükleik asit;

Ekstrasellüler Matris Protein 1 (ECM1)

ECM1'in dört farklı izoformu vardır. ECM1a; karaciğer, epididim, prostat, testis, ince bağırsaklar, yumurtalık, akciğerler, pankreas, böbrekler, plasenta, kalp, bazal keratinositler, dermal kan damarları ve adneksiyel epiteldeki hücreler tarafından eksprese edilirken, ECM1b; bademcikler ve epidermiste eksprese edilir¹⁷. ECM1c; epidermisin bazal tabakasında eksprese edilirken¹⁸, ECM1d'nin ise biyolojik önemi net değildir¹⁹. ECM1, esas olarak epididim tarafından semen içine salgılanır, dolayısıyla epididimde eksprese edilen ECM1 olarak da bilinir. ECM1 testis biyopsisi olmasa bile obstrüktif azospermi ile non-obstrüktif azosperminin ayırt edilmesinde kullanılabilir. Drabovich ve ark. 2013 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, obstrüktif azospermiyi non-obstrüktif azospermiden ayırt etmek için seminal plazma ECM1 düzeyleri için 2.3 µg/ml eşik değerini önermişlerdir¹⁵. Ayrıca, ECM1'in üreme hormonları (FSH, LH ve testosteron) miktar analizleri ile kombinasyonu halinde analizler ile obstrüktif azospermiyi analitik olarak doğru teşhis edebildiği gözlemlenmiştir²⁰. Bieniek ve ark. 2016 yılında yapmış oldukları çalışma ile seminal plazma ECM1, TEX101 ve ACRV1'in obstrüktif ve non-obstrüktif azospermi arasında ayırım yapmak için en güçlü biyobelirteç olduğunu ve bunların biyokimyasal analizlerinin klinik kullanıma sunulmak üzere geliştirme aşamasında olduğunu bildirdiler⁴. Bu düşünce, TEX101>0.9 ng/mL konsantrasyonu ve epididim-spesifik protein ECM1>2.3 µg/mL kombinasyonunun, obstrüktif ve non-obstrüktif azospermiyi ayırt etmek için %100 özgüllükte %81 hassasiyet sağladığını bildiren yakın tarihli bir çalışma ile de desteklenmiştir²¹.

Diğer taraftan, OA hastalarında epididim spesifik eksprese edilen ECM1 konsantrasyonları, kontrol ve NOA vakalarında önemli ölçüde daha düşüktür ve daha da önemlisi OA vakalarını %100 özgüllük ve duyarlılık ile normal vakalardan ve OAS'ı NOA'lardan %73 özgüllük ile 2.3 mg/mL'lik bir cut-off değerinde %100 hassasiyetle ayırt edebilmektedir¹⁵.

İnsan Akrozomal Vezikül Proteini 1 (ACRV1)

Akrozomal protein SP-10 olarak da bilinen ACRV1 proteini, kromozom 11'in q23 ve q24 bantlarının birleşim yerlerinde bulunan tek kopya ACRV1 geni tarafından kodlanan testise özgü bir proteindir^{22,23}. ACRV1, ilk olarak yuvarlak spermatidlerin gelişen akrozomunda saptanan, olgun sperm akrozomal zarları ve matriksi ile ilişkili olarak gözlenen, testise özgü bir insan intra-akrozomal proteindir^{22,24}. ACRV1'nin insan testislerinde bulunduğu Western

blot analizi, immünofloresan ve immünohistokimya boyaması ile doğrulanmış ve spermatogenezdeki rolü gösterilmiştir²⁵. Bu bulgular, ACRV1 proteininin sperm-zona bağlanması veya penetrasyonunda rol oynayabileceğini, dolayısıyla erkek fertilitesinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir²⁶.

Anti-ACRV1 anti serumunun sperm-yumurta etkileşimlerini inhibe ettiği gözlenmiş ve dolayısıyla insanlar için potansiyel bir kontraseptif aşı immünojeni olabildiği bulunmuştur^{24,25}. ACRV1, poliklonal anti-ACRV1 antikoru ve ACRV1-HRP konjugatını kullanan immünoassay tekniğine dayalı ELİSA test kitleri kullanılarak seminal plazmada kolayca saptanabilir ve erkek infertilitesi için güçlü bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.

Ubiquitin

Tüm ökaryotik hücrelerde bulunan, 76 amino asitlik küçük bir proteindir²⁷. Diğer hücre proteinlerinin proteazlarla parçalanabilmesi için parçalanacak proteinlerin işaretlenmesi, hücre ölümü ve epididimal geçiş sırasında anormal spermilerin tanımlanması gibi bir dizi işlevleri vardır²⁸.

Spermilerin olgunlaştığı ve depolandığı yer olan epididimis, ubiquitine bağımlı, sperm kalite düzenleyici bir mekanizmaya sahiptir; epididimal hücreler tarafından salgılanan ubiquitin anormal sperm yüzeyine yapışır ve daha sonra epididim epitel hücreleri tarafından fagosite edilir, ejakülata salınmadan önce anormal sperm önemli ölçüde temizlenir. Ubiquitin, sperm kalitesini ve erkek fertilitasını düzenlemede oldukça önemli olduğu²⁹, yüksek ubiquitin seviyelerinin normal sperm sayısı, motilitesi ve morfolojisi ile negatif ilişkili olduğu ve bu da ubiquitin insan sperm kalitesi için güçlü bir biyomarker olarak kullanılabilirliğini göstermiştir²⁸.

