



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası

Cilt-Volume: 72 Sayı-Issue: 3 Aralık-December 2019

Davetli Derlemeler / Invited Papers

- Sayı Algısı ve Diskalkülinin Nöral Temelleri
- İmmün Denetim Noktaları ve İnhibitörleri
- Uluslararası Hastalık Sınıflamasının On Birinci Revizyonuna Geçiş Sürecinde Dolaşım Sistemi Hastalık Kodlarının Değerlendirilmesi

Özgün Makaleler / Research Articles

- Cerrahide Kohort Çalışmalarının Raporlanması İçin Bir Kılavuz; STROCSS Kriterlerinin Türkçe Uyarlaması
- Küçük Akciğer Adenokanserlerinin Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi Bulguları ile Histopatolojik Bulgularının Karşılaştırılması
- Çorum İlindeki Mezbaha Çalışanlarında Leptospiroz Seroprevalansı
- Tokat İlinde Fatal ve Fatal Olmayan Olgularda Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsünün Moleküler Analizi
- Sağ ve Sol Ventrikül Çıkış Yolu Kaynaklı Ventriküler Erken Vuruların Ablasyonunda Lokal Aktivasyon Süresi ve İndeksinin Karşılaştırılması
- Prematür Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Tam Kan Viskozitesinin Tıkaçıcı Koroner Arter Hastalığı ile İlişkisi
- Hashimoto Tiroiditi Çocuk ve Adolesanların Tanı Anındaki ve İzlemdeki Klinik ve Laboratuvar Özellikleri
- Geriatrik Diyabetik Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi
- Does the Reduction of the Local Anesthetic Dose Provide Surgical Anesthesia While Avoiding Maternal Hypotension in Obese Pregnant Women for C/S with Single-shot Spinal Anesthesia?
- Diyabetik Ayak Ülseri Nedeniyle Amputasyon Yapılan Hastaların Patoloji Materyalinde Malignite Görülme Sıklığı ve Hastaların Uzun Dönem Sonuçları
- Endoskopik Olarak Konan Gastrit Tanısının Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi
- Frontal Osteoma ile Frontal Sinüs Büyüklüğü Arasındaki İlişki ve Bunun Cerrahi Yöntem Seçimine Etkisi
- Hirschsprung Hastalığında Transanal Endorektal Pull-through ve Martin-modifiye Duhamel Ameliyatlarının Sonuçlarının Karşılaştırılması
- Minimal, Düşük ve Orta Akım Hızlı Anestezi Uygulamalarının İntraoperatif Kas Gevşetici Tüketimine Etkisi: Prospektif Kohort Çalışma
- Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Yenidoğanlarda Konjenital Hipotiroidi ve Respiratuvar Distres Sendromu İlişkisinin Araştırılması

Olgu Sunumları / Case Reports

- Biphasic Stridor Related to a Congenital Vallecular Cyst
- Atipik Bir Lokalizasyonda Ekrin Porokarsinom



■ **Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına İmtiyaz Sahibi ve Sorumlu Müdür**
Owner President – On behalf of Journal of Ankara University Faculty of Medicine

Prof. Dr. Gülfem Elif Çelik
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı, Ankara, Türkiye

Yazı İşleri Müdürü/Editorial Manager

Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Baş Editör/Editor in Chief

Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7206-3552

Yardımcı Editörler/Associate Editors

Prof. Dr. Zeynep Ceren Karahan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7727-3363

Prof. Dr. Elif İnce
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6846-6048

Prof. Dr. Ayhan Cömert
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9309-838X

Prof. Dr. Volkan Genç
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3883-4791

Önceki Editörler/Previous Editors

Prof. Dr. Yücel Kanpolat
Prof. Dr. Çetin Erol
Prof. Dr. Aydın Yağmurlu

Danışma Kurulu/Scientific Advisory Board

George Feigl

Gottfried Schatz Araştırma Merkezi, Makroskopik ve Klinik Anatomi Anabilim Dalı, Graz, Austria

David Kachlik

2nd Medical School, Charles University, Prague, Czech Republic

Mustafa Sargon

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Belma Turan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Derya Gökmen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Deniz Billur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Sinan Özkavukçu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ali Dursun Doğan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Aydın Karaaslan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Gülşay Aral Akarsu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Erdinç Devrim

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Meral Demirören

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Berna Arda

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Gürol Cantürk

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Onur Polat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ayşe Gülsen Ceyhan Peker

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ergin Çiftçi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Filiz Şimşek Orhon

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Önder Ergönül

Koç Üniversitesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Şebnem Ataman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Birkan Sonel Tur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Zeynep Pınar Önen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ömür Aydın

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Deniz Çalışkan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır.
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is an official journal of the Ankara University Faculty of Medicine.



**Galenos Yayınevi Kurucusu ve Sahibi/
Galenos Publishing House Owner and Publisher**
Derya Mor
Erkan Mor

Genel Yayın Koordinatörü/Publication Coordinator
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Fuat Hocalar
Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci
Gülşah Özgül

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators
Duygu Yıldırım
Haticce Sever
Gamze Aksoy
Melike Eren
Saliha Tuğçe Evin

Proje Asistanı/Project Assistant
Pınar Akpınar

Araştırma&Geliştirme/Research&Development
Mert Can Köse
Mevlûde Özlem Akgüney

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1
34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25 **Faks/Fax:** +90 (212) 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Yayıncı Sertifika No: 14521

Web: www.galenos.com.tr

Yayın Tarihi/Publishing Date: Aralık 2019 / December 2019

ISSN: 0365-8104 **E-ISSN:** 1307-5608

Üç ayda bir yayımlanan süreli yayındır.
International scientific journal published quarterly.



Danışma Kurulu/Scientific Advisory Board

Mustafa Şahin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özgür Demir

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Betül Hatipoğlu

Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Cleveland Clinic Main Campus Cleveland, USA

Nuray Yazihan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Fizyopatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Mehmet Bektaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Murat Varlı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Meltem Yüksel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Göksal Keskin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Mark E. Rosenberg

American Society of Nephrology, Washington, USA

Şule Şengül

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Aşkın Ateş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Hakan Akbulut

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

N. Defne Altıntaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Cansın Tulunay Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Çağdaş Özdöl

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Serdar Aksöyek

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Mine Hayriye Sorgun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Çağlar Uzun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Evren Üstüner

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ebru Düşünceli Atman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Nurdan Çay

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Serap Akyürek

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Vesile Şentürk Cankorur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ayşe Boyvat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Seray Çakmak

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Rüştü Güner

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Kemal Sayar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Nüket Kutlay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Menekşe Özçelik

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Taylan Akkaya

Dişkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Gökmen Kahiloğulları

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Necmettin Tanrıöver

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Gülnur Göllü Bahadır

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Eren Berber

Center for Endocrine Surgery Cleveland Clinic Main Campus, Cleveland, USA

Ayhan Kuzu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Cüneyt Köksoy

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Periferik Damar Cerrahisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ayten Kayı Cangır

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

F. Nilüfer Yalçındağ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Şevki Çelen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Süha Beton

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ela Cömert

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Gökhan Çakmak

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Bülent Özkurt

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Mehmet Armangil

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, El Cerrahisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Burak Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Aylin Okçu Heper

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Koray Ceyhan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Sitopatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Evren Süer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ömer Gülpınar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Berk Burgu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

HAKKIMIZDA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayınıdır. Bağımsız, çift-kör hakemli ve açık erişimli bir dergidir. Yılda 3 sayı olmak üzere Nisan, Ağustos ve Aralık aylarından yayınlanır. Mecmua; Temel, Dahili ve Cerrahi alanlarda araştırma makaleleri, davetli derleme ve olgu sunumları yayınlar.

Derginin hedefi, güncel konular üzerine yüksek kaliteli ve değeri olan yazıları tüm araştırmacılar, doktorlar, uzmanlar ve öğrenciler için yayınlamaktır.

Dergi makale başvuru, işlem veya yayınlama ücreti uygulamamaktadır.

Yayın politikaları "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) temel alınarak hazırlanmıştır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Tübitak/Ulakbim, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Tübitak/Ulakbim, Ebsco, DOAJ, ROOT INDEXING, Idealonline, J-GATE, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenir.

Açık Erişim

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative (BOAI) kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabılır, basılabilir, taranabilir, tam

metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

İzinler

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır, ticari amaçlı kullanım için izin gerekmektedir. İzinler için, İzin Talep Formu'nu kullanın.

Telif Hakları

Yazar(lar) Telif Hakkı Devir Formu'nu imzalayıp belirtilen hususları kabul etmeli, başvuru sırasında diğer dosyalar ile birlikte sisteme yüklemelidirler. Kabul edilen makalelerin telif hakkı Galenos Yayınevi'ne aittir.

Yazışma Adresi

Prof. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Komisyonu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara

Tel: +90 312 595 82 07

Faks: +90 312 310 63 70

E-mail: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr



ABOUT US

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is the official journal of Ankara University. The journal is an independent, double-blind peer-reviewed, open access publication and is published three times a year (April, August, December). The journal publishes original articles, invited reviews and case reports in Basic, Medical and Surgical Sciences.

The aim of the journal is to publish articles at the highest scientific and clinical value on current topics in medicine for all researchers, physicians, specialists and students.

The journal does not charge any fees for submission, processing or publication of articles.

The editorial policies are based on the "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) by the International Committee of Medical Journal Editors rules.

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is indexed in Tübitak/Ulakbim TR Dizin, Türk Medline and Türkiye Atıf Dizini.

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is indexed in Tübitak/Ulakbim TR Dizin, Ebsco, DOAJ, ROOT INDEXING, Idealonline, J-GATE, Türk Medline and Türkiye Atıf Dizini.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on the rules of the Budapest Open Access Initiative (BOAI). By "open access" to peer-reviewed research literature, we mean its free

availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

Permissions

All published content is under CC BY-NC-ND license and is required permission for any commercial use of articles. For permissions, please use Permission Request Form.

Copyright

All author(s) must accept stated terms and sign Copyright Transfer Form and upload it to the system with other documents during submission. Copyrights of accepted articles belong to Galenos Publishing House.

Editorial Office

Prof. Dr. K.Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yayın Komisyonu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara

Phone: +90 312 595 82 07

Fax: +90 312 310 63 70

E-mail: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

YAZARLARA BİLGİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından dört ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık) olarak yayınlanır. Temel, Dahili, ve Cerrahi Tıp Bilimleri konusunda yapılmış Araştırma, Davetli Derleme ve Olgu Sunumları yayınlamayı amaçlar.

Derginin kısa adı: J Ankara Univ Fac Med'dir.

Dergi; makale başvurusu, işlem veya yayınlama ücreti uygulamamaktadır.

Yazıların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara, telif hakkı ise Galenos Yayınevi'ne aittir.

Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Telif Hakkı Devir Formu) yazıları ile birlikte göndermelidirler.

Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Daha önce kongrelerde sunulmuş bildiriler, sunulan yerin ve tarihin belirtilmesi koşuluyla, değerlendirme için gönderilebilir.

Yayın politikaları "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) temel alınarak hazırlanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yayın organıdır. Makale baş editöre ulaşınca bilimsel kalitesi değerlendirilir ve ön değerlendirilmeyi geçen yazılar yardımcı editöre gönderilir. Bölüm editörü makaleyi 2 hakeme gönderir. Hakemler 21 gün içinde kararlarını belirtmelidirler. Yardımcı editör hakem kararlarına kendi değerlendirme ve önerisini ekleyerek baş editöre gönderir ve son kararı baş editör verir. Hakemlerin kararları çatışyorsa dergi editörü yeni hakem atayabilir.

Derginin alıntı kontrolü Crossref Similarity Check powered by "iThenticate" programı kullanılarak yapılmaktadır. İntihal raporuna göre makale yazara geri gönderilebilir ya da reddedilebilir.

Etik

Dergiye yayınlanmak amacıyla gönderilen ve etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara ve Helsinki Bildirisi'ne uygun etik kurul onay raporu gereklidir. Etik kurul onayı ve "bilgilendirilmiş gönüllü onam formu" alındığı araştırmanın "Hasta ve Yöntem" bölümünde belirtilmelidir. Deneysel hayvan çalışmalarında ise yazarlar Guide for the Care and Use of Laboratory Animals doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurumlarından etik kurul onay raporu almalıdır.

Araştırma makalelerinin hazırlığı, sistematik derleme, meta-analizleri ve sunumu ise uluslararası kılavuzlara uygun olmalıdır:

Randomize çalışmalar için; CONSORT

Sistematik derleme ve meta-analizlerin raporlamaları için; PRISMA

Tanısal değerli çalışmalar için; STARD

Gözlemsel çalışmalar için; STROBE

Meta-analizleri ve gözlemsel çalışmaların sistematik derlemeleri için; MOOSE

Araştırmalara yapılan her türlü yardım ve diğer desteklerin alındığı kişi ve kuruluşlar beyan edilmeli ve çıkar çatışmasıyla ilgili durumları açıklamak amacıyla Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu doldurulmalıdır.

Yayın, direkt ya da indirekt ticari bağlantı içeriyorsa veya çalışmaya materyal desteği veren bir kuruluş varsa, yazarlar kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vs. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ya da var ise nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında belirtmek zorundadır.

İncelemeye sunulan araştırmada olası bir bilimsel hata, etik ihlal şüphesi veya iddiasıyla karşılaşırsa, bu dergi verilen yazıyı destek kuruluşların veya diğer yetkililerin soruşturmasına sunma hakkını saklı tutar. Bu dergi sorunun düzgün biçimde takip edilmesi sorumluluğunu kabul eder ancak gerçek soruşturmayı veya hatalar hakkında karar verme yetkisini üstlenmez.

Genel Kurallar

Yazılar sadece çevrim-içi olarak kabul edilmektedir. Yazarların makale gönderebilmesi için Journal Agent web sayfasına (<http://journalagent.com/atfm/>) kayıt olup, şifre almaları gerekmektedir.

Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır.

Sayfa düzeni: Makaleler, A4 sayfasının iki yanında 2.5 cm boşluk bırakacak şekilde, Arial yazı stilinde, 12 font büyüklüğünde, 1.5 satır aralığıyla, Microsoft Word programında yazılmalıdır.

Kısaltmalar: Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde ve tüm metin boyunca kullanılır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" kaynağına başvurulabilir.

Editöre sunum sayfası: Gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, var ise çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla ilişkileri, makale İngilizce ise; İngilizce yönünden kontrolünün ve araştırma makalesi ise biyoistatistiksel kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir.

Yazı Çeşitleri

Sisteme yüklenen tüm makaleler aşağıdaki kurallara uygun olmalıdır:

Başlık sayfası: Makalenin başlığı, kısa başlık, yazar isimleri ve yazar bilgilerini kapsayan sayfadır. Sırasıyla şu tanımlar yapılmalıdır:

1. Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce) mümkün olduğunca kısa ve açıklayıcı olmalı, kısaltma içermemeli ve 12 kelimeyi aşmamalıdır.

2. Kısa başlık (Türkçe ve İngilizce) en fazla 60 karakterden oluşmalıdır.

3. Yazar isimleri (yazarların isimleri tam olarak kısaltılmadan yazılmalıdır, yazarın akademik görevi yazılmamalıdır) ve bağlı bulunduğu kurumlar.