Prostat Spesifik Antijen (PSA) ve Antikorlar

Üzerinde en çok çalışma yapılmış ve doğrulanmış olan günümüzde rutin olarak klinik biyokimya laboratuvarlarında analiz edilen PSA, kallikrein-3 (KLK3) olarak da bilinen, insanlarda kromozom 19'da bulunan KLK3 geni tarafından kodlanan bir glikoprotein enzimidir³⁰. PSA, kallikrein ile ilişkili peptidaz ailesinin bir üyesi olup, esas olarak prostat bezinin epitel hücreleri tarafından sentezlenir ve seminal plazmada en bol bulunan serin proteazlardan biridir³¹. Son dönemde yapılan çalışmalarda rolleri aydınlatılan semenogelinin semen pıhtısının çözülmesinin (likefaksiyon) ve spermilerin hareketliliğinden sorumlu olduğu bildirilmekle birlikte, bu etkisini PSA ile birlikte gerçekleştirdiği tespit edilmiştir³², bunun yanı sıra, ejakülasyon sonrası

Erkek İnfertilitesinde Semen Biyobelirteçleri

dışarı boşaltılan servikal mukusun çözülmesine de yardımcı olarak spermlerin rahime girmesine izin vermektedir³³. Son araştırmalar, semenogelinlerin; spermde hiyaluronidaz aktivitesini, kapasitasyonu ve motilitesini etkileyerek erkek fertilitesinde önemli roller oynadığını ve böylece daha önemli rolleri olduğunu bildirmektedir^{33,34}.

Semenogelin II (SGII)

Semenogelin II (SGII), Zn⁺ iyonlarıyla bağlanarak semen pıhtısının çözülmesi (likefaksiyon) sürecine katılan bir seminal plazma proteindir. Semenogelin II proteini erkek fertilitesinde önemli bir rol oynar. Prostata özgü bir antijen (PSA); bu proteinin proteolizini sağlar ve bu proteoliz ejakülasyon sonrasında spermlerin serbest bırakılmasını sağlar. 2018 yılında Vicram ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada normozospermi ve oligozospermi gruplarında semenogelin II'nin varlığını incelemişler ve bu proteinin eksikliğini sperm motilite bozukluklarıyla ilişkilendirmişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak bu proteinin erkek infertilite teşhisi için güçlü bir biyobelirteç olabileceğini bildirmişlerdir³⁵.

Lipokalin Tipi Prostaglandin D Sentaz (L-PGDS)

β-trace protein (BTP) olarak da bilinen lipokalin tipi prostaglandin D sentaz, lipokalin ailesinin enzim olarak tanımlanan ilk üyesi olup, ilk olarak 1985 yılında sıçan beyininden saflaştırılmıştır³⁶. Prostaglandin H2'nin (PGH2), prostaglandin D2 'ye (PGD2) dönüşümünü katalize etmekten sorumludur. İnsanda başlıca kalpte, merkezi sinir sisteminde (MSS) ve erkek genital organlarında bulunur³⁷. Erkek genital organlarından testisin; Leydig, Sertoli ve kanallara ait epitel hücrelerinde ve epididimiste bulunur ve seminal plazmaya salgılanır³⁸.

L-PGDS, seminal plazmada mevcuttur fakat PGDS'nin erkek genital yollarındaki fonksiyonları ve biyokimyasal bileşimi tam olarak bilinmemektedir³⁹. Epididimiste olgunlaşan spermlere ve seminifer tübüllerindeki gelişmekte olan germ hücrelerine esansiyel yağ asitleri, tiroid hormonları ve retinoidlerin önemli bir taşıyıcısı olduğuna inanılmaktadır⁴⁰.

Seminal plazma L-PGDS seviyesi, azospermili erkeklerde seminal kanalın açıklığını değerlendirmek için etkin bir biyobelirteçtir. Tüm obstrüktif azospermili erkeklerin L-PGDS seviyesi 100 microg/l'nin altındadır. Azospermisi olan ancak L-PGDS seviyesi yüksek erkeklerde biyopsi yapılmadan non-obstrüktif azospermi tanısı konulabilir^{11,41}. Ayrıca, normozospermik bireylere kıyasla

oligospermik erkeklerde L-PGDS seviyesinin önemli ölçüde düştüğü de gözlenmiştir³⁸. Seminal plazmadaki seviyesinin kalitatif sperm parametreleriyle önemli ölçüde ilişkili olduğu; total sperm sayısı, motilitesi ve morfolojisi ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, seminal plazmadaki seviyeleri normalden oligospermiye, azospermiye ve vazektomi hastalarına doğru kademeli olarak düşmektedir⁴². Bu nedenle, seminal plazma seviyeleri, sperm disfonksiyonlarının, motilite sorunlarının ve non-obstrüktif azosperminin öngörülmesi için kullanılabilir.