4. İletişim kurulacak yazarın ismi, adresi, telefon ve faks numarası ile e-posta bilgileri.

5. Bilimsel toplantılarda sunulan ve özeti kongre kitabında yer almış eserlerin toplantı yeri ve tarihi.

Özet Makalenin özeti Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Özet 250 kelimeyi aşmamalıdır. Kaynaklara atfı yapılmamalıdır. Mümkün olduğunca kısaltmalar kullanılmamalıdır; kullanıldığı halde ana metinden bağımsız olarak ele alınmalıdır.

Araştırma makalelerinde, özet aşağıdaki başlıklardan oluşmalıdır:

Amaç: Çalışmanın amacı açıkça belirtilmelidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tanımlanmalı, standart kriterleri, randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif olduğu ve varsa istatistiksel yöntem belirtilmelidir.

Bulgular: Çalışmanın detaylı sonucu verilmeli, istatistik anlamlılık derecesi belirtilmelidir.

Sonuç: Çalışmanın sonuçlarını yansıtmalı, klinik uygulanabilirliği tanımlamalı, olumlu ve olumsuz yönleri gösterilmelidir.

Anahtar Kelimeler: En az 3, en çok 5 anahtar kelime özeti sonunda yer almalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings'e (MESH)" uygun olarak verilmelidir. Türkçe anahtar kelimeler ise MESH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır.



YAZARLARA BİLGİ

Özgün Araştırmalar

Klinik araştırma, klinik gözlem, yeni teknikler, deneysel ve laboratuvar çalışmalarını kapsar. Özgün araştırmalar; başlık, öz, yazının ana konusu ile ilgili anahtar kelimeler, giriş, hasta/gereç ve yöntem, bulgular, tartışma, kaynaklar, tablolar/şekiller ve teşekkür bölümlerini içermelidir. Başlık, öz ve anahtar kelimeler hem Türkçe hem İngilizce yazılmalıdır. Yazı yukarıdaki kurallara uygun olarak düzenlenmeli ve 3000 kelimeyi aşmamalıdır.

Giriş: Konu hakkında kısa ve öz bilgi verilmeli, çalışmanın amacı belirtilmeli, bunlar literatür bilgisi ile desteklenmelidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma planı verilmeli, randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif olduğu, denek sayısı, özellikleri, çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri, kullanılan istatistiksel yöntem belirtilmelidir.

Bulgular: Elde edilen sonuçlar belirtilmeli, tablolar ve şekiller numara sırasıyla verilmeli, sonuçlar uygulanan istatistiksel analiz yöntemine göre değerlendirilmelidir.

Tartışma: Elde edilen değerler olumlu ve olumsuz yönleriyle tartışılmalı, literatür ile karşılaştırılmalı, çalışmadan elde edilen sonuç vurgulanmalıdır.

Teşekkür: Her türlü çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer editöryal (istatistik analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım var ise metnin sonunda sunulmalıdır.

Kaynaklar: Kaynak sayısı 40'ı aşmamalıdır. Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur. Kaynakların yazım kuralları hakkında gerekli bilgi "Kaynaklar" bölümünde bulunmaktadır.

Olgu Sunumları

Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren, mevcut bilgilerimize yenilerini ekleyip, katkı sağlayan olguları içermelidir. Türkçe ve İngilizce başlık, 250 kelimeyi aşmayan, yapılandırılmamış öz ve anahtar kelimeler ilk sayfada yer almalıdır. Ana metin 1500 kelimeyi aşmamalı ve giriş, olgu sunumu, tartışma ve 20'yi aşmayan kaynaklardan oluşmalıdır.

Derleme

Dergi sadece davetli derleme yayınlar. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır ve güncel bir konuyu, bağımsız, hiçbir farklı görüşü öne çıkarmadan derinlemesine incelemelidir. Yazının ilk sayfasında Türkçe ve İngilizce başlık, yapılandırılmamış öz, anahtar kelimeler bulunmalıdır. Konuda geçen her alıntının kaynağı mutlak gösterilmeli ve 100'ü geçmemelidir. Ana metin 5000 kelimeyi aşmamalıdır.

Kaynaklar

Yazarlar kaynakların gerçekliğinden ve metin içindeki doğru kullanımından sorumludur. Tüm kaynaklar aşağıdaki kurallara göre düzenlenmelidir:

Metin içinde: Kullanılan kaynaklar, ilgili cümlelerin sonunda noktadan önce parantez içinde belirtilmelidir. Eğer, kullanılan kaynağın yazar/yazarları cümle başında belirtiliyorsa, kaynak isimden hemen sonra gelecek şekilde parantez içinde yazılmalıdır. Türkçe kaynak var ise, belirtilmesine özen gösterilmelidir.

Kaynaklar bölümünde: Kaynaklar metin içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Üçten fazla yazar ismi olduğu durumlarda, üç yazardan sonra Türkçe yayınlarda "ve ark.", yabancı dildeki yayınlarda "et al." kullanılmalıdır. Dergilerin isimleri Index Medicus'ta kullanılan stillere göre kısaltılmalıdır.

Kaynak yazılımı için örnekler: Dergi: Vargün R, Özkan-Ulu H. Nörolojik problemler çocuklarda beslenme problemleri ve tedavisi. J Ankara Univ Fac Med. 2004;4:181-185.

Kitap: Çakmak M. Ortopedik muayene. 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1991.

Editörlü kitap: Kurt N, editör. Yetişkinlerde ve Çocuklarda Ameliyat Öncesi Değerlendirme. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.

Kitap içinden bir bölüm: Rowe JS. Liver. In: Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS, editörler. Anatomical Complications in General Surgery. 1st ed. New York: McGraw-Hill Book Co.; 1986. s. 103-124.

Bilimsel toplantıda yapılan sunumlar: Seyhan F. Kalça ekleminde yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç sonuçları. In: Ege R, editör. X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 17-20 Mayıs, 1987; Mersin, Türkiye. Ankara: Emel; 1989. s. 494-6 (Yayınlanmamış toplantı sunumlarının kaynak gösterilmemesi gerekir)

Bilgisayar programları: StatView SE+Graphics [computer program]. Version 1.03. Berkeley: Abacus Concepts Inc.; 1988.

Şekil ve Tablolar

Tüm görsel materyaller (resim, grafik ve çizilmiş şekiller) "Şekil" olarak adlandırılmalıdır. Kullanılan tüm şekillere metnin içinde atıf yapılmalıdır. Tüm şekillerin alt yazıları ayrı bir sayfada metne eklenmelidir. Her şekil ayrı bir dosya olarak ve "jpeg" formatında yüklenmelidir. Tüm şekiller mümkün olan en yüksek kalitede ve çözünürlükleri en az 300 dpi olmalıdır. Tüm şekiller orijinal olmalıdır. Daha önce başka kaynaklarda yayınlanan şekiller, sahibinin yazılı izni ile birlikte yüklenmelidir. Gerekli izinler makale başvuru işleminden önce yazarlar tarafından alınmalıdır. Hastanın kimliğinin anlaşılabilirliği resimlerde, hastanın ya da kanuni temsilcisinin imzalı onayı gönderilen yazıya eklenmeli; aksi halde söz konusu kişi ya da kişilerin isimleri ya da gözleri bantla kapatılmalıdır. Mikroskobik resimlerde büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği belirtilmelidir.

Tablolar yazının sonuna eklenebilir veya bütünüyle dosya olarak gönderilebilir. Ana metne eklenen tabloların herbiri ayrı sayfaya yerleştirmeli ve açıklayıcı başlıkları tablonun üstünde bulunmalıdır. Tablolar her biri ayrı dosya olarak yüklendiyse, başlıkları ana metinde ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

Bilgilendirerek Onay Alma ve Etik Kurallar

İnsanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, bu çalışmanın yapıldığı gönüllü ya da hastalara uygulanacak prosedür(lerin) özelliği tümüyle anlatıldıktan sonra, kendilerinin bilgilendirilip onaylarının alındığını gösterir bir cümle bulunmalıdır. Yazarlar, bu tür bir çalışma sözkonusu olduğunda, uluslararası alanda kabul edilen kılavuzlara ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından getirilen ve 29 Ocak 1993 tarih ve 21480 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" ve daha sonra yayınlanan diğer yönetmelik ve yazılarda belirtilen hükümlere uyulduğunu belirtmeli ve kurumdan aldıkları Etik Komitesi onayını göndermelidir. Aynı şekilde, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar için de gereken izin alınmalı; yazıda deneklere ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için neler yapıldığı açık bir şekilde belirtilmelidir.

Yazışma Adresi

Prof. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Yayın Komisyonluğu Başkanlığı

06100 Sıhhiye, Ankara

E-posta: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Tel: +90 312 595 82 07

Faks: +90 312 310 63 70

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published quarterly (April, August, December). It aims to publish research articles, invited reviews and case reports on Basic, Medical and Surgical sciences.

The abbreviation of the Journal of Ankara University Faculty of Medicine is J Ankara Univ Fac Med.

The Journal of Ankara University Faculty of Medicine does not charge any article submission, processing or publication charges.

The scientific and ethical liability of the manuscripts belongs to the authors and the copyright of the manuscripts belongs to the Galenos Publishing House. Authors are responsible for the contents of the manuscript and accuracy of the references. All manuscripts submitted for publication must be accompanied by the Copyright Transfer Form. Once this form, signed by all the authors, is submitted, it is understood that neither the manuscript nor the data it contains have been submitted elsewhere or previously published and authors declare the statement of scientific contributions and responsibilities of all authors. Abstracts presented at congresses are eligible for evaluation.

The Editorial Policies and General Guidelines for manuscript preparation specified below are based on "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) by the International Committee of Medical Journal Editors.

Peer-Review

The Journal of Ankara University Faculty of Medicine is an independent journal based on double-blind peer-review principles. The manuscript is assigned to the Editor-in-Chief, who reviews the manuscript and makes an initial decision based on manuscript quality and editorial priorities. Manuscripts that pass initial evaluation are sent to an Associate Editor. The Associate Editor assigns the manuscript to two reviewers (internal and/or external reviewers). The reviewers must review the manuscript within 21 days. The Associate Editor recommends a decision based on the reviewers' recommendations and sends the manuscript to the Editor-in-Chief. The Editor-in-Chief makes a final decision based on editorial priorities, manuscript quality, and Associate Editor's and reviewers' recommendations. If there are any conflicting recommendations from reviewers, the Editor-in-Chief can assign a new reviewer.

All manuscripts submitted are screened for plagiarism using Crossref Similarity Check powered by "iThenticate" software. Results indicating plagiarism may cause manuscripts being returned or rejected.

Ethic

Experimental, clinical and drug studies requiring approval by an ethics committee must be submitted to the Journal of Ankara University Faculty of Medicine with an ethics committee approval report confirming that the study was conducted in accordance with international agreements and the Declaration of Helsinki. The approval of the ethics committee and the fact that informed consent was given by the patients should be indicated in the Patients and Methods section. In experimental animal studies, the authors should indicate that the procedures followed were in accordance with animal rights as per the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals and they should obtain animal ethics committee approval.

Preparation of research articles, systematic reviews and meta-analyses must comply with study design guidelines:

CONSORT statement for randomized controlled trials

PRISMA statement of preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses

STARD checklist for the reporting of studies of diagnostic accuracy

STROBE statement, a checklist of items that should be included in reports of observational studies

MOOSE guidelines for meta-analysis and systemic reviews of observational studies
Authors must provide disclosure/acknowledgment of financial or material support, if any was received, for the current study.

If the article includes any direct or indirect commercial links or if any institution provided material support to the study, authors must state in the cover letter that they have no relationship with the commercial product, drug, pharmaceutical company, etc. concerned; or specify the type of relationship (consultant, other agreements), if any.

Authors must provide a statement on the absence of conflicts of interest among the authors and provide authorship contributions.

In case of any suspicion or claim regarding scientific shortcomings or ethical infringement, the Journal reserves the right to submit the manuscript to the supporting institutions or other authorities for investigation. The Journal accepts the responsibility of initiating action but does not undertake any responsibility for an actual investigation or any power of decision.

Guidelines

Manuscripts can only be submitted electronically through the Journal Agent website (<http://journalagent.com/atfm/>) after creating an account.

Manuscripts written in Turkish should be in accordance with the Turkish Dictionary and Writing Guide ("Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu") of the Turkish Language Association.

Format: Manuscripts should be prepared using Microsoft Word, size A4 with 2.5 cm margins on all sides, 12 pt Arial font and 1.5 line spacing.

Abbreviations: Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter. Internationally accepted abbreviations should be used; refer to scientific writing guides as necessary.

Cover letter: The cover letter should include statements about manuscript type, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipment (if applicable), approval of language for articles in English and approval of statistical analysis for original research articles.

Manuscript Types

All submitted articles must be accompanied by following files:

Title Page: This page should include the title of the manuscript, short title, name(s) of the authors and author information. The following descriptions should be stated in the given order:

1. Title of the manuscript (Turkish and English), as concise and explanatory as possible, including no abbreviations, up to 12 words
2. Short title (Turkish and English), up to 60 characters
3. Name(s) and surname(s) of the author(s) (without abbreviations and academic titles) and affiliations
4. Name, address, e-mail, phone and fax number of the corresponding author
5. The place and date of scientific meeting in which the manuscript was presented and its abstract published in the abstract book, if applicable

Abstract: A summary of the manuscript should be written in both Turkish and English. Abstract should not exceed 250 words. References should not be cited in the abstract. Use of abbreviations should be avoided as much as possible; if any abbreviations are used, they must be taken into consideration independently of the abbreviations used in the text.

For original articles, the structured abstract should include the following sub-headings:

Objectives: The aim of the study should be clearly stated.

Materials and Methods: The study and standard criteria used should be defined; it should also be indicated whether the study is randomized or not, whether it



INSTRUCTIONS TO AUTHORS

is retrospective or prospective, and the statistical methods applied should be indicated, if applicable.

Results: The detailed results of the study should be given and the statistical significance level should be indicated.

Conclusion: Should summarize the results of the study, the clinical applicability of the results should be defined, and the favorable and unfavorable aspects should be declared.

Keywords: A list of minimum 3, but no more than 5 keywords must follow the abstract. Keywords in English should be consistent with "Medical Subject Headings" (MESH). Turkish keywords should be direct translations of the terms in MESH.

Original Articles

Clinical research should comprise clinical observation, new techniques or laboratory studies. Original research articles should include title, structured abstract, keywords relevant to the content of the article, introduction, patients/materials and methods, results, discussion, references, tables/figures and acknowledgement sections. Title, abstract and keywords should be written in both Turkish and English. The manuscript should be formatted in accordance with the above-mentioned guidelines and should not exceed 3000 words.

Introduction: Should consist of a brief explanation of the topic and indicate the objective of the study, supported by information from the literature.

Materials and Methods: The study plan should be clearly described, indicating whether the study is randomized or not, whether it is retrospective or prospective, the number of trials, the characteristics, and the statistical methods used.

Results: The results of the study should be stated, with tables/figures given in numerical order; the results should be evaluated according to the statistical analysis methods applied.

Discussion: The study results should be discussed in terms of their favorable and unfavorable aspects and they should be compared with the literature. The conclusion of the study should be highlighted.

Acknowledgements: Any technical or financial support or editorial contributions (statistical analysis, English/Turkish evaluation) towards the study should appear at the end of the article.

References: The number of references should not exceed 40. Authors are responsible for the accuracy of the references. See References Section for details about the usage and formatting required.

Case Reports

Case reports should present cases which are rarely seen, feature novelty in diagnosis and treatment, and contribute to our current knowledge. The first page should include the title in Turkish and English, an unstructured abstract not exceeding 250 words, and keywords. The main text should not exceed 1500 words and consist of introduction, case presentation, discussion and references not exceeding 20.

Review Articles

The journal publishes invited reviews only. Review articles must provide critical analyses of contemporary evidence and provide directions of current or future research. Reviews articles analyze topics in depth, independently and objectively. The first page should include the title in Turkish and English, an unstructured abstract and keywords. Source of all citations should be indicated and references amount should not exceed 100. The main text should not exceed 5000 words.

References

Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for correct in-text citation. All references should be in accordance with following rules:

In-text citations: References should be indicated in the parentheses before the full stop of the relevant sentence. If the author(s) of a reference is/are indicated at the beginning of the sentence, this reference should be written in the parentheses immediately after the author's name. If relevant research has been conducted in Turkey or by Turkish researchers, these studies should be given priority while citing the literature.

References section: References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. If there are more than 3 authors, first 3 authors must be listed followed by "et al". The titles of journals should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus.

Reference Format

Journal: Schwarz DS, Blower MD. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73:79-94.

Book: Tos M. *Cartilage tympanoplasty.* 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Editor(s) compiler as author: Kurt N, editor. *Yetişkinlerde ve Çocuklarda Ameliyat Öncesi Değerlendirme.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.

Book Chapter: Rowe JS. Liver. In: Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS, editors. *Anatomical Complications in General Surgery.* 1st ed. New York: McGraw-Hill Book Co; 1986. p. 103-124.

Conference Paper: Seyhan F. Kalça eklemine yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç sonuçları. In: Ege R, editor. *X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 17-20 Mayıs, 1987; Mersin, Türkiye.* Ankara: Emel; 1989. p. 494-6. (Unpublished conference paper should not be used as a reference).

Computer Software: StatView SE+Graphics [computer program] Version 1.03. Berkeley: Abacus Concepts Inc.; 1988.

Figures and Tables

All visual materials (pictures, graphs and drawn figures) must be named as "Figure". All figures and tables must be cited within the main text consecutively. Legends of all figures must be submitted as separate page of main document. Each figure must be submitted as separate file and in "jpeg" format. All figures should be of the possible highest quality and at a minimum resolution of 300 dpi. All figures must be original. Figures previously published by other sources, must be submitted with a copy of written permission of the owner of figure. All permissions must be obtained by authors prior to submission. For figures involved human studies, written informed consent must be taken from patient or his/her parent and uploaded during submission. Otherwise, patient's names must not be indicated and their eyes must be hidden with black lines to prevent any exposure of identity. Used stain and zoom rate must be indicated in microscopic figures.

All tables should be added to the main document or to the separate file. Tables added within the main document must be placed as each in separate page after the reference list with descriptive title above the table. Titles of tables added to the separate file must be indicated within the main text on separate page.

Informed Consent and Ethics

Manuscript reporting the results of experimental investigations on human subjects must include a statement in the Patients and Methods section that the institutional review board has approved the study and the informed consent were obtained from patient or parents. The author(s) should state the accordance to the Declaration of Helsinki and "Regulations in drug research Ministry of Health, Government of Turkey, January 29, 1993". Also, the experimental studies must be approved by the ethics committee for animal use and proper ethics.

Correspondence

Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Yayın Komisyonluğu Başkanlığı

06100 Sıhhiye, ANKARA

E-mail: tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Phone: + 90 312 595 82 07

Fax: + 90 312 310 63 70



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Davetli Derlemeler / Invited Papers

- 254** **Sayı Algısı ve Diskalkulinin Nöral Temelleri**
Neural Foundations of Number Sense and Dyscalculia
Sertaç Üstün, Nazife Ayyıldız, Gözde Vatansver, Metehan Çiçek; Ankara, Türkiye
- 262** **İmmün Denetim Noktaları ve İnhibitörleri**
Immune Checkpoints and Inhibitors
Özge Baş Aksu, Şule Şengül; Ankara, Türkiye
- 268** **Uluslararası Hastalık Sınıflamasının On Birinci Revizyonuna Geçiş Sürecinde Dolaşım Sistemi Hastalık Kodlarının Değerlendirilmesi**
Evaluation of Circulatory System Disease Codes in the Transition Process to the Eleventh Revision of the International Classification of Diseases
Atilla Aral, Tuğba Denge, Özden Şahbaz; Ankara, Türkiye
- 277** **Özgün Makaleler / Research Articles**
- 277** **Cerrahide Kohort Çalışmalarının Raporlanması İçin Bir Kılavuz; STROCSS Kriterlerinin Türkçe Uyarlaması**
A Guide to Reporting of Cohort Studies in Surgery; Turkish Adaptation of STROCSS Criteria
Emre Demir, Yasemin Yavuz, Can Ateş, Mustafa Agah Tekindal, İbrahim Tayfun Şahiner, Gül Doğan, Güvenç Doğan, Ümran Muslu, Murathan Erkent; Çorum, Ankara, Van, Konya, Türkiye
- 284** **Küçük Akciğer Adenokanserlerinin Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi Bulguları ile Histopatolojik Bulgularının Karşılaştırılması**
Correlation of Computed Tomography Findings with Histopathology in Small Lung Adenocancer
Melahat Kul, Kayhan Çetin Atasoy; Ankara, Türkiye
- 291** **Çorum İlindeki MezbaHa Çalışanlarında Leptospiroz Seroprevalansı**
Seroprevalance of Leptospirosis Among Slaughterhouse Workers in Çorum Province
Dilek Yağcı Çağlayık, Ayşe Semra Güreşer; İstanbul, Çorum, Türkiye
- 298** **Tokat İlinde Fatal ve Fatal Olmayan Olgularda Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsünün Moleküler Analizi**
Molecular Analysis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Among Fatal and Non-fatal Cases in Tokat Province
Dilek Yağcı Çağlayık, Fatma Bayrakdar; İstanbul, Ankara, Türkiye
- 303** **Sağ ve Sol Ventrikül Çıkış Yolu Kaynaklı Ventriküler Erken Vuruların Ablasyonunda Lokal Aktivasyon Süresi ve İndeksinin Karşılaştırılması**
Comparison of Local Activation Time and Index in Ablation of Premature Ventricular Complexes Originating From Right and Left Ventricular Outflow Tract
Veysel Kutay Vurgun; Ankara, Türkiye
- 307** **Prematür Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Tam Kan Viskozitesinin Tıkaçıcı Koroner Arter Hastalığı ile İlişkisi**
The Association Between Whole Blood Viscosity and Obstructive Coronary Artery Disease in Patients with Premature Acute Coronary Syndrome
Bahar Tekin Tak, Firdevs Aşşenur Ekizler, Serkan Çay, Habibe Kafes, Elif Hande Özcan Çetin, Nedret Ülvan, Özcan Özeke, Fırat Özcan, Serkan Topaloğlu, Dursun Aras; Ankara, Türkiye
- 314** **Hashimoto Tiroidili Çocuk ve Adolesanların Tanı Anındaki ve İzlemdeki Klinik ve Laboratuvar Özellikleri**
Clinical and Laboratory Characteristics of Children and Adolescents with Hashimoto Thyroiditis at Diagnosis and During Follow-up
Özlem Kara; Bursa, Türkiye
- 320** **Geriatrik Diyabetik Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of Quality of Life in Geriatric Diabetic Patients
Muharrem Bayrak, Kenan Çadırcı; Erzurum, Türkiye

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

- 328** **Does the Reduction of the Local Anesthetic Dose Provide Surgical Anesthesia While Avoiding Maternal Hypotension in Obese Pregnant Women for C/S with Single-shot Spinal Anesthesia?**
Lokal Anestezik Dozun Azaltılması, Tek Doz Spinal Anestezi ile C/S Uygulamasında Obez Gebelerde Maternal Hipotansiyonu Önlerken Cerrahi Anestezi Sağlar Mı?
Çiğdem Yıldırım Güçlü, Süheyla Karadağ Erkoç, Basak Ceyda Meço, Volkan Baytaş, Ali Abbas Yılmaz, Hanife Asuman Uysalel; Ankara, Türkiye
- 334** **Diyabetik Ayak Ülseri Nedeniyle Amputasyon Yapılan Hastaların Patoloji Materyalinde Malignite Görülme Sıklığı ve Hastaların Uzun Dönem Sonuçları**
The Incidence of Malignancy in the Pathology Materials of the Patients Underwent Amputation due to Diabetic Foot Ulcer and the Long-term Results of the Patients
Ömer Arda Çetinkaya; Ankara, Türkiye
- 339** **Endoskopik Olarak Konan Gastrit Tanısının Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of the Reliability of Endoscopic Examination For Determining Gastritis
Özcan Dere, Selami Ilgaz Kayıloğlu; Muğla, Türkiye
- 343** **Frontal Osteoma ile Frontal Sinüs Büyüklüğü Arasındaki İlişki ve Bunun Cerrahi Yöntem Seçimine Etkisi**
The Relationship Between Frontal Osteoma and Frontal Sinus Size and Its Effect on the Choice of Surgical Method
Nuray Ensari, Mustafa Yalçın, Nevreste Didem Sonbay Yılmaz, Muhammed Yıldız, Özer Erdem Gür; Antalya, Türkiye
- 349** **Hirschsprung Hastalığında Transanal Endorektal Pull-through ve Martin-modifiye Duhamel Ameliyatlarının Sonuçlarının Karşılaştırılması**
Comparison of the Results of Transanal Endorectal Pull-through and Martin-modified Duhamel Operations in Hirschsprung Disease
Yasemin Dere Günal, Mustafa Kemal Aslan, Ayşe Karaman, İbrahim Karaman, Derya Erdoğan, Yusuf Hakan Cavuşoğlu; Kırıkkale, Ankara, Türkiye
- 356** **Minimal, Düşük ve Orta Akım Hızlı Anestezi Uygulamalarının İntraoperatif Kas Gevşetici Tüketimine Etkisi: Prospektif Kohort Çalışma**
The Effect of Minimal, Low and Medium Flow Anesthesia on Intraoperative Neuromuscular Blocker Consumption: Prospective Cohort Study
Güvenç Doğan, Selçuk Kayır, Emre Demir, Yasemin Yavuz, Volkan Hancı; Çorum, Ankara, İzmir, Türkiye
- 362** **Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Yenidoğanlarda Konjenital Hipotiroidi ve Respiratuvar Distres Sendromu İlişkisinin Araştırılması**
Investigation of The Relationship Between Congenital Hypothyroidism and Respiratory Distress Syndrome in Very Low Birth Weight Newborns
Ufuk Çakır, Cüneyt Tayman, Buse Özer Bekmez, Mehmet Büyüktiryaki, Erbu Yarcı; Ankara, Türkiye
- Olgu Sunumları / Case Reports**
- 367** **Biphasic Stridor Related to a Congenital Vallecular Cyst**
Konjenital Vallekula Kisti ile İlgili Bifazik Stridor
Fatih Günay, Nisa Eda Çullas İlarlan, Serhan Özcan, Tanıl Kendirli, Alican Akaslan, Süha Beton, Nazan Çobanoğlu; Ankara, Türkiye
- 370** **Atipik Bir Lokalizasyonda Ekrin Porokarsinom**
Eccrine Porocarcinoma on an Unusual Location
Necip Sefa Özden, Arda Özdemir, Nijat Babayev, Aylin Okçu Heper, Burak Kaya; Ankara, Türkiye

Sayı Algısı ve Diskalkulinin Nöral Temelleri

Neural Foundations of Number Sense and Dyscalculia

© Sertaç Üstün¹, © Nazife Ayyıldız², © Gözde Vatanserver², © Metehan Çiçek¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Disiplinlerarası Sinirbilimleri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Sayısal çoklukları anlayıp işlemleyebilme yeteneği, sayı algısı olarak tanımlanmaktadır. İnsanlarda doğumdan itibaren çoklukları yaklaşık olarak ayırt etmeye yarayan temel bir sayı algısı olduğu gösterilmiştir. Yapılan hayvan çalışmalarında, benzer bir sayısal sezginin bazı hayvan türlerinde de görüldüğü ortaya konulmuştur. Çekirdek sayı sistemi denen bu temel sayı algısı sistemi üzerine eğitim ile sembole erişim sistemi eklenmektedir. Bu sistem, sayı kelimelerinin (iki, üç vb.) ve sayısal sembollerin (2,3 vb.) karşılık geldiği çokluklarla (••, ••• vb.) ilişkilendirilmesine ve işlenmesine olanak sağlamaktadır. Kompleks matematik yetenekleri yine eğitimle birlikte bu sistemlerin üzerine kurulmaktadır. Matematik yeteneklerinin kazanımında zorluk ile karakterize gelişimsel matematik öğrenme güçlüğü (diskalkuli), bir özgül öğrenme güçlüğüdür. Diskalkulinin nedenleri ile ilişkili ortaya atılan iki temel teori bulunmaktadır. Teorilerden biri çoklukların temel olarak algılanmasında yaşanan güçlüğü diskalkuliye neden olduğunu ileri sürerken; diğer teoriye göre sayısal sembollerin düzgün bir şekilde işlenememesi diskalkuliye yol açmaktadır. Diskalkulinin nöral temelleri tam olarak açıklanamamış olmasına karşın, sayı algısı ile ilgili olduğu bilinen İPS başta olmak üzere frontoparietal devrelerin diskalkuliklerde farklılaştığı gösterilmiştir. Yapısal ve fonksiyonel görüntüleme çalışmaları da tutarlı olarak frontal ve parietal bölgelerde değişimler göstermiş; bağlantısallık çalışmaları da bu bölgeleri birbirine bağlayan yollarda farklılaşmalar ortaya koymuştur. Sunulan derleme çalışması, sayı algısı ve diskalkuli ile ilgili teorik yaklaşımları ve yapılan nörogörüntüleme çalışmalarını bir araya getirerek sayı algısı ve diskalkulinin beyindeki temeline ilişkin bütüncül bir perspektif oluşturmayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bağlantısallık, Diskalkuli, Frontoparietal Devre, Matematik Yeteneği, Sayı Algısı

Abstract

The ability to understand and process numerical quantities is called number sense. It has been showed that infants have a congenital ability which allows them to discriminate quantities approximately. Animal studies revealed that certain animal species have a similar numerical ability. It is known as the core number system and another system called symbolic representation system build on this foundation with education. Symbolic representation system allows us to associate and process the numerical words and numerical symbols with their quantity. The complex arithmetical ability builds on top of these two basic number system with education. The difficulty in the acquisition of mathematical skills is the definition of dyscalculia. There are two main theories about the origin of dyscalculia. One of them suggests that defect of the basic numerical sense causes dyscalculia while the other theory argues that problem with the processing of numerical symbols could cause dyscalculia. Even though the neural foundations of dyscalculia is still unknown, it was shown that intraparietal sulcus being in the first place, frontoparietal networks were disrupted in dyscalculia. Functional and anatomical studies were revealed consistent changes in frontal and parietal areas, connectivity studies revealed differentiation in the pathways between these areas. The aim of this review is to put up an integrative perspective about the number sense and dyscalculia with gathering theoretical approaches and neuroimaging studies.