Laktat Dehidrogenaz C (LDHC)

Laktat dehidrogenaz C (LDHC), erkek germ hücrelerinde ortaya çıkan ilk testis spesifik izoenzimidir⁴³. Yakın tarihli bir çalışmada LDHC eksikliği olan spermlerin motilitesinin ciddi şekilde bozulmuş olduğunu tespit etmişlerdir. Bu duruma LDHC'nin aracılık ettiği glikolizin sperm motilitesi için enerji üretmedeki rolüne işaret etmektedir⁴⁴. Ayrıca, LDHC düzeylerinin fertil ve infertil erkekleri ayırt etmek için güçlü bir seminal biyobelirteç olduğu ve LDH-C4' izoformunun özellikle germinal aktivite ve spermatozoid kalitesinin değerlendirilmesinde klinikte önemli bir parametre olarak yakın gelecekte kullanılabilirliği gözlemlenmiştir^{45,46}.

Malondialdehit Asit (MDA)

Oksidatif stres, erkek infertilitesinin bir başka önemli nedenidir. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) konsantrasyonunun; aşırı üretime bağlı olarak veya doğal antioksidanların azalmış seviyelerine bağlı olarak yükselmesi erkek infertilitesi ile önemli ölçüde bağlantılı olduğu bulunmuştur⁴⁷. Oksitlenmiş serbest radikaller, lipid açısından zengin spermlerin peroksidasyonuna neden olur ve membranlarına zarar vererek spermlerin sayı, morfoloji, canlılık ve motilite bozukluklarına neden olur⁴⁸. Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA), yüksek seminal MDA seviyeleri artan lipid peroksidasyonunu ve bunun sonucunda sperm membranlarında oksidatif hasarı temsil eder. Bu, sperm plazma membranlarının bütünlüğünün ve işleyişinin bozulmasına ve hem nükleer hem de mitokondriyal DNA'nın zarar görmesine neden olabilir⁴⁹. MDA testinin seminal plazmada oksidatif stresin bir belirteci olduğu gözlenmiştir⁵⁰.

Melatonin

Melatonin hormonu, güçlü bir antioksidan olup iyi bir serbest radikal temizleyicidir⁵¹. Melatonin reseptörlerinin üreme organlarında da bulunduğu

bilinmektedir⁵². Erkeklerde sperm üzerinde bulunduğu ve çeşitli sperm aktivitelerinin düzenlenmesinde rol aldıkları öne sürülmektedir. Ayrıca, melatonin ejakulatta bulunan insan spermlerini antioksidan özelliklerinden dolayı apoptoz ve ROS'un neden olduğu DNA parçalanmasından koruyarak erkek fertilitesinde çok önemli rol oynar^{53,54}. Yapılan bir çalışmada infertil erkeklerin serum ve seminal plazmalarındaki melatonin düzeylerinin fertil olanlara göre önemli ölçüde düşük olduğu gözlemlendi. En düşük seviyelerin obstrüktif azospermi ve lökositospermisi olan erkeklerde görüldüğü tespit edilmiştir⁵⁵. Ayrıca, normozoospermik ve oligozoospermik erkek hastaların semen örnekleri melatonin ile önceden inkübe edildiğinde, yeterli sperm oranında önemli bir artış ve kaspaz-3 aktivasyonunda dramatik bir düşüş gözlemlenmiştir. Günlük 6 mg melatonin takviyesinin endojen melatonin seviyelerinde artış sağlayarak seminal plazmanın antioksidan kapasitesini artırarak DNA'nın oksidatif hasarını azalttığı bildirilmiştir⁵⁶.

Galektin 3

Hücre-hücre yapışması üzerindeki etkisi ile iyi bilinen Galektin 3, insan seminal plazmasında immünomodülatör özelliklere sahip β -galaktozid bağlayıcı bir proteindir⁵⁷. Galektin-3, hücre adezyonu üzerindeki etkisi ile iyi bilinen seminal plazmada salgılayıcı bir lektindir. 2019 yılında Mei ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, galektin-3'ün, post testiküler olgunlaşma sırasında sperm yüzeyine transfer edildiğini ve kapasitasyondan sonra sperm-zona pellusida bağlanmasında çok önemli bir rol oynadığını tespit etmişlerdir. Hatalı sperm-zona pellusida bağlanması, erkek fertilitésinin başlıca nedenlerinden biridir. Zona pellusida-sperm etkileşiminde ve fertilizasyonda önemli rol oynadığından dolayı düşük galektin 3 düzeylerinin düşük dölleme oranlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur⁵⁸.

Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör (MIF)

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF), hemen hemen her yerde bulunan multifonksiyonel özelliğe sahip, pro-inflamatuvar bir sitokindir. Erkek üreme sisteminde epididimisten geçen spermlerin olgunlaşmasında ve motilitesinde rol alır. Leydig hücreleri tarafından salgılanır ve yüksek oranda epididimide ekspres edilir. MIF, iki tip membranöz vezikül ile ilişkilidir; epididimozomlar ve prostazomlar. Bununla birlikte, MIF çözünür fraksiyon ile ilişkilidir. MIF miktarı ile sperm konsantrasyonu arasında negatif bir ilişki vardır. Percoll gradyan santrifüjleme kullanılarak yapılan sperm ayırımı, düşük Percoll fraksiyonunda bulunan yüksek hareketli spermatozoon ile kıyaslandığında,

zayıf hareketli spermatozoon ile MIF'ün ilişkili olduğunu göstermiştir^{59,60}.

Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz, seminal plazmanın en önemli antioksidan savunma enzimlerinden biridir. Seminal plazmadan ROS'u temizleyerek sperm plazma membranının yapısını bozan lipid peroksidasyonu gibi zararlı etkilerden korur⁶¹. Süperoksit dismutaz üç farklı izoform yapısı gösterirken hem ekstrasellüler hem de intrasellüler lokasyonlarda bulunur. Bunlar; sitoplazmik Cu/Zn SOD (SOD1), mitokondriyal Mn/SOD (SOD2) ve ekstrasellüler Cu/Zn SOD (SOD3) dir⁶². Seminal plazma SOD aktivitesi, sperm konsantrasyonu ve motilitesi ile pozitif korelasyon gösterirken, sperm DNA parçalanma oranı ile ters ilişki gösterir^{61,63}. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada fertil erkeklerin seminal plazma SOD düzeylerinin, farklı fertilizasyon bozukluklarına sahip erkek bireylere göre önemli ölçüde daha yüksek konsantrasyonda bulunduğunu bildirdiler. Ayrıca, seminal plazmada SOD düzeylerinin düşük olması, daha yoğun sperm DNA parçalanmasına neden olmaktadır^{64,65}.

Seminal plazma SOD aktivitesi, spermin ROS aracılı lipid peroksidasyonuna karşı korunmasında önemli bir rol oynadığından dolayı sperm motilitesini sürdürmek için gereklidir⁶⁶. SOD'un seminal plazmadaki rolü, infertil erkeklere SOD açısından zengin antioksidan takviyeleri verildiğinde, SOD içermeyen antioksidanlar verilenlere kıyasla bu erkeklerde sperm DNA fragmantasyonunda önemli bir düşüş gözlenmesi bulgularıyla da desteklenmiştir⁶⁷.

Peroksi Redoksinler (PRDXs)

Peroksi redoksinler (PRDXs) insan spermlerini oksidanlardan koruyarak antioksidan özelliği ile erkek fertilitésinde önemli rol oynayan enzimlerdir. Sperm kapasitasyon süreci için önemli olan redoks sinyallerinin regülasyonun düzenlenmesinde oldukça önemlidir⁶⁸. PRDX6 eksikliği bulunan fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, farelerin sperm motilitelerinin azaldığı, sperm kromatin anormallikleri gösterdikleri ve oksidatif strese daha duyarlı oldukları gösterilmiştir⁶⁹. Oksidatif strese mücadele etmede duyarlılığı yüksek olsa da sitozolik PRDX'lerin bulunduğu sitozolik alan sınırlı olduğundan dolayı oksidatif strese karşı savunmada sistemi sınırlıdır^{70,71}.

Spermatid-Spesifik Tiyoredoksin 3 (SPTRX3)

Tiyoredoksin sistemi, TRXR ve onun temel substratı olan TRX den oluşur⁷². Spermatid ve sperm kuyruğu yapılarında memeli germ hücrelerine spesifik bir

Erkek İnfertilitesinde Semen Biyobelirteçleri

redoks protein sınıfı olan tiyoredoksin (TRX) bulundurulur^{55,73}. Memelilerde üç farklı izoenzimi bulunmaktadır. Bunlar: TrxR-1; hücre sitoplazmasında, TrxR-2; mitokondride ve TrxR-3; testislerde bulunmaktadır⁷⁴. Spermatid spesifik tiyoredoksin 3 (SPTRX3 / TXNDC8), insanlarda bulunan negatif sperm kalitesinin en önemli biyo göstergelerindendir⁷³. "Negatif" biyomarker tabanlı Androlojik yaklaşım, genel olarak anormal spermelerde tespit edilebilen lektin ligandlarına ve proteinlere odaklanır. Sonuç olarak, bu tip biyomarkerlar normal sperm fonksiyon ve morfolojisinin "negatif" göstergeleri olarak kabul edilir⁷⁵. SPTRX3 ekspresyon düzeylerinin infertil erkeklerde yüksek olmasının anormal morfolojili spermelerin oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir⁷³. SPTRX3; gelişmekte olan akrozomlar ile spermatosit ve spermatidler arasında geçiçi bir ilişki kurulmaktadır⁷⁶. 19 infertil ve 5 fertil bireyden oluşan bir hasta grubunda yapılan çalışmada ubiquitin (onaylanmış anormal sperm biyomarkeri)⁷⁷ ve SPTRX3 ile sperm düzeyleri arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon olduğunu bildirdiler⁷³. Erbayram ve ark. tarafından 2021 yılında yapılan bir çalışmada normozoospermik ve oligospermik gruplar SPTRX3 ve TEX101 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında normozoospermik grupta SPTRX3 düzeylerinin daha düşük TEX101 düzeylerinin ise daha yüksek bulunduğunu tespit etmişlerdir. SPTRX3 ve TEX101 düzeyleri ile semen parametreleri arasında korelasyon olduğunu tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bu çalışma sonucu ile SPTRX3 ve TEX101 düzeylerinin erkek infertilite değerlendirilmesinde özellikle oligozoospermik bireylerin tespitinde kullanılabilir yeni bir klinik yaklaşım ve bir biyobelirteç olduğunu bildirmişlerdir⁷⁸.