Key Words: Connectivity, Dyscalculia, Frontoparietal Network, Mathematical Ability, Number Sense

*Bu çalışma 214S069 numaralı TÜBİTAK projesi ile desteklenmiştir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Prof. Dr. Metehan Çiçek,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 533 332 42 62 E-posta: metehan.cicek@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4353-1683

Geliş Tarihi/Received: 23.07.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 21.08.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Matematik öğrenme güçlüğü, diğer adıyla diskalkuli, toplumda yüksek görülme oranına, diğer özgül öğrenme güçlüklerine kıyasla yeterince tanınmamaktadır. Diskalkuli ve bu öğrenme güçlüğü ile direkt olarak ilişkili sayı algısına ilişkin nöral mekanizmalar tam anlamıyla ortaya konulamamış olmasına karşın çeşitli teorik yaklaşımlar öne sürülmüş ve yapılan görüntüleme çalışmaları ile sayı algısı ve diskalkuliyle ilişkili olabilecek çeşitli beyin devreleri önerilmiştir. Sunulan derleme çalışması, sayı algısı ve diskalkuli ile ilişkili öne çıkan çalışmaları derleyerek konuya ilişkin bütüncül bir yaklaşım sunmayı amaçlamaktadır. Türkçe'de diskalkuliyi sayı algısı ışığında ele alarak inceleyen görece az yayın olduğu düşünüldüğünde, yeterince tanınmayan bir öğrenme güçlüğü olan diskalkuliyi ilişkin anlayışın geliştirilmesi ayrıca hedeflenmektedir. Derleme çalışması, diskalkuli konusunda yapılacak ve diskalkuliye ilişkin tanı ve tedavi yöntemlerini geliştirecek diğer çalışmalara da ışık tutacaktır.

Sayı Algısı

Sayısal çoklukları anlama, matematiksel problemleri çözmeye olanak verecek şekilde işleme yeteneği "sayı algısı" olarak tanımlanır. Sayı algısı, dünyayı kavrayabilmemiz için gereken en önemli yeteneklerimizden bir tanesidir (1). Zamanımızı düzenlemek, bütçemizi yönetmek, tarih ve saati takip edebilmek gibi günlük yaşamda büyük yer tutan işler, sayıları anlayıp düzgün bir şekilde işleme yeteneğini gerektirmektedir (2). Bu yetenek, küçük çoklukların sayısını çok hızlı ve kesin bir biçimde algılayabilme; büyük çokluklardan hangisinin daha fazla olduğuna yüksek doğrulukla karar verebilmeyi sağlar.

Görece ilkel olmakla birlikte insanlardaki sayı algısına benzer bir yeteneğin hayvanlarda da olduğu ortaya konulmuştur. Alan çalışmalarında hayvanların, besin ararken ya da kavga gibi sosyal etkileşimlere girerken sayısal enformasyonu düzenli bir şekilde kullandığı gösterilmiştir (3,4). Hayvanlardaki sayısal yeteneklere benzer bir şekilde bebeklerde de çoklukları anlayabilme becerisi bulunmaktadır (5,6). Altı aylık bebekler ile yapılan çalışmalarda bebeklerin hem görsel (7), hem de işitsel (8) çoklukları birbirinden ayırabildiği gösterilmiştir. Antropolojik çalışmalar kültürel geçişten uzakta kalmış ve sayısal sembollerini öğrenememiş topluluklarda bile insanların objeleri sayabildiğini ve basit aritmetik işlemleri yapabildiğini göstermiştir. Kültürün, özellikle dilin sayı algısı üzerine etkisini incelemek için Brezilya'da bir Amazon kabilesi ile yapılan çalışmada, kabilenin kullandığı dilde sadece 1'den 5'e kadar çokluklara karşılık gelen sayı kelimesi bulunduğu halde burada yaşayan insanların çok daha büyük çoklukları yaklaşık olarak işlemleyebildiği gösterilmiştir (9). Özetle; yapılan çalışmalar ile sayı algısı ve basit aritmetik yeteneğinin dilden, kültürden ve eğitimden bağımsız; filogenetik

ve ontogenetik temelleri olan biyolojik bir sistem olduğu ortaya çıkartılmıştır (10-12). Bu durum insan beyinde sayı algısına özelleşmiş bir nöral ağın varlığını kanıtlar niteliktedir (2).

İnsanlarda gerçekleştirilen sayı karşılaştırma görevleri sayı algısının iki özelliğini ortaya çıkarmıştır. Bu özellikler "uzaklık etkisi" ve "büyüklük etkisi" olarak isimlendirilir. Uzaklık etkisi, çoklukların arasındaki uzaklığın azalmasıyla bu çoklukları birbirinden ayırt edebilme yeteneğindeki azalmaya verilen isimdir. Örneğin 25 ile 57 çokluğunu ayırmak 55 ile 57'yi ayırmaya göre daha yüksek doğrulukla, daha hızlı gerçekleştirilecektir. Büyüklük etkisi ise çoklukların büyümesiyle ayırt etme yeteneğindeki azalmayı ifade etmek için kullanılır. Örneğin 2 ile 4'ü ayırmak 45 ile 90'ı ayırmaktan daha kolaydır. İki fenomen de insanlarda görüldüğü şekilde çeşitli hayvanlarda gösterilmiştir ve bu bulgu sayı algısı yeteneğinin evrimsel bir devamlılık gösterdiğine işaret etmektedir (13).

Sayısal çoklukların beyindeki temsili "sembolik ve sembolik olmayan" şeklinde iki temel kategoriye ayrılabilir. Bebekler, hayvanlardakine benzer bir şekilde sembolik olmayan çoklukların yaklaşık temsili yeteneğine sahip bir şekilde doğarken; sembolik temsil daha sonra eğitimle kazanılır (14,15). Yukarıda bahsedilen uzaklık ve büyüklük etkisi, sembolik olmayan karşılaştırmalarda olduğu gibi sembolik sayılarda ve sayı kelimeleriyle yapılan karşılaştırma görevlerinde de görülmüştür. Bu bulgular sembolik olmayan ve sembolik sayı algısının birbirinin üzerine kurulmuş, benzer nöral ağları paylaşan iki sistem olduğunu düşündürmektedir (16). Önerilen bu sistemler çekirdek sayı sistemi ve sembole erişim sistemi olarak adlandırılmıştır.

Çekirdek Sayı Sistemi

Çekirdek sayı sisteminin, öğrenme ve kültürden bağımsız, sembolik olmayan çoklukların temel olarak algılanmasına olanak sağlayan bir nöral ağ olduğu ileri sürülmektedir (17). Bu sistem, matematiğin kapsamına giren kesirler, negatif sayılar gibi kavramları desteklememekte; ancak tüm matematik için bir temel görevi görmektedir (4). Matematik yeteneği için öğrenilen sembollerin daha önce var olan temel sayı sistemleri ile koordinasyonunun iyi kurulması ve bu sürecin içselleştirilip otomatikleştirilmesi gerekmektedir (11).

Çekirdek sayı sistemlerinden bir tanesi sayısal çoklukların yaklaşık temsili ile ilişkilidir ve "yaklaşık sayı sistemi" olarak isimlendirilir (18). Bir diğer sayı sistemi küçük çoklukların net bir şekilde algılanabilmesini sağlayan "kesin sayı sistemidir" (17). Beyindeki temsilleriyle ilgili aşağıdaki bölümlerde detaylı bilgi verilen bu iki çekirdek sistemin de sembolik temsile ihtiyaç duymadan çoklukların temsil edilebilmesine olanak sağladığı ileri sürülmektedir. Bu sistemlerin sınırları dahilinde çoklukların algılanması ve işlenmesi kolaydır. Ancak çekirdek sayı sisteminin dışına çıkıldığında çoklukları işlemek zor hale gelmektedir. Örneğin büyük bir çokluk kesin olarak

algılanmak istendiğinde çekirdek sayı sistemi yetersiz kalmakta; sayıların sözel olarak sayılması ya da sembollerin kullanılması gerekmektedir (17).

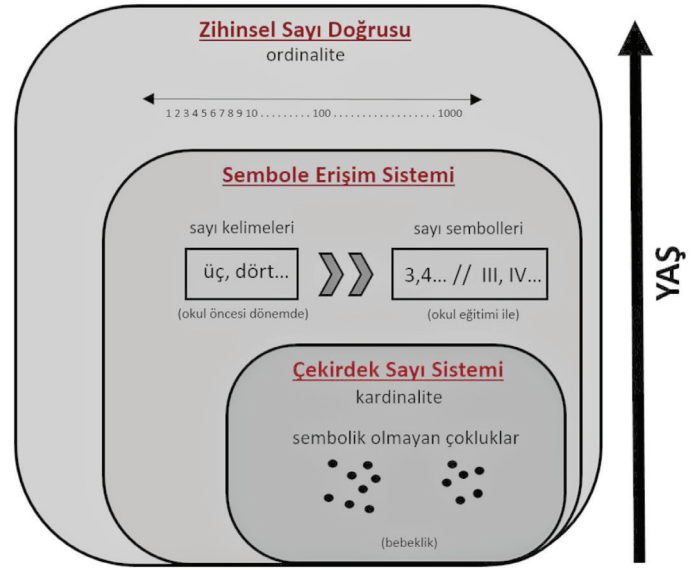
Sembole Erişim Sistemi

İnsanlar uygun kültürel bağlamda çoklukları sembollerle ifade etme yeteneği geliştirmektedir. Okul öncesi çağda sayı kelimeleri (iki, üç vb.) temsil ettiği çokluklarla eşleştirilirken, eğitim ile birlikte rakamlar ve sayılar (2, 3, 18 vb.) temsil ettiği çokluklarla eşleştirilir. Çoklukların karşılık geldiği sembollerle ifade edilmesiyle ilişkili beyin mekanizmaları "sembole erişim sistemi" olarak tanımlanır. Çocukların matematiksel yetenekleri kazanması sembole erişim sisteminin gelişimiyle mümkün olmaktadır (19). Sayısal semboller ile temsil ettiği sayısal çokluklar arasında iki yönlü de gerçekleşebilecek bu içsel çevrim, sayısal işleme için önemli basamaklardan bir tanesidir (15,19).

Sembole erişim sistemi, çekirdek sayı sisteminin üzerine kurulmakta ve bu bağlamda hiyerarşik bir düzen oluşturmaktadır. Çocuk Psikiyatristi Michael Von Aster ve Çocuk Nöroloğu Ruth Shaley, diskalkulinin seyrinin tahmin edilebilmesine de yarar sağlayacağını öne sürdükleri bir sayı algısı gelişimi modeli öne sürmüşlerdir (20). Bu modelde, sayı algısının gelişiminin yenidoğanda çoklukların büyüklüğünün algılanmasını (kardinalite) sağlayan çekirdek sayı sisteminin gelişimiyle başlayıp, okul öncesinde sayı sözcüklerinin ve okul yıllarında rakamların öğrenilmesiyle devam ettiği öne sürülmektedir. Modele göre kardinaliteyi işleme yeteneğinin üzerine çoklukların sırasının (ordinalite) algılanması yeteneği eklenmektedir. Çoklukların sırası zihinsel sayı doğrusu şeklinde temsil edilmektedir. Zihinsel sayı doğrusu bir sayının diğer sayılara göre konumunun bilgisini içermektedir. Çoklukların zihinsel sayı doğrusu üzerinde temsil edilmesi daha hızlı ve efektif işleme için olanak sağlamakta ve bu sayede karmaşık matematik kavramlarının kazanılmasına temel oluşturmaktadır (Şekil 1) (20,21).

Sayı Algısının Nöral Temelleri

Geçtiğimiz yirmi yıl boyunca sayı algısının beyinde yerleşimini araştıran çalışmaların sayısı artmış ve algının nöral temellerini açıklamaya ilişkin büyük ilerleme kaydedilmiştir (22). Sayı algısından sorumlu beyin bölgeleri henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamamış olsa da bilateral intraparyetal sulkusun (İPS) sayısal işleme ile ilgili olduğuna dair tutarlı bulgular elde edilmiştir (22-24). Sayı algısının nöral temeline ilişkin ilk bulgular sayısal işlemenin bozulduğu lezyon çalışmalarından elde edilmiştir. Paryetal korteks hasarlarının sayısal işlemede bozukluklara neden olduğu literatürde yaklaşık 80 yıldır bilinmektedir (25). Lezyon çalışmalarında bu bölgede hasara sahip olgularda çoklukların temsilinde bozulmalar olduğu gösterilmiştir (26,27). Dehaene ve ark.'ın (28) ortaya attığı Üçlü Kod Modeli'ne göre paryetal korteks sayısal çoklukların temel



Şekil 1: Sayı algısının gelişimine dair Von Aster ve Shaley'in modelinin basitleştirilmiş çizimi (21)

olarak algılanması ile ilişkili (domain-özgül) beyin bölgesidir. Bu modele göre;

- I. Sayısal büyüklük algısının temsilde bilateral intraparyetal aktivasyon;
- II. Sayıların sözel temsilde sol perisilviyan girus ve sol angular girus;
- III. Sayıların görsel temsilde (örneğin Arap rakamlarını tanımak) bilateral fusiform alanlar yer almaktadır.

Yapılan nörogörüntüleme çalışmaları çok çeşitli sayı algısı görevinde, çoklukların farklı gösterimlerinden bağımsız İPS aktivasyonu bulmuştur. Yapılan bir çalışmada katılımcılardan sözel ve Arap rakamları şeklinde verilen sembolik çoklukların 5'ten büyük ya da küçük olduğuna karar vermeleri istenmiş ve bu sırada katılımcılardan İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) kaydı alınmıştır. Çalışmada paryetal alanların temsilden (sözel, rakamsal) bağımsız olarak aktive olduğu ortaya çıkmıştır (29). Fransa, Birleşik Krallık, Amerika Birleşik Devletleri, Avusturya, Singapur ve Çin gibi farklı ülkelerden katılımcılarla yapılan bir çalışmada sayısal sembollerin paryetal korteksi aktive ettiği gösterilmiştir (30). Farklı kültürlerde sayısal işleme sırasında paryetal aktivasyon görülmesi bu bölgenin sayı algısı için biyolojik olarak belirlenmiş nöral devre için elzem olduğunu kanıtlar niteliktedir. Polk ve ark. (31) sunduğu bir olgu çalışmasında, paryetal korteksin supramarginal girus bölgesinde özgül bir beyin hasarının sembollerini anlamayı ve işlemeyi bozduğu gösterilmiştir. Bu bulgu paryetal korteksin sayı algısında rolüne işaret ettiği gibi temel sayı algısından farklı bir sembole erişim sisteminin varlığını da göstermektedir. Özet olarak İPS sayı algısından sorumlu beyin ağının önemli bir merkezi olarak kabul edilmektedir (32). Sayısal işlemede paryetal korteks

aktivasyonunun yaşla birlikte arttığı da gelişimsel çalışmalarda bildirilmektedir (13,30,31).