Yağ Asidi Bağlayıcı Protein 9 (FABP9)

Hücre içi yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP'ler) hemen hemen tüm dokularda bol miktarda eksprese edilir. İki yağ asidini veya diğer hidrofobik molekülleri bağlayan karaciğer FABP haricinde, tek bir uzun zincirli yağ asidinin yüksek affiniteli olarak bağlanması sağlanır⁷⁹. Bir çalışma grubu, FABP9 geni eksik olan fareleri kullanarak bu genin farelerde spesifik fonksiyonlarını araştırdıklarında, FABP9(-/-) olan farelerin canlı ve fertil özellik gösterdiğini bildirmişlerdir. Fenotip analiz sonucu FABP9(-/-) farelerin kontrol gruplarına göre ~%8 daha fazla sperm başı anormalliklerine sahip olduğunu ve de FABP9(-/-) olan farelerin sperm baş yapısının karakteristik özelliğini kazanmasında minör rolü olabileceğini bildirmişlerdir⁸⁰. Son yıllarda, FABP' nin spermatogenez ve sperm morfolojisinde rol oynadığına dair bilgiler giderek artmaktadır. FABP'ler, hücre içi lipid bağlayıcı protein ailesinin üyeleridir; FABP9/PERF15 (Perforated 15) erkek germ hücresine özgü yağ asidi bağlantı proteini gibi dokuya

özgü eksprese edilirler. Menevşe ark. tarafından 2020 yılında yapılan bir çalışmada normozoospermik ve oligospermik bireylerde FABP9 düzeyleri değerlendirildiğinde, normozoospermik grupta FABP düzeylerinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. FABP9 seviyeleri ile sperm konsantrasyonu, toplam sperm sayısı, motilite, progresif motilite, immotilite, baş anomalisi ve teratozoospermi indeksi arasında önemli korelasyonlar tespit etmişlerdir. Çalışmalarındaki ROC analiz verilerine ve FABP9'un testin duyarlılık ve 1-özellik değerlerine göre, FABP9'un analizinin (AUC:0,964) sperm motilitesine (AUC:0,823) göre diagnostik test olma durumunun daha üstün olduğunu bildirmişlerdir. Bunun yanısıra, düşük FABP seviyelerinin fertilitite bozukluklarının tespitinde kullanılabilir bir biyobelirteç olduğunu savunmaktadırlar⁸¹.