Literatürde sayı algısıyla ilişkili olarak paryetal alanların yanında prefrontal alanlar da sıklıkla aktivasyon göstermektedir. Prefrontal korteksin genel bilişsel süreçler, enformasyonu işleme, planlama, strateji geliştirme gibi işlevlerinin sayısal görevlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Sayısal işleme ve hesaplama, yüksek bilişsel süreçlerin katkısına ihtiyaç duyan süreçler olduğundan prefrontal alanların da bu bağlamda sürece katkı sağladığı düşünülmektedir (32). Bazı gelişimsel çalışmalar yaşla birlikte sayı algısıyla ilişkili paryetal korteks aktivasyonunda artışın yanında, frontal korteks aktivasyonunda azalma rapor etmiştir. Bu bulgular, yaşla birlikte sayısal çoklukları işlemede deneyim ve otomatikleşme sonucu frontal alanlardaki dikkat, çalışma belleği gibi süreçlere daha az ihtiyaç duyulduğu yönünde yorumlanmıştır. Buradan hareketle sayı algısının temsilinin yaşla birlikte frontalden paryetale kaydığı teorisini öne sürülmüştür (13,33-35). Bununla birlikte, sayı algısı görevlerinde ortaya çıkan prefrontal korteksin görevinin sayı algısıyla ilişkili yüksek bilişsel süreçlerle sınırlı olmadığı; direkt olarak sayısal işleme süreçlerine de dahil olduğu tartışılmaktadır. Primatlar üzerinde yapılan bir tek nöron kaydı çalışması İPS ve prefrontal korteksin sayısal enformasyona cevaben ateşlendiğini göstermiştir. Çalışmada primatlar sayı görevini yaparken prefrontal ve paryetal alanlardan tek nöron kaydı alınmıştır. Bu bölgelerdeki nöronların çokluk enformasyonuna yanıt verdiği gösterilmiştir (36). Primatlarla gerçekleştirilen diğer çalışmalar da benzer şekilde prefrontal ve paryetal nöronların sayısal işlemeyle ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır (37,38).

Frontal ve paryetal alanlar öne çıkmakla beraber, çalışmalar beyinde sayı algısından geniş bir ağın sorumlu olduğunu göstermektedir. Bu ağ içerisinde göze çarpan bir başka alan da fusiform girustur. Objeye tanıma ve yüz tanıma işlevleri ile ilişkisi bilinen fusiform girus aktivasyonunun sayısal işlevlerle ilişkili olduğu da belirtilmektedir (39). Bir intrakraniyal elektroensefalografi çalışmasında fusiform girusta özel bir alanın sayı tanıma görevlerine özgül olarak yanıt verdiği bulunmuştur (40). Farklı çalışmalarda tutarlı olarak sayılara özel aktivasyonu bulunan bu alan, araştırmacılar tarafından "sayı tanıma alanı" (number form area) olarak tanımlanmaktadır (40-42). Sayı tanıma alanının İPS ile bağlantıları olduğu ve bu bağlantının yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (43).

Sayısal işlevlerle ilgili iMRG çalışmalarını derleyen güncel bir meta-analize göre çoklukları karşılaştırma ve çokluklar üzerinde işlem yapma yukarıda bahsedilen alanlara ek olarak insula, klastrum ve hipokampusu da içine alan geniş bir ağ içerir (22,44). Bu alanlar arasında bağlantısallığın gücünün sayı algısı için önemli olduğu ortaya konmuştur. Daha yüksek matematik başarısının daha güçlü fronto-paryetal bağlantıyı gerektirdiği gösterilmiştir (45). Sayısal içerikleri öğrenme hipokampal-

prefrontal (46); hatırlama tabanlı zihinsel aritmetik çözümler hipokampal-paryetal bağlantılar ile ilişkili bulunmuştur (47). Aritmetik işlemlerin yapılmasının geniş ve birbiriyle bağlantılı olduğu, prefrontal, posterior paryetal, oksipito-temporal ve hipokampal alanlara yayıldığı belirtilmektedir (48,49).

Yapısal bağlantısallık çalışmalarında, frontoparyetal bağlantıyı sağlayan superior longitudinal fasikül, oksipitotemporal bağlantıyı sağlayan inferior longitudinal fasikül ve inferior fronto-oksipital fasikülün sayısal becerilerle ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. İki hemisfer arası bağlantıları sağlayan kommissural yollardan korpus kallozumun bilateral İPS bağlayan kısmı gibi bazı bölümlerinin, alt merkezler ile üst merkezler arasındaki iletişimi sağlayan projeksiyon yollarından ise superior korona radiata ve kortikospinal trakt yollarının bağlantısallıkları sayısal yeteneklerle pozitif ilişkili bulunmuştur (48-50).

Matematikte üstün yetenekli ergenlerde, sayı algısı ile ilişkili alt paryetal alanlara komşu yollarda yüksek beyaz madde yoğunluğu gösterilmiştir (51). Yine yukarıdaki bilgilerle uyumlu olarak, normal gelişen çocukların sayısal karşılaştırma performansları iki hemisferdeki İPS'nin karşılıklı bağlantısallığı ile pozitif ilişkili bulunmuştur (52).

Matematik Öğrenme Güçlüğü (Diskalkuli)

Özgül öğrenme güçlüğü, bireyin belirli tip enformasyonu etkin ve doğru bir şekilde algılaması ve işlemlerinde bozukluk olarak tanımlanabilir. Okul hayatının ilk yıllarında kendini gösteren bu nörogelişimsel bozukluk tipi, okuma, yazma ve matematik gibi temel akademik yeteneklerin kazanımında dirençli bir bozukluk ile karakterizedir. Öğrenme güçlüğüne sahip bireyin ilgili alandaki performansı ortalamasının altındadır ve ancak çok yüksek çaba sarf ederek ortalama seviyeye ulaşabilir (53). Diskalkuli veya gelişimsel diskalkuli, normal zeka seviyesinde, eğitim seviyesi ve sosyoekonomik çevre bakımından yaşlılarıyla benzer imkanlara sahip çocuklarda, sayısal ve aritmetik ile ilgili yeteneklerin normal bir şekilde kazanılmasını etkileyen özgül öğrenme güçlüğüdür (54). Araştırmalar, sayıları işlemleyebilme ve matematiksel işlemlerde kullanabilme yeteneğinin kişinin ekonomik ve sosyal başarısı için önemli bir gösterge olduğuna işaret etmektedir. Düşük aritmetik başarısının birey ve ülke bazında da olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (55). Yapılan epidemiyoloji çalışmalarına göre diskalkulinin yaygınlığı %3,5-6,5 arası olarak ortaya çıkmıştır (56,57). Son yıllarda yapılan geniş kapsamlı bir çalışmaya göre ise diskalkuli %5,7 yaygınlığa sahiptir (58). Günlük ve profesyonel hayatta olumsuz sonuçlarına rağmen diskalkuli, benzer yaygınlığa sahip başka bir öğrenme güçlüğü olan disleksi (okuma bozukluğu) kadar iyi tanınmamaktadır. Hakkında görece az sayıda çalışma bulunan diskalkuli için geliştirilen tanı ve tedavi yöntemleri yetersiz kalmaktadır (1,59).

Diskalkuli sıklıkla çeşitli hastalıklar ile komorbid görülmektedir (32,60,61). Bunlardan en çok karşılaşılanları disleksi ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB)'dir. Yapılan boylamsal bir yaygınlık araştırmasında aritmetik konusunda düşük başarı gösterenlerde okuma başarısı incelenmiştir. 7-8 yıllık dönemdeki başarı ortalamaları alınarak değerlendirildiğinde aritmetik konusunda düşük başarı gösterenlerin %60'ının okumada da düşük başarı gösterdiği ortaya çıkarılmıştır (62). Başka bir yaygınlık çalışmasında diskalkuliklerin %64'ünde disleksi olduğu gösterilmiştir (63). Benzer şekilde DEHB komorbiditesini inceleyen bir yaygınlık çalışmasında diskalkuliklerin %26'sında dikkat problemlerinin görüldüğü ortaya konulmuştur (56). Diskalkuli çoğunlukla bu farklı bozukluklarla birlikte görüldüğünden olguların çok azı saf diskalkuli örneğidir (32). Yapılan bir çalışmada 378 öğrenci taranmış ve diskalkuli yaygınlığı %6; komorbid bozukluk içermeyen saf diskalkuli yaygınlığı ise %1,8 olarak bulunmuştur (20). Bununla birlikte diskalkuli gösteren çocukların çoğunda anksiyete, depresyon ve saldırgan davranışlar gibi farklı psikiyatrik problemler gelişebilmektedir. Diskalkuliklerin okul hayatında matematik dışındaki derslerde de düşük başarı gösterdiği görülmüştür (32).

Diskalkulinin etiolojisi incelendiğinde birden fazla etmenin bu bozukluğa yol açabildiği görülmektedir (1). Diskalkuliye neden olan etmenler arasındaki ilişki ve etkileşimler tam olarak ortaya çıkartılmamıştır. Çeşitli nörolojik problemlerin (epilepsi, prematüre doğumdan kaynaklı sorunlar, metabolik bozukluklar) diskalkuliye yol açabildiği bilinmektedir. Bununla birlikte bazı genetik hastalıklar (Frajil X sendromu, Turner sendromu, Nörofibromatozis vb.) da diskalkuliye neden olmaktadır (64). Diskalkulinin etiolojisinde genetik etmenlerin olabileceği fikri, ilk kez 1974 yılında yapılan bir çalışma sonuçlarına dayanarak ortaya atılmıştır. Bu çalışmada 375 öğrenci incelenmiş ve diskalkulinin %6 görülme sıklığına sahip olduğu ve genetik temelleri olabileceği fikri öne sürülmüştür (65). Diskalkulinin genetik temellerini inceleyen bir çalışmada 39 aile ve 149 aile üyesi incelenmiştir. Araştırma, birinci dereceden akrabalarda diskalkuli olması durumunda bozukluğun kişide görülme olasılığının 10 kat fazla olduğunu ortaya çıkarmıştır (66). Yapılan bir ikiz çalışmasında; kardeşlerden birinde diskalkuli varsa diğesinde de olma olasılığı incelenmiş ve çift yumurta ikizleri için bu olasılığın %50; tek yumurta ikizleri için ise %70 olduğu ortaya çıkarılmıştır (67). Bu çalışmalar diskalkulinin etiopatogenezinde genetik etmenlerin olduğunu kanıtlar niteliktedir (66).

Diskalkulinin kökenleri hakkında çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır. Yukarıda da bahsedildiği gibi sayısal çokluklar "sembolik" ve "sembolik olmayan" şeklinde tanımlanan iki farklı biçimde temsil edilir. Sayı algısındaki bu temel ayrım, diskalkulinin sebebi konusunda iki temel hipotezin ortaya atılmasına neden olmuştur. Sembolik olmayan çoklukların

temsilinden sorumlu, doğuştan sahip olduğumuz çekirdek sayı sisteminde bir bozukluk diskalkuliye neden olabileceği gibi; çoklukların sembolik temsilleriyle eşleştirilmesinden sorumlu sembole erişim sisteminde bir bozukluk da diskalkulinin altında yatan mekanizma olabilir. Bu iki hipotez sırasıyla çekirdek yetmezlik hipotezi ve erişim bozukluğu hipotezi olarak isimlendirilmiştir (14).

Çekirdek Yetmezlik Hipotezi

Diskalkulinin disleksi çalışmalarına kıyasla yaklaşık 20 yıl geriden gelmesi; diskalkulinin temellerini araştırmada disleksi bulgularından yararlanmaya olanak sağlamıştır (16). Disleksinin nöral temelleri için çekirdek yetmezlik hipotezi alanda genel olarak kabul görmüştür (68). Buradan hareketle Dehaene (2,4) diskalkulinin altında yatan sebebin disleksiye benzer bir şekilde çekirdek yetmezlik olabileceğini öne sürmüştür. Buna göre "çekirdek sayı sistemi" olarak tanımlanan sayısal çoklukları anlayıp işleme yeteneğinde meydana gelen bir bozulma diskalkulinin sebebi olabilir.

Bu hipoteze göre pariyetal kortekste meydana gelen yapısal ya da işlevsel bozulma çekirdek sayı sisteminde aksaklıklara; bu da diskalkuliye yol açabilir. Sayısal enformasyonun temel temsilinde bir sorun olacağından diskalkulikler hem sembolik olmayan (nokta karşılaştırma vb.) görevlerde hem de sembolik (rakam ve sayı kelimeleri içeren) görevlerde başarısız olacaktır. Bozukluk çok temel olduğundan diskalkulikler matematiğin her seviyesinde sorun yaşayacaktır (14).

Yapılan bir çalışma diskalkulik çocukların sembolik çoklukları isimlendirme ve sembolik çoklukları karşılaştırma görevlerinin yanı sıra sözel olarak sayma ve sembolik olmayan (nokta seti) çoklukların isimlendirilmesinde sağlıklı kontrollere göre daha fazla güçlük yaşadığını göstermiştir. Buradan hareketle araştırmacılar, diskalkulik çocuklarda temel problemin çoklukların temsili ve işlenmesinde olduğunu öne sürmüştür (69). Başka bir çalışmada nokta setleri, rakamlar ve sayı kelimelerinden oluşan karşılaştırma görevleri diskalkulikler ve sağlıklı kontrollere verilmiştir. Diskalkuli grubunda sadece sembolik karşılaştırmada değil, sembolik olmayan çoklukların karşılaştırılmasında da doğruluk yüzdelerinin düştüğü görülmüştür. Bu bulgulara dayanarak araştırmacılar diskalkulinin altında yatan problemin sayısal çoklukları anlamamızı sağlayan çekirdek sayı sisteminde olduğunu öne sürmüştür (70).

Erişim Bozukluğu Hipotezi

Sayısal çoklukların karşılık geldiği sembollerle ilişkilendirilebilmesi yeteneği, diğer adıyla sembole erişim sistemi matematik öğrenimi için kritiktir. Çoklukları sembolik temsilleriyle eşleştirmede bozukluk, diskalkulinin altında yatan sebeplerden biri olabilir (14). Erişim bozukluğu hipotezine göre diskalkulikler sembollerin kullanıldığı sayısal görevlerde sorun yaşarken sembolik olmayan görevlerde zorlanma yaşamayacaktır.

Yapılan bir çalışmada diskalkulinin kökeni için ortaya atılmış iki temel hipotezi karşılaştırmak adına sembolik karşılaştırma (rakam) ve sembolik olmayan karşılaştırma (çubuk seti) durumlarından oluşan bir görev tasarlanmıştır. Araştırmada Landerl ve ark. (69) bulgularına benzer şekilde, diskalkuliklerin sayısal sembollerini karşılaştırmada zorluk yaşadığı gösterilmiştir. Ancak burada diskalkulik grubun sembolik olmayan çoklukları karşılaştırırken herhangi bir zorluk yaşamadıkları ortaya çıkmıştır. Diskalkuliklerin sembolik görevlerde gösterdiği yüksek reaksiyon zamanı, diskalkuliklerde çokluk ve semboller eşleştirme süresinin uzun olmasına bağlanmıştır. Başka bir çalışmada diskalkulik ve kontrol grubuna sembolik sayı ve çizgi setlerinden oluşan sembolik olmayan çokluklar içeren çeşitli görevler verilmiştir. Diskalkulik çocuklar sembolik olmayan çokluk karşılaştırma görevinde sağlıklı kontrollere benzer skor elde ederken sembolik sayıların karşılaştırılmasında düşük performans göstermiştir. Çalışmadaki görevlerden biri olan sembolik sayıların fiziksel büyüklüklerini karşılaştırma görevinde bile diskalkuli grubunda düşük doğruluk ve yüksek reaksiyon zamanı görülmüştür. Buradan hareketle diskalkuliklerin sembollerini işlemleyebilmek için kontrol grubuna göre daha fazla zamana ihtiyaç duyduğu sonucuna varılmıştır (71). Benzer başka bir davranış çalışmasında diskalkulik ve sağlıklı kontroller katılımcı olarak alınmıştır. Katılımcılara sembolik ve sembolik olmayan karşılaştırma görevi verilmiştir. Diskalkulik çocuklar sembolik görevlerde düşük performans gösterirken sembolik olmayan çoklukların karşılaştırılmasında sağlıklı kontrollerle benzer skorlar elde etmiştir (72). Buradan hareketle araştırmacılar, diskalkulik çocuklarda sayısal çoklukların temsilinde bir problem olmadığını; buna karşın sayıların sembolik formlarından temsil ettiği çokluklara ulaşmakta sorun yaşadıklarını öne sürmüştür.

Diskalkulinin Nöral Temelleri

Yapısal Beyin Görüntüleme Bulguları

Diskalkulik çocuklarla yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında diskalkuliklerin beyinlerinde yapısal farklılıklar ortaya çıkmıştır (32,61). Sayı algısından sorumlu olduğu düşünülen başta İPS olmak üzere paryetal alanlarda azalmış gri ve beyaz madde hacimleri yapısal görüntüleme çalışmalarının temel bulgusudur. Buna ek olarak frontal ve subkortikal bölgelerde gri ve beyaz madde azalmasına işaret eden çalışmalar da bulunmaktadır (32). Yapılan bir voksel tabanlı morfometri (VBM) çalışmasında sağ İPS, frontal alanlar ve anterior singulat kortekste azalmış gri madde hacmi bulunmuştur. Başka bir VBM çalışmasında diskalkulik grupta paryetal alanlarda düşük gri madde hacmi, temporoparyetal kortekste düşük beyaz madde hacmi gösterilmiştir (73).

İşlevsel Beyin Görüntüleme Bulguları

Diskalkuli ile ilişkili işlevsel nörogörüntüleme çalışmaları diskalkuliklerin sağlıklı kontrollere kıyasla farklı aktivasyonlar

gösterdiğini ortaya çıkarmıştır (32). Çalışmalardan bazıları sayı algısıyla ilgili beyin bölgelerinde azalmış aktivasyon göstermiş ve sayı algısından sorumlu olduğu bilinen beyin bölgelerindeki azalmış aktivasyonun diskalkuliye yol açtığını tartışmıştır (59,74). Diğer yandan bazı nörogörüntüleme çalışmaları diskalkuli grubunda sayı algısı görevinde artmış aktivasyonlar bulmuştur. Yüksek aktivasyonlar çoğunlukla frontal bölgelerde ortaya çıkmış olsa da paryetal bölgelerde de yüksek aktivasyona işaret eden çalışmalar bulunmaktadır. Sayı algısıyla ilişkili olduğu bilinen bu bölgelerde ortaya çıkan yüksek aktivasyonların telafi edici mekanizmalarla ilişkili olabileceği tartışılmıştır (75).

Bağlantısallık Bulguları

Diskalkuliden sorumlu yapısal nöral ağlarda bağlantısallığı inceleyen çalışmalarda diskalkuliklerde bağlantısallık sorunlarının bulunduğu gösterilmiştir (32). Yapılan bir çalışmada İPS ile ilişkili yollar başta olmak üzere, sol frontal, paryetal ve temporal alanların arasındaki bağlantıların, diskalkuliklerde sağlıklı kontrollere göre daha zayıf olduğu bulunmuştur (76). Başka bir çalışmada diskalkulik çocuklarda sağlıklı yaşlılarına göre dorsal ve ventral yollardaki bölgelerin daha az gri ve beyaz madde hacmi gösterdiği bulunmuş ve sağ inferior temporal alanların (özellikle fusiform girus) bağlantısallığının diskalkuliklerde daha düşük olduğu görülmüştür (77). Normal gelişen çocuklarda görülebilen bu bağlantıların diskalkuliklerde bozukluk gösterdiği görülmektedir (78). Yapısal nörogörüntüleme çalışmaları gelişimsel diskalkulinin atipik yapısal organizasyon ile ilişkili olduğunu göstermekle birlikte bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. İşlevsel bağlantısallığın diskalkuli ve tipik gelişen çocuklarda karşılaştırıldığı bir çalışmada, diskalkulik çocuklar bilateral İPS ile prefrontal korteksin ventral ve dorsal alanları arasında bağlantısallık artışı göstermişlerdir (79). Benzer bir başka çalışmada matematik bozukluğu olan çocuklarda sağlıklı kontrollere göre İPS'nin her iki hemisferde fronto-paryetal ağla bağlantısallığının arttığı rapor edilmiştir (80). Bulgular, diskalkuliklerin telafi edici mekanizmalar geliştirmiş olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (79,80).

Sonuç

Epidemiyolojik, nörobiyolojik ve genetik çalışmalardan elde edilen kanıtların, diskalkuli ve benzeri özgül öğrenme güçlüklerine ilişkin sunduğu geniş bilgilere karşın diskalkulinin tanı ve tedavisi konusunda yetersizlik sürmektedir. Diskalkuliyi konu alan yapısal/fonksiyonel nörogörüntüleme ve bağlantısallık çalışmaları bulguları bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirilmeli; bu öğrenme güçlüğünün altında yatan nöral bozukluklar netleştirilmeli ve davranışsal çıktılar ile birlikte tam anlamıyla ortaya konmalıdır. Bu ilerleme, diskalkuli için iMRG bulgularının kullanıldığı daha başarılı tanı yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır. Bununla birlikte hastalığın nöral

temellerinin netleştirilmesi tedaviye ilişkin yarar sağlayacağı; diskalkuliye özel olarak geliştirilmiş eğitim programlarının bu öğrenme güçlüğü ile mücadelede önemli bir adım teşkil edeceği beklenmektedir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.Ü., N.A., G.V., M.Ç., **Dizayn:** S.Ü., N.A., G.V., M.Ç., **Analiz veya Yorumlama:** S.Ü., N.A., G.V., M.Ç., **Literatür Arama:** S.Ü., N.A., G.V., M.Ç., **Yazan:** S.Ü., N.A., G.V., M.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Shalev RS. Developmental Dyscalculia. *J Child Neurol.* 2004;19:765-771.
- Dehaene S. *The Number Sense: How the Mind Creates Mathematics.* New York, NY: Oxford University Press;1998.
- Boysen S, Capaldi EJ. *The Development of Numerical Competence. The Development of Numerical Competence.* Hillsdale, NJ, US: Routledge; 1992. 286 p.
- Dehaene S. *Precis of The Number Sense.* Mind Lang. 2001;16:16-36.
- Starkey P, Cooper R. Perception of numbers by human infants. *Science (80-).* 1980;210:1033-1035.
- Bijeljac-Babic R, Bertoni J, Mehler J. How Do 4-Day-Old Infants Categorize Multisyllabic Utterances? *Dev Psychol.* 1993;29:711-721.
- Xu F, Spelke ES. Large number discrimination in 6-month-old infants. *Cognition.* 2000;74:1-11.
- Lipton JS, Spelke ES. Origins of Number Sense: Large-number discrimination in Human Infants. *Psychol Sci.* 2003;14:396-401.
- Pica P, Lemer C, Izard V, Dehaene S. Exact and Approximate Arithmetic in an Amazonian Indigene Group. *Science (80-).* 2004;306:499-503.
- Halberda J, Feigenson L. Developmental Change in the Acuity of the "Number Sense": The Approximate Number System in 3-, 4-, 5-, and 6-Year-Olds and Adults. *Dev Psychol.* 2008;44:1457-1465.
- Ansari D. Effects of development and enculturation on number representation in the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9:278-291.
- Nieder A, Dehaene S. Representation of Number in the Brain. *Annu Rev Neurosci.* 2009;32:185-208.
- Cantlon JF, Libertus ME, Pineda P, et al. The Neural Development of an Abstract Concept of Number. *J Cogn Neurosci.* 2009;21:2217-2229.
- Wilson AJ, Dehaene S. Number sense and developmental dyscalculia. In: Coch D, Dawson G, Fischer KW, editors. *Human behavior, learning, and the developing brain: Atypical development.* New York, NY: The Guilford Press; 2007. p. 212-238.
- Lyons IM, Bugden S, Zheng S, et al. Symbolic number skills predict growth in nonsymbolic number skills in kindergarteners. *Dev Psychol.* 2018;54:440-457.
- Wilson AJ, Dehaene S. Number Sense and Developmental Dyscalculia. *DMCN* 2007;49:868-873.
- Feigenson L, Dehaene S, Spelke E. Core systems of number. *Trends Cogn Sci.* 2004;8:307-314.
- Odic D, Starr A. An Introduction to the Approximate Number System. *Child Dev Perspect.* 2018;12:223-229.
- Zhang J, Norman DA. A representational analysis of numeration systems. *Cognition.* 1995;57:271-295.
- von Aster MG, Shalev RS. Number development and developmental dyscalculia. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:868-873.
- Schneider M, Grabner RH, Paetsch J. Mental Number Line, Number Line Estimation, and Mathematical Achievement: Their Interrelations in Grades 5 and 6. *J Educ Psychol.* 2009;101:359-372.
- Moeller K, Willmes K, Klein E. A review on functional and structural brain connectivity in numerical cognition. *Front Hum Neurosci.* 2015;9:1-14.
- Lyons IM, Ansari D, Beilock SL. Qualitatively different coding of symbolic and nonsymbolic numbers in the human brain. *Hum Brain Mapp.* 2015;36:475-488.
- Nieder A, Dehaene S. Representation of Number in the Brain. *Annu Rev Neurosci.* 2009;32:185-208.
- Gerstmann J. Syndrome of Finger Agnosia, Disorientation for Right and Left, Agraphia and Acalculia. *Arch Neurol Psychiatry.* 1940;44:398.
- Cipolotti L, Butterworth B, Denes G. A specific deficit for numbers in a case of dense acalculia. *Brain.* 1991;114:2619-2637.
- Lemer C, Dehaene S, Spelke E, et al. Approximate quantities and exact number words: Dissociable systems. *Neuropsychologia.* 2003;41:1942-1958.
- Dehaene S, Piazza M, Pinel P, et al. Three parietal circuits for number processing. *Cogn Neuropsychol.* 2003;20:487-506.
- Pinel P, Dehaene S, Rivière D, et al. Modulation of Parietal Activation by Semantic Distance in a Number Comparison Task. *Neuroimage.* 2001;14:1013-1026.
- Tang Y, Zhang W, Chen K, et al. Arithmetic processing in the brain shaped by cultures. *Proc Natl Acad Sci.* 2006;103:10775-10780.
- Polk TA, Reed CL, Keenan JM, et al. A dissociation between symbolic number knowledge and analogue magnitude information. *Brain Cogn.* 2001;47:545-563.
- Kucian K, von Aster M. Developmental dyscalculia. *Eur J Pediatr.* 2015;174:1-13.
- Matejko AA, Hutchison JE, Ansari D. Developmental specialization of the left intraparietal sulcus for symbolic ordinal processing. *Cortex.* 2019;114:41-53.
- Ansari D, Garcia N, Lucas E, et al. Neural correlates of symbolic number processing in children and adults. *NeuroReport Rapid Commun Neurosci Res.* 2005;16:1769-1773.
- Rivera SM, Reiss AL, Eckert MA, et al. Developmental changes in mental arithmetic: Evidence for increased functional specialization in the left inferior parietal cortex. *Cereb Cortex.* 2005;15:1779-1790.
- A. Supramodal numerosity selectivity of neurons in primate prefrontal and posterior parietal cortices. *Proc Natl Acad Sci.* 2012;109:11860-11865.
- Nieder A, Miller EK. A parieto-frontal network for visual numerical information in the monkey. *Proc Natl Acad Sci.* 2004;101:7457-7462.
- Viswanathan P, Nieder A. Neuronal correlates of a visual "sense of number" in primate parietal and prefrontal cortices. *Proc Natl Acad Sci.* 2013;110:11187-11192.
- Proverbio AM, Bianco M, De Benedetto F. Distinct neural mechanisms for reading Arabic vs. verbal numbers: An ERP study. *Eur J Neurosci.* 2018.
- Shum J, Hermes D, Foster BL, et al. A Brain Area for Visual Numerals. *J Neurosci.* 2013;33:6709-6715.
- Amalric M, Dehaene S. Origins of the brain networks for advanced mathematics in expert mathematicians. *Proc Natl Acad Sci.* 2016;113:4909-4917.
- Grotheer M, Ambrus GG, Kovács G. Causal evidence of the involvement of the number form area in the visual detection of numbers and letters. *Neuroimage.* 2016;132:314-319.
- Nemmi F, Schel MA, Klingberg T. Connectivity of the Human Number Form Area Reveals Development of a Cortical Network for Mathematics. *Front Hum Neurosci.* 2018;12:465.