Sonuç

Günümüzde standart semen parametreleri fertilizasyon durumunun değerlendirilmesinde kullanılan öngörücülerdir. Klinik olarak "altın standart" olarak tanımlanan spermiyogram analizleri, sınırlı sperm bilgisi sağlamaktadır ve bu nedenle fertil erkek ile infertil erkeği net olarak ayırt edemediği durumlar söz konusu olabilmektedir. Dolayısıyla, son yıllarda fertilitede rol alan ve aşırı ekspresyonları veya yokluklarında infertiliteye sebep olabilecek dokuya özgü spesifik proteinlerin tanımlanmaları önem kazanmıştır. "Omik" teknolojileri, seminal plazma bileşiminin karmaşıklığı nedeniyle yeni faktörleri doğrulamayı veya tanımlamayı vaat etse de bu moleküllerin uygun işlevlerini belirlemek ve altta yatan moleküler mekanizmaları açıklamak hala zordur. Son çalışmalarla birlikte, seminal plazmada biyobelirteçlerin geliştirilmesinde umut verici ilerlemeler kaydedilmiştir. Azospermi için yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip kullanılan ticari TEX101 ve ECM1 tabanlı immünoagnostik testlerin başarısı bunların en iyi örneklerindedir. Bu biyolojik yapıların, seminal plazmadaki işlevlerinin keşfedilmesi ve klinikte kullanım için doğrulamalarının yapılması, sadece teşhiste spermiyogram analizlerine ek katkı sağlamakla kalmayacak aynı zamanda, infertiliteye yeni tedavi yaklaşımlarının da düşünülmesine yol açacaktır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Çalışma derleme makale olması nedeniyle etik kurul iznine gerek yoktur.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: H.N.Ş., F.Z.E.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: H.N.Ş., F.Z.E., E.M.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makale çalışmasının sürecinde herhangi bir finansal kuruluş tarafından destek sağlanmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Dohle, G., et al., EAU guidelines on male infertility. *European urology*, 2005. 48(5): p. 703-711.
- Ünal, M.S., et al., Seminal sıvının fertilizasyondaki rolü. 2017.
- Kadıoğlu, A., WHO Laboratuvar El Kitabı. İnsan semeninin incelenmesi ve işlemlerden geçirilmesi. *Türk Üroloji Derneği*, 2011: p. 1-50.
- Bieniek, J.M., A.P. Drabovich, and K.C. Lo, Seminal biomarkers for the evaluation of male infertility. *Asian journal of andrology*, 2016. 18(3): p. 426.
- Guzick, D.S., et al., Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *New England Journal of Medicine*, 2001. 345(19): p. 1388-1393.
- De Kretser, D. and H. Baker, Infertility in men: recent advances and continuing controversies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999. 84(10): p. 3443-3450.
- Kovac, J.R., A.W. Pastuszak, and D.J. Lamb, The use of genomics, proteomics, and metabolomics in identifying biomarkers of male infertility. *Fertility and sterility*, 2013. 99(4): p. 998-1007.
- Wang, F., et al., The Vehicle Determines the Destination: The Significance of Seminal Plasma Factors for Male Fertility. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020. 21(22): p. 8499.
- Sharma, R., et al., Functional proteomic analysis of seminal plasma proteins in men with various semen parameters. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2013. 11(1): p. 1-20.
- Wu, Y., et al., Quantitative proteomic analysis of human seminal plasma from normozoospermic and asthenozoospermic individuals. *BioMed research international*, 2019. 2019.
- Heshmat, S.M., et al., Seminal plasma lipocalin-type prostaglandin D synthase: a potential new marker for the diagnosis of obstructive azoospermia. *The Journal of urology*, 2008. 179(3): p. 1077-1080.
- Fujihara, Y., et al., Expression of TEX101, regulated by ACE, is essential for the production of fertile mouse spermatozoa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2013. 110(20): p. 8111-8116.
- Kurita, A., et al., Identification, cloning, and initial characterization of a novel mouse testicular germ cell-specific antigen. *Biology of reproduction*, 2001. 64(3): p. 935-945.
- Takayama, T., et al., Sexually dimorphic expression of the novel germ cell antigen TEX101 during mouse gonad development. *Biology of reproduction*, (2005 a). 72(6): p. 1315-1323.
- Drabovich, A.P., et al., Differential diagnosis of azoospermia with proteomic biomarkers ECM1 and TEX101 quantified in seminal plasma. *Science translational medicine*, 2013. 5(212): p. 212ra160-212ra160.