44. Arsalidou M, Pawliw-Levac M, Sadeghi M, et al. Brain areas associated with numbers and calculations in children: Meta-analyses of fMRI studies. *Dev Cogn Neurosci*. 2018;30:239-250.
45. Emerson RW, Cantlon JF. Early math achievement and functional connectivity in the fronto-parietal network. *Dev Cogn Neurosci*. 2012;2 Suppl 1:S139-151.
46. Supekar K, Swigart AG, Tenison C, et al. Neural predictors of individual differences in response to math tutoring in primary-grade school children. *Proc Natl Acad Sci*. 2013;110:8230-8235.
47. Qin S, Cho S, Chen T, et al. Hippocampal-neocortical functional reorganization underlies children's cognitive development. *Nat Neurosci*. 2014;17:1263-1269.
48. Peters L, De Smedt B. Arithmetic in the developing brain: A review of brain imaging studies. *Dev Cogn Neurosci*. 2018;30:265-279.
49. De Smedt B, Peters L, Ghesquiere P. Neurobiological origins of mathematical learning disabilities or dyscalculia: A review of brain imaging data. In: Fritz A, Haase VG, Räsänen P, editors. *International Handbook of Mathematical Learning Difficulties*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 367-384.
50. Matejko AA, Ansari D. Drawing connections between white matter and numerical and mathematical cognition: A literature review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;48:35-52.
51. Navas-Sánchez FJ, Alemán-Gómez Y, Sánchez-Gonzalez J, et al. White matter microstructure correlates of mathematical giftedness and intelligence quotient. *Hum Brain Mapp*. 2014;35:2619-2631.
52. Cantlon JF, Davis SW, Libertus ME, et al. Inter-Parietal White Matter Development Predicts Numerical Performance in Young Children. *Learn Individ Differ*. 2011;21:672-680.
53. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edit. Arlington. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013. 991 p.
54. WHO. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)*. 2010.
55. Parsons S, Bynner J. *Does Numeracy Matter More*. National Research and Developmental Centre for adult literacy and numeracy. London, 2005.
56. Gross-Tsur V, Manor O, Shalev RS. Developmental dyscalculia: prevalence and demographic features. *Dev Med Child Neurol*. 1996;38:25-33.
57. Shalev RS, Auerbach J, Manor O, et al. Developmental dyscalculia: Prevalence and prognosis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2000;9(suppl. 2):58-64.
58. Morsanyi K, van Bers BMCW, McCormack T, et al. The prevalence of specific learning disorder in mathematics and comorbidity with other developmental disorders in primary school-age children. *Br J Psychol*. 2018;109:917-940.
59. Rotzer S, Loenneker T, Kucian K, et al. Dysfunctional neural network of spatial working memory contributes to developmental dyscalculia. *Neuropsychologia*. 2009;47:2859-2865.
60. Träff U, Olsson L, Östergren R, et al. Heterogeneity of developmental dyscalculia: Cases with different deficit profiles. *Front Psychol*. 2017;7:1-15.
61. Price G, Ansari D. *Dyscalculia: Characteristics, Causes, and Treatments*. Numeracy. 2013;6.
62. Badian NA. Persistent arithmetic, reading, or arithmetic and reading disability. *Ann Dyslexia*. 1999;49:43.
63. Lewis C, Hitch GJ, Walker P. The Prevalence of Specific Arithmetic Difficulties and Specific Reading Difficulties in 9- to 10-year-old Boys and Girls. *J Child Psychol Psychiatry*. 1994;35:283-292.
64. Kaufmann L, von Aster M. The Diagnosis and Management of Dyscalculia. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109:767-777; quiz 778.
65. Kosc L. Developmental Dyscalculia. *J Learn Disabil*. 1974;7:164-177.
66. Shalev RS, Manor O, Kerem B, et al. Developmental Dyscalculia Is a Familial Learning Disability. *J Learn Disabil*. 2001;34:59-65.
67. Oliver B, Harlaar N, Hayiou Thomas ME, et al. A Twin Study of Teacher-Reported Mathematics Performance and Low Performance in 7-Year-Olds. *J Educ Psychol*. 2004;96:504-517.
68. Goswami U. Why theories about developmental dyslexia require developmental designs. *Trends Cogn Sci*. 2003;7:534-540.
69. Landerl K, Bevan A, Butterworth B. Developmental dyscalculia and basic numerical capacities: A study of 8-9-year-old students. *Cognition*. 2004;93:99-125.
70. Mussolin C, Mejias S, Noel MP. Symbolic and nonsymbolic number comparison in children with and without dyscalculia. *Cognition*. 2010;115:10-25.
71. Rousselle L, Noel MP. Basic numerical skills in children with mathematics learning disabilities: A comparison of symbolic vs non-symbolic number magnitude processing. *Cognition*. 2007;102:361-395.
72. De Smedt B, Gilmore CK. Defective number module or impaired access? Numerical magnitude processing in first graders with mathematical difficulties. *J Exp Child Psychol*. 2011;108:278-292.
73. Rykhlevskaia E. Neuroanatomical correlates of developmental dyscalculia: combined evidence from morphometry and tractography. *Front Hum Neurosci*. 2009;3:1-13.
74. Kucian K, Loenneker T, Dietrich T, et al. Impaired neural networks for approximate calculation in dyscalculic children: A functional MRI study. *Behav Brain Funct*. 2006;2:1-17.
75. Kaufmann L, Vogel SE, Starke M, et al. Developmental dyscalculia: Compensatory mechanisms in left intraparietal regions in response to nonsymbolic magnitudes. *Behav Brain Funct*. 2009;5:1-6.
76. Kucian K, Ashkenazi SS, Hanggi J, et al. Developmental dyscalculia: a dysconnection syndrome? *Brain Struct Funct*. 2014;219:1721-1733.
77. Rykhlevskaia E, Uddin LQ, Kondos L, et al. Neuroanatomical correlates of developmental dyscalculia: combined evidence from morphometry and tractography. *Front Hum Neurosci*. 2009;3:51.
78. Kaufmann L, Wood G, Rubinsten O, et al. Meta-analyses of developmental fMRI studies investigating typical and atypical trajectories of number processing and calculation. *Dev Neuropsychol*. 2011;36:763-787.
79. Rosenberg-Lee M, Ashkenazi S, Chen T, et al. Brain hyper-connectivity and operation-specific deficits during arithmetic problem solving in children with developmental dyscalculia. *Dev Sci*. 2015;18:351-372.
80. Jolles D, Ashkenazi S, Kochalka J, et al. Parietal hyper-connectivity, aberrant brain organization, and circuit-based biomarkers in children with mathematical disabilities. *Dev Sci*. 2016;19:613-631.

İmmün Denetim Noktaları ve İnhibitörleri

Immune Checkpoints and Inhibitors

Özge Baş Aksu¹, Şule Şengül²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı ve Transplantasyon Ünitesi, Ankara, Türkiye

Öz

Tümör hücreleri ile karşılaşan ve yanıt oluşturan antijen spesifik T hücreleri, aşırıya kaçan immün yanıtları önlemek için inhibitör reseptörler ve regülatuar T hücreleri olmak üzere çeşitli mekanizmalar tarafından düzenlenir. "İmmün denetim noktaları" olarak adlandırılan bu düzenleyici mekanizmalar, T hücre yanıtını baskılar. Böylece aşırıya kaçan immün yanıtı engelleyerek doku hasarı ve otoimmünite gelişimini önler. İmmün denetim noktası inhibitörleri klinik pratikte giderek daha fazla kullanılmaktadır ve çeşitli tümör tiplerinin tedavisinde standart tedavi yaklaşımının bir parçası haline gelmiştir. Bu ajanlar sitotoksik T-lenfosit antijeni 4'ü, programlanmış hücre ölümü 1'i ve programlanmış hücre ölümü ligandını hedef alan antikor bazlı tedavilerdir. Melanom, renal hücreli karsinom, küçük hücreli dış akciğer kanseri ve diğer bazı tümör tiplerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Klinik kullanımlarının artmasıyla, toksisitelerinin görülme sıklığı da artış göstermiştir. Bu tedavilerin immünolojik etkilerinin bir sonucu olarak ortaya çıkan yan etkiler "immün ilişkili advers olaylar" olarak adlandırılır ve birçok organı alışılmış kemoterapi yan etkilerinden farklı olarak geniş bir spektrumda etkilemektedir. Klinik pratikte daha sık karşılaşmaya başladığımız bu tedavilerin etki mekanizmalarını ve yan etkilerini anlayabilmek için immün denetim noktaları ve inhibitörlerinin anlaşılması gereklidir. Bu derlemede immün denetim noktaları olarak işlev gören reseptörler ve onları hedef alan ilaçlardan bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: PD-1, PD-L1, CTLA-4, Kanser, İmmünoterapi

Abstract

Antigen-specific T cells encountering and responding to tumor cells are regulated by a variety of mechanisms including inhibitory receptors and regulatory T cells to prevent overexposure immune responses. These regulatory mechanisms, so called "immune checkpoints", suppress T cell response. Thus, it prevents tissue damage and the development of autoimmunity by preventing an excessive immune response. Immune checkpoint inhibitors are increasingly used in clinical practice and have become part of the standard treatment approach for the treatment of various tumor types. These agents are antibody-based treatments targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, programmed cell death-1 and programmed cell death ligand-1. They have been used in the treatment of melanoma, renal cell carcinoma, non-small cell lung cancer, and some other tumor types. The incidence of toxicities has expanded with increasing clinical use. The side effects resulting from the immunological effects of these treatments are called "immune-related adverse events" and affect many organs in a wide spectrum, unlike conventional chemotherapy side effects. In order to understand the mechanisms of action and side effects of these therapies, which are more frequently encountered in clinical practice, it is necessary to understand immune checkpoints and inhibitors. In this review, receptors that function as immunological checkpoints, as well as the drugs targeting them, are described.

Key Words: PD-1, PD-L1, CTLA-4, Cancer, Immunotherapy

Giriş

Günümüzde klinik önemi giderek artan tümör immünolojisi ile ilgili çalışmalar ilk olarak 19.yy'da William Coley'in ölü bakterie

hücrelerini sarkomlara enjekte ederek tümör boyutlarında küçülme olduğunu göstermesiyle başlamıştır (1). Bu çalışmalar yeni tedavi yaklaşımlarının ve immün denetim noktalarını inhibe eden moleküller gibi yeni ajanların tüm kanser tiplerinde araştırılmasıyla sürmektedir. Klinik uygulamada karşımıza çıkan

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Arş. Gör. Dr. Özge Baş Aksu,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 505 494 45 71 E-posta: ozgebas91@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3124-9477

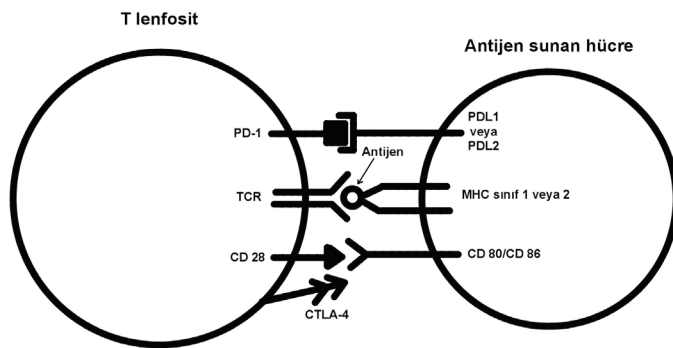
Geliş Tarihi/Received: 31.08.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 19.09.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



bu ajanların etki ve yan etkilerini, onaylı endikasyonlarını ve gelecekte kullanılabilecekleri alanları anlayabilmemiz için immün denetim noktalarının anlaşılması katkı sağlayacaktır.

Çoğalan tümör hücreleri immün sistemde görevli farklı hücre tipleri ile karşılaşır ve immün sistem bir yanıt oluşturur. Farklı hücre tipleri tarafından oluşturulan bu yanıtların bir kısmı stimülatör uyarılarken bir kısmı ise baskılayıcı uyarılardır. İmmün yanıtı baskılayan uyarılar içerisinde inhibitörleriyle birlikte bu derlemenin konusu olan immün denetim noktaları büyük öneme sahiptir. Bahsedilecek denetim noktaları için en önemli hedef hücre grubu T lenfositlerdir. T lenfositler temel olarak CD4+ ve CD8+ T lenfositler olarak iki gruba ayrılırlar. Naive CD8+ T hücrenin aktive olabilmesi için T hücre reseptör kompleksinin (TCR) majör doku-uygunluk kompleksi (MHC) üzerinden sunulan bir peptit ile birleşmesi ve sonrasında ko-stimülatör uyarının oluşması gereklidir (Şekil 1). Kendimize ait olan veya olmayan antijenler dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler (APC) ile T hücrelerine sunulurlar. MHC üzerinden kendisine sunulan antijeni, TCR tanır ve böylece ilk sinyal oluşmuş olur. Ancak T hücrenin aktivasyonunu tamamlayabilmesi için ko-stimülatör sinyale ihtiyacı vardır. Naive CD8+ T hücrelerinin en önemli ko-stimülatör uyarı sinyali T lenfosit yüzeyindeki CD28'in, APC üzerindeki CD80/CD86 ile etkileşimidir. T hücre yüzeyinde yer alan CD28 ile APC üzerinde yer alan CD 80/86'nın etkileşimi ile ko-stimülatör sinyal oluşur. Böylece T hücresi naive formdan aktive forma geçiş gösterir. Ko-stimülatör uyarının olmaması halinde, T hücresi yanıt veremez ve antijene periferik tolerans durumu yani anergi gelişir (2).



Şekil 1: T lenfosit ile antijen sunan hücre arasındaki etkileşim şematik olarak gösterilmiştir. T hücresi üzerinde iki önemli immün denetim noktası yer alır: CTLA-4 ve PD-1. MHC üzerinden sunulan antijen T lenfosit üzerindeki TCR tarafından tanınır. T hücrenin aktifleşebilmesi için CD-28 ile CD-80/CD-86 etkileşimi gereklidir. CD-80/CD-86 aynı zamanda CTLA-4'ün de hedef bölgesidir. CTLA-4 CD-80/CD-86 ile birleşirse T hücresi aktivasyonunu tamamlayamaz ve immün yanıt oluşturamaz. Diğer immün denetim noktası olan PD-1'in aktive olması için ligandları (PD-L1 ve PD-L2) ile birleşmesi gerekir

PD-1: Programlı ölüm-1, PD-L1: Programlı ölüm ligandı-1, CTLA-4: Sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili antijen-4, TCR: T hücre reseptör kompleksi, MHC: Majör doku-uygunluk kompleksi

İmmün sistemin denge halinde çalışabilmesi için negatif ko-stimülatör uyarılara da ihtiyaç vardır. İmmün denetim noktaları kaynaklı inhibitör uyarılar bir homeostazis mekanizmasıdır. Günümüzde çalışmalar CTLA-4 (sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili antijen 4) ve programlı ölüm-1 (PD-1) yolağı üzerine yoğunlaşmış olsa da TIM-3 ve LAG-3 gibi birçok immün denetim noktası vardır. Bu denetim noktaları periferik T lenfositlerin toleransının devamını sağlayarak otoimmüniteyi önlemenin yanı sıra akut-kronik enfeksiyon esnasında aşırıya kaçan enflamasyonu baskılamak gibi görevleri de üstlenirler (3,4).

İmmün denetim noktalarının immün sistemin regülasyonu ve önemi üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, CTLA-4 etkisizleştirilen fare modellerinde mortal seyreden sistemik immün hiperaktivasyon fenotipi gösterilmiştir. Bu deney hayvanlarında mortal seyirli, doku destrüksiyonu ve lenfosit infiltrasyonu ile seyreden multiorgan tutulumlu lenfoproliferatif hastalık, miyokardit ve pankreatit izlenmiştir (5). CTLA-4'ün yokluğu periferik T hücrelerinin aşırı aktivasyonu ile ölümcül doku hasarına aracılık edebilir. CTLA-4'ün hücre yüzeyi ekspresyonunda görev alan çapa proteini (LRBA) eksikliği de efektör T lenfositlerinin organ infiltrasyonu ve otoimmün sitopenilerle seyrederek (6).

CTLA-4 Blokajı

Klinik olarak hedef alınan ilk immün denetim noktası CTLA-4'tür. CTLA-4'ün CD28'in ligandlarına afinitesi CD28'e göre çok daha yüksektir. CTLA-4, CD80 ve CD86'nın CD28 etkileşimini engellenmenin yanı sıra APC yüzeyinden CD80 ve CD86'nın aktif olarak uzaklaştırılması yoluyla "sinyal-bağımsız" T hücre inhibisyonunu sağlamaktadır (7).