- Korbakis, D., et al., Preclinical evaluation of a TEX101 protein ELISA test for the differential diagnosis of male infertility. *BMC medicine*, 2017. 15(1): p. 60.
- Smits, P., et al., Differentiation-dependent alternative splicing and expression of the extracellular matrix protein 1 gene in human keratinocytes. *Journal of investigative dermatology*, 2000. 114(4): p. 718-724.
- Mongiat, M., et al., Perlecan protein core interacts with extracellular matrix protein 1 (ECM1), a glycoprotein involved in bone formation and angiogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 2003. 278(19): p. 17491-17499.
- Horev, L., et al., A novel splice-site mutation in ECM-1 gene in a consanguineous family with lipoid proteinosis. *Experimental dermatology*, 2005. 14(12): p. 891-897.
- Kadhem, H.K., H.A. Mossa, and U.M. Alkawaz, Evaluation of The Clinical Role of Extracellular Matrix 1 Protein For Diagnosis of Obstructive Azoospermia. *International Journal of Modern Pharmaceutical Research*, 2019. 3(5): p. 70-6.
- Korbakis, D., et al., Preclinical evaluation of a TEX101 protein ELISA test for the differential diagnosis of male infertility. *BMC medicine*, 2017. 15(1): p. 1-16.
- Reddi, P.P., et al., Transcriptional regulation of spermiogenesis: insights from the study of the gene encoding the acrosomal protein SP-10. *Journal of reproductive immunology*, 2002. 53(1-2): p. 25-36.
- Golden, W.L., et al., Refinement of the Localization of the Gene for Human Intra-acrosomal Protein SP-10 (ACRV1) to the Junction of Bands q23→ q24 of Chromosome 11 by Nonisotopic in Situ Hybridization. *Genomics*, 1993. 18(2): p. 446-449.
- Wright, R.M., et al., Cloning and characterization of the gene coding for the human acrosomal protein SP-10. *Biology of reproduction*, 1993. 49(2): p. 316-325.
- Tang, A., et al., Developmental expression of ACRV1 in humans and mice. *Andrologia*, 2012. 44(1): p. 16-22.
- Foster, J.A., et al., Human SP-10: acrosomal distribution, processing, and fate after the acrosome reaction. *Biology of reproduction*, 1994. 51(6): p. 1222-1231.
- Callis, J., The ubiquitination machinery of the ubiquitin system. *The Arabidopsis book/American Society of Plant Biologists*, 2014. 12.
- Sutovsky, P., R. Hauser, and M. Sutovsky, Increased levels of sperm ubiquitin correlate with semen quality in men from an andrology laboratory clinic population. *Human Reproduction*, 2004. 19(3): p. 628-638.
- Sutovsky, P., Moreno R, Ramalho-Santos J, Dominko T, Thompson WE, Schatten G. A putative, ubiquitin-dependent mechanism for the recognition and elimination of defective spermatozoa in the mammalian epididymis. *J Cell Sci*, 2001. 114: p. 1665-1675.
- Lundwall, Å. and M. Brattsand, Kallikrein-related peptidases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2008. 65(13): p. 2019-2038.
- Lilja, H., A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *The Journal of clinical investigation*, 1985. 76(5): p. 1899-1903.
- Robert, M. and C. Gagnon, Purification and characterization of the active precursor of a human sperm motility inhibitor secreted by the seminal vesicles: identity with semenogelin. *Biology of Reproduction*, 1996. 55(4): p. 813-821.
- Naz, R.K. and T.S. Butler, Antibodies to prostate-specific antigen in immunoinfertile women and men. *Journal of reproductive immunology*, 2013. 97(2): p. 217-222.
- Gupta, N., et al., Mutations in the prostate specific antigen (PSA/KLK3) correlate with male infertility. *Scientific reports*, 2017. 7(1): p. 1-9.
- Vickram, A., et al., Identification and in silico Characterization of Semenogelin II Protein in Semen-A Marker for Diagnosis of Male Infertility. *Current Proteomics*, 2018. 15(4): p. 313-319.
- Urade, Y., N. Fujimoto, and O. Hayaishi, Purification and characterization of rat brain prostaglandin D synthetase. *Journal of Biological Chemistry*, 1985. 260(23): p. 12410-12415.
- Urade, Y., N. Eguchi, and O. Hayaishi, Lipocalin-type prostaglandin D synthase as an enzymic lipocalin, in *Madame Curie bioscience database [Internet]*. 2013, Landes Bioscience.
- Tokugawa, Y., et al., Lipocalin-type prostaglandin D synthase in human male reproductive organs and seminal plasma. *Biology of reproduction*, 1998. 58(2): p. 600-607.
- Fouchécourt, S., et al., Mammalian lipocalin-type prostaglandin D2 synthase in the fluids of the male genital tract: putative

Erkek İnfertilitesinde Semen Biyobelirteçleri

- biochemical and physiological functions. *Biology of reproduction*, 2002. 66(2): p. 458-467.
40. Leone, M.G., H.A. Haq, and L. Saso, Lipocalin type prostaglandin D-synthase: which role in male fertility? *Contraception*, 2002. 65(4): p. 293-295.
 41. Chen, D.-Y., et al., Relationship between lipocalin-type prostaglandin D synthase and α -glucosidase in azoospermia seminal plasma. *Clinica chimica acta*, 2005. 354(1-2): p. 69-76.
 42. Diamandis, E.P., et al., Seminal plasma biochemical markers and their association with semen analysis findings. *Urology*, 1999. 53(3): p. 596-603.
 43. Goldberg, E., et al., LDHC: the ultimate testis-specific gene. *Journal of andrology*, 2010. 31(1): p. 86-94.
 44. Dodo, M., et al., Lactate dehydrogenase C is required for the protein expression of a sperm-specific isoform of lactate dehydrogenase A. *The Journal of Biochemistry*, 2019. 165(4): p. 323-334.
 45. Rolland, A.D., et al., Identification of genital tract markers in the human seminal plasma using an integrative genomics approach. *Human reproduction*, 2013. 28(1): p. 199-209.
 46. Gupta, G., LDH-C4: a unique target of mammalian spermatozoa. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 1999. 34(6): p. 361-385.
 47. Ford, W., Regulation of sperm function by reactive oxygen species. *Human reproduction update*, 2004. 10(5): p. 387-399.
 48. Mahanta, R., et al., Association of oxidative stress biomarkers and antioxidant enzymatic activity in male infertility of north-East India. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 2012. 62(5): p. 546-550.
 49. Khodair, H.A., et al., Evaluation of lipid peroxidation in cases of idiopathic male infertility: correlation with the hypo-osmotic swelling test. *Egyptian Journal of Dermatology and Venerology*, 2013. 33(2): p. 42.
 50. Nouri, M., et al., Vitamins C, E and lipid peroxidation levels in sperm and seminal plasma of asthenoteratozoospermic and normozoospermic men. 2008.
 51. Kratz, E.M., et al., Decreased melatonin levels and increased levels of advanced oxidation protein products in the seminal plasma are related to male infertility. *Reproduction, Fertility and Development*, 2016. 28(4): p. 507-515.
 52. Pang, S., et al., Neuroendocrinology of melatonin in reproduction: recent developments. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 1998. 14(3-4): p. 157-166.
 53. Espino, J., et al., Melatonin as a potential tool against oxidative damage and apoptosis in ejaculated human spermatozoa. *Fertility and sterility*, 2010. 94(5): p. 1915-1917.
 54. Espino, J., et al., Melatonin protects human spermatozoa from apoptosis via melatonin receptor–and extracellular signal–regulated kinase-mediated pathways. *Fertility and sterility*, 2011. 95(7): p. 2290-2296.
 55. Awad, H., et al., Melatonin hormone profile in infertile males. *international journal of andrology*, 2006. 29(3): p. 409-413.
 56. Bejarano, I., et al., Exogenous melatonin supplementation prevents oxidative stress-evoked DNA damage in human spermatozoa. *Journal of pineal research*, 2014. 57(3): p. 333-339.
 57. Kovak, M.R., et al., Investigation of galectin-3 function in the reproductive tract by identification of binding ligands in human seminal plasma. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2014. 72(4): p. 403-412.
 58. Mei, S., et al., The role of galectin-3 in spermatozoa-zona pellucida binding and its association with fertilization in vitro. *Molecular human reproduction*, 2019. 25(8): p. 458-470.
 59. Frenette, G., et al., Macrophage migration inhibitory factor in the human epididymis and semen. *Molecular human reproduction*, 2005. 11(8): p. 575-582.
 60. Aljabari, B., et al., Imbalance in seminal fluid MIF indicates male infertility. *Molecular Medicine*, 2007. 13(3): p. 199-202.
 61. Murawski, M., et al., Evaluation of superoxide dismutase activity and its impact on semen quality parameters of infertile men. *Folia histochemica et cytobiologica*, 2007. 45(1): p. 123-126.
 62. Fukai, T. and M. Ushio-Fukai, Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxidants & redox signaling*, 2011. 15(6): p. 1583-1606.
 63. Yan, L., et al., Seminal superoxide dismutase activity and its relationship with semen quality and SOD gene polymorphism. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2014. 31(5): p. 549-554.
 64. Bojar, I., M. Witczak, and A. Wdowiak, Biological and environmental conditionings for sperm DNA fragmentation. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 2013. 20(4).
 65. Wdowiak, A., S. Bakalczuk, and G. Bakalczuk, Decreased activity of superoxide dismutase in the seminal plasma of infertile men correlates with increased sperm deoxyribonucleic acid fragmentation during the first hours after sperm donation. *Andrology*, 2015. 3(4): p. 748-755.
 66. Öner-Iyidoğan, Y., et al., The Effects of Superoxide Dismutase Activity and Total Antioxidant Status in Seminal Plasma on Male Infertility. *Turk J Urol*, 2003. 29: p. 296-300.
 67. Negri, L., et al., Effect of superoxide dismutase supplementation on sperm DNA fragmentation. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, 2017. 89(3): p. 212-218.
 68. O'Flaherty, C., Redox regulation of mammalian sperm capacitation. *Asian journal of andrology*, 2015. 17(4): p. 583.
 69. Ozkosem, B. and C. O'flaherty, detrimental Effects of Oxidative Stress on Spermatozoa Lacking Peroxiredoxin 6: 197. *Free Radical Biology and Medicine*, 2012. 53: p. S86.
 70. Tremellen, K., Oxidative stress and male infertility—a clinical perspective. *Human reproduction update*, 2008. 14(3): p. 243-258.
 71. Alvarez, J.G. and R.J. Aitken, Lipid peroxidation in human spermatozoa, in *Studies on Men's Health and Fertility*. 2012, Springer. p. 119-130.
 72. Witte, A.-B., et al., Inhibition of thioredoxin reductase but not of glutathione reductase by the major classes of alkylating and platinum-containing anticancer compounds. *Free Radical Biology and Medicine*, 2005. 39(5): p. 696-703.
 73. Jiménez, A., et al., Spermatoocyte/spermatid-specific thioredoxin-3, a novel Golgi apparatus-associated thioredoxin, is a specific marker of aberrant spermatogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 2004. 279(33): p. 34971-34982.
 74. Urig, S. and K. Becker. On the potential of thioredoxin reductase inhibitors for cancer therapy. in *Seminars in cancer biology*. 2006. Elsevier.
 75. Sutovsky, P. and K. Lovercamp, Molecular markers of sperm quality. 2011.
 76. Sutovsky, P., et al., Negative biomarker-based male fertility evaluation: sperm phenotypes associated with molecular-level anomalies. *Asian journal of andrology*, 2015. 17(4): p. 554.
 77. Ozanon, C., J. Chouteau, and P. Sutovsky, Clinical adaptation of the sperm ubiquitin tag immunoassay (SUTI): relationship of sperm ubiquitylation with sperm quality in gradient-purified semen samples from 93 men from a general infertility clinic population. *Human Reproduction*, 2005. 20(8): p. 2271-2278.
 78. Erbayram, F.Z., E. Menevse, and D. Dursunoglu, Semen testis expressed protein 101 and spermatid-specific thioredoxin reductase 3 levels may be biomarkers in infertile male. *Turkish Journal of Biochemistry*, 2021.
 79. Storch, J. and A.E. Thumser, Tissue-specific functions in the fatty acid-binding protein family. *Journal of Biological Chemistry*, 2010. 285(43): p. 32679-32683.

80. Selvaraj, V., et al., Mice lacking FABP9/PERF15 develop sperm head abnormalities but are fertile. *Developmental biology*, 2010. 348(2): p. 177-189.
81. Menevse, E., et al., How does seminal plasma fatty-acid binding protein-9 level change in infertile males? *Physiology International*, 2020. 107(3): p. 419-430.