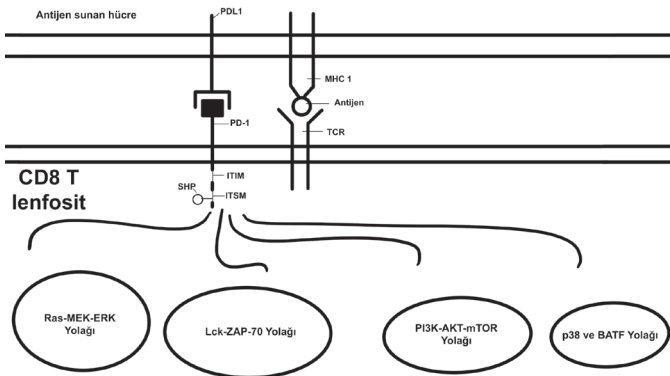
Regülatuar T hücreleri (T-reg) self toleransta çok önemli rol oynar. T-reg'lerin genetik programları transkriptör faktör FOXP3 (Forkhead Box P3) üzerinden gerçekleşir. FOXP3 X-kromozomunda kodlanır ve homozigot FOXP3 mutasyonu varlığında veya fare modellerinde FOXP3 etkisizleştirildiğinde, immün regülasyon bozuklukları ve poliendokrinopati ile karakterize X geçişli IPEX sendromu izlenir (8). İmmün sistemin hassas dengesinde baskılayıcı tarafta yer alan T-reg hücreleri tümör mikro-çevresinde de yoğun olarak bulunur ve tümöre karşı gelişen immün yanıtı baskırlar. Böylece tümörün immün sistemden kaçmasına yardımcı olurlar. T-reg'lerin yüzeyinde CTLA-4 gibi immün denetim noktaları yer almaktadır. CTLA-4 inhibitörleri T-reg'lerin fonksiyonunu inhibe ederek, tümör mikro-çevresindeki immün süpresif etkiyi ortadan kaldırır. Bu nedenle, CTLA-4 blokajının anti-tümoral etkinliği hem efektör CD4/CD8+ T hücre aktivitesinin artırılması hem de T-Reg hücrelere bağlı immüno-süpresyonun inhibisyonu üzerinden ortaya çıkmaktadır (9). CTLA-4 ve LRBA eksikliği varlığında T-reg homeostazı korunamaz ve immün yetmezlik gelişir ve tedavide abatacept ve belatacept kullanımının yararı gösterilmiştir (6).

PD-1/PD-L1 Yolak Blokajı

CTLA-4'ün aksine PD-1 naive T hücrelerinde eksprese edilmez. PD-1, T hücre aktivasyonundan sonraki 24 saat içerisinde eksprese edilmeye başlanır. T hücre ve APC arasındaki etkileşimin süresi de çok değişkendir. T hücrenin aktive olup sitokin salınımı yapabilmesi için öncelikle APC ile stabil bağlantılar oluşturması gerekir. Stabil bağlantı oluşturamayan T hücreleri anerjik hale gelirler. Yapılan çalışmalarda PD1/PD-L1 blokajının T hücre-dendritik hücre arasında stabil bağlantının oluşmasını sağladığı ve anerji gelişmesini önlediği gösterilmiştir (10).

PD-1, CTLA-4'e göre daha geniş alanlarda eksprese edilir. Çalışmalar özellikle T lenfositler üzerine yoğunlaşmış olsa da NK hücreler ve B lenfositlerde de PD-1 ekspresyonu olduğu, bu hücrelerin litik aktivitelerini kısıtladığı ile ilgili veriler vardır. Dolayısıyla PD-1 blokajı doku ve tümör mikroçevresinde efektör T lenfositlerin ve NK hücrelerinin aktivitesini artırır ve B lenfositlerden antikör salınımında artışa neden olur (2).

PD-1 molekülü 288 aa'dan oluşur. Moleküler ağırlığı 31,6 kDa'dır. CD-28 ailesinin bir üyesi olarak kabul edilmektedir. CD28 ile %15, CTLA-4 ile %20 ve ICOS ile %13 oranında aa benzerliği bulunmaktadır. PD-1, immünooglobulin değişken bölgesi benzeri parça (IgV domain), 20 aa'lık sap, transmembran parçası ve sitoplazmik kuyruktan oluşur. Sitoplazmik kuyruğun immünoresptör tirozin bazlı inhibisyon motifi (ITIM) ve immünoresptör tirozin bazlı değiştirme motifi (ITSM) olmak üzere iki parçası vardır. ITIM ve ITSM üzerindeki fosforile tirozinler, bir fosfataz olan SHP'yi bağlar. SHP'ler de T hücre aktivasyonu sırasındaki ara molekülleri defosforile ederek T hücre reseptör sinyallerini baskılar (Şekil 2). ITIM, sadece SHP-2'yi bağlarken, ITSM hem SHP-1 hem SHP-2'yi bağlar. ITSM



Şekil 2: PD-1'in T lenfosit üzerinde etkilediği yollar şematik olarak gösterilmiştir. PD-1'in sitoplazmik kuyruk parçasında yer alan ITIM ve ITSM noktalarına bağlı olan SHP bir fosfotazdır. Hücre içinde SHP'ler de T hücre aktivasyonu sırasındaki ara molekülleri defosforile ederek T hücre reseptör sinyallerini baskılar.

PD-1: Programlı ölüm-1, PD-L1: Programlı ölüm ligandı-1, TCR: T hücre reseptör kompleksi, MHC: Majör doku-uygunluk kompleksi ITIM: İmmünoresptör tirozin bazlı inhibisyon motifi ITSM: İmmünoresptör tirozin bazlı değiştirme motifi

mutasyonu olduğu zaman yolak fonksiyonunu kaybetmektedir (3). PD-1 yolağının asıl hedefi hücrenin sağkalımı, büyüme ve çoğalmasında görev alan PI3K-Akt-mTOR yolağıdır. Normalde Protein tirozin fosfotaz ve tensin homoloğu (PTEN) fosforile olarak inaktifleşirken defosforile olduğunda aktifleşerek PI3K-Akt-mTOR yolağını inhibe eder. PD-1 bu yolda aynı zamanda PTEN'in stabilizasyonunu bozar ve fosfataz aktivitesini artırır. PD-1'in hedef aldığı ikinci önemli yolak Ras-MEK-ERK yolağıdır. Hücre çoğalması, hücre döngüsü ilerlemesi, hücre bölünmesi ve farklılaşmayı etkileyen ve IL-2 salınımını sağlayan bu yolağı inhibe eder. Bu yolaklardaki inhibisyon etkisinin aksine BATF ve p38'in oluşumunu aktive ederek apoptozis, otofajiyi indükler ve diferansiyasyonu engeller (2).

PD-1'in ligandı ile birleşip aktive olduktan sonra T hücresi içinde etkilediği yolları ve sonuçlarını özetleyecek olursak:

- SHP-2 T hücresi içindeki yolları defosforilasyonla inhibe eder.
- SHP-2 LCK üzerinden ZAP-70'in fosforilasyonunu inhibe eder. Proliferasyon ve hücre döngüsü inhibe edilmiş olur.
- PI3K-Akt-mTOR yolağını inhibe ederek hücrenin büyümesini, proliferasyonunu engeller, sağ kalımını azaltır.
- Ras-MEK-ERK yolağı inhibisyonu üzerinden hücre döngüsünün ilerlemesini, hücre bölünmesini, farklılaşmayı, enflamatuvar bir sitokin olan IL-2'nin salınmasını engeller.
- BATF ve p38 yolunu ise aktive ederek apoptozisi ve otofajiyi indükler, diferansiyasyonu engeller.

PD-1, metabolik yeniden programlama, T hücre farklılaşması ve fonksiyonu üzerinde büyük etkiye sahiptir. Aktive T hücreleri aerobik glikoliz yoluyla metabolizmasını idame ettirir. Glutaminin geri alımı ve metabolizması, efektör ve bellek T hücreleri için çok önemlidir. PD-1, oksijen tüketimini baskılar ve aktive olmuş T hücrelerinin glikoliz ve glutaminolizis yapma kabiliyetini bozarak beta oksidasyon ile yağ asitlerinin kullanımını teşvik eder. Ayrıca çoklu doymamış yağ asitlerinin hücre içinde birikmesine neden olarak T hücre fonksiyonlarını bozar. Sonuçta T hücre farklılaşmasını engellemiş olur (11).

PD-1'in PD-L1 ve PD-L2 olmak üzere iki adet ligandı vardır. PD-1'in T lenfosit fonksiyonlarını inhibe etmesi için mutlaka PD-L1 ve PD-L2 ligandlarıyla birleşmesi gerekmektedir. Tümör hücrelerinde çoğunlukla bulunan ligand PD-L1'dir. Tümörün mikro-çevresinde eksprese edilen PD-L1, tümöre karşı gelişen immün yanıtı baskılar. Fare modellerinde tümör hücresi yüzeyinde PD-L1'in artmış ekspresyonun, tümör mikro-çevresinde tümöre karşı gelişen immün yanıtı inhibe ettiği ve böylece tümör hücrelerinin immün sistemden kaçarak çoğalabildiği gösterilmiştir (12). Farklı tümörlerin hücre yüzeylerindeki PD-1 ligand dağılımı heterojenite göstermektedir. Çalışmalarda PD-L1 ekspresyonunun değerlendirilmesinin, PD-1 yolak blokajına

yanıtı ön göstermede biyobelirteç olarak kullanılabilirliği incelenmiştir. Klinik uygulamada PD-1 yolak blokajının etki gösterebilmesi için öncelikle ortamda PD-1 ve PD-L1'in var olması gereklidir. Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun düzenlendiği iki önemli mekanizma vardır: Doğal ve adaptif immün direnç. Doğal immün direnç tümör hücresinin T hücre ile karşılaştıktan sonra aktive olan onkogenik yolakları ile tümör hücre yüzeyinde PD-L1'in ekspresyonunu arttırmaktadır. Adaptif immün direnç ise tümör hücresi T hücresi ile karşılaştıktan sonra aktive olmuş T lenfositlerden salınan IFN-gama gibi sitokinlerin tümör hücresinde STAT3 gibi sinyal yolaklarını aktive etmesi sonucu tümör hücre yüzeyinde PD-L1'in ekspresyonunu arttırmasıdır (2). Aşı veya diğer ajanlarla daha önce olmayan bir anti-tümör immün yanıt elde edilirse PD-1 blokajının etkinliğinde artış sağlanabilir.

Klinik Kullanımları

İmmün denetim noktaları, ko-stimülatör uyarıyı engelleyerek T hücrelerinin tümör hücrelerine karşı verdiği yanıtı baskılar ve tümör hücreleri için immün sistemden kaçış mekanizması olarak görev alırlar. Bu immün baskılamayı ortadan kaldırmak için primer hedefleri PD-1, PD-L1 ve CTLA-4 olan antikolarlar bugün klinikte kullanılan tedavi seçenekleri haline gelmiştir. Bu yolla immün sistemi güçlendirerek tümör hücrelerine karşı yanıtı artıran, immün düzenleyici monoklonal antikolar klinik kullanımları ile ilerlemiş malignitesi olan hastalarda prognozu önemli ölçüde iyileştirmişlerdir (13-15). CTLA-4 blokajı yapan ipilimumab malign melanomda kullanılırken PD-1 blokajı yapan cemiplimab kutanöz yassı hücreli karsinomda, pembrolizumab ve nivolumab küçük hücre dışı akciğer kanseri, malign melanom, renal hücreli kanser, Hodgkin lenfoma, baş boyun yassı hücreli kanser, kolorektal kanser ve üretelyal karsinom gibi birçok malignitede kullanılmaktadır. Atezolizumab, durvalumab ve avelumab ise PD-L1 üzerinden etki göstererek üretelyal karsinomda kullanımları onaylanmıştır (16-18). Bu immün denetim noktası inhibitörleri ve onaylı endikasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir.

PD-1 blokajı yoluyla immün yanıtı artırmanın kanser tedavisi dışında kullanılabileceği alanlar araştırılmaktadır. Bu amaçla JC virüsünün neden olduğu ve mortal seyirli progresif multifokal lökoensefalopati (PML) hedef alınarak pembrolizumab ve nivolumab kullanımı denenmiş ve ileri çalışmalarla desteklenmesi gereken umut verici sonuçlar elde edilmiştir (19,20). Pembrolizumab, sekiz hastanın beşinde periferik kanda ve beyin omurilik sıvısında (BOS) JC viral yükünde azalmaya ve JC virüse karşı CD4+ ve CD8+ aktivitesinde artışa eşlik eden PML'de klinik iyileşme veya stabilizasyon gözlemlenmiştir (19).

Yan Etkileri

İmmün denetim noktası inhibitörlerinin klinik uygulamada kullanımlarıyla, konvansiyonel kemoterapi ajanlarından farklı

olarak immün sistemin aktivasyonu ile ilişkili yan etkiler gözlenmektedir. İmmün ilişkili yan etkiler daha iyi kanser sağ kalımı ile ilişkilendirilmiştir. İmmün sistem aktivasyonunun aşırıya kaçan yanıtları ile ilişkili olarak, hemen hemen tüm sistemleri etkileyebilen, ilacın dozunun azaltılması veya kesilmesi ile çoğu zaman geri dönüşümlü yan etkiler bildirilmiştir (Tablo 2). En sık deri, gastrointestinal sistem ve endokrin (hormonal sistem) yan etkiler olarak karşımıza çıkar. Nörolojik yan etkileri nadir olmakla beraber, tüm yan etkilerin %3'ünü oluşturur ve santral sinir sisteminden çok periferik sinir sistemini etkilemektedir (21). Nörolojik yan etkileri en sık periferik nöropati, miyopati ve myastenia gravis olarak karşımıza çıkmaktadır (22). Nadir görülen ancak hayati tehdit oluşturabilen ciddi yan etkilerden biri de kardiyak sistem üzerinedir. Bu kardiyak yan etkiler başta miyokardit olmak üzere, perikardit, kardiyak tamponad, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, ventriküler aritmi, Takotsubo sendromu (stres ilişkili kardiyomyopati) ve kardiyak arrest olmak üzere farklı klinik durumlarla kendini göstermektedir (23). Romatolojik hastalıklar açısından enflamatuvar artrit, %5 hastada karşımıza çıkmaktadır (24). Romatoid artrit fenotipi ve spondiloartropati fenotipi olmak üzere birçok şekilde kendini gösterebilmektedir. Altta yatan otoimmün hastalığın alevlenmesini önlemek için immün denetim noktası inhibitörleri ile tedaviden önce hastalara mevcut romatizmal hastalıklarına yönelik optimal tedavinin verilmesi önerilmektedir (25). Yan etkilerin oluşum mekanizmasına bakıldığında, tümör antijenine karşı artmış T hücre aktivitesinin tümoral doku gibi sağlıklı

Tablo 1: İmmün denetim noktaları ve onaylı endikasyonları

Adı	Hedef	FDA Onaylı Endikasyon
İpilimumab (YERVOY®)	CTLA-4	Melanom
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	PD-1	Melanom KHDAK RHK Hodgkin lenfoma Baş-Boyun YHK Üretelyal karsinom Gastrik karsinom Kolorektal karsinom
Nivolumab (OPDIVO®)	PD-1	Melanom KHDAK RHK Hodgkin lenfoma Baş-boyun YHK Üretelyal karsinom Kolorektal karsinom
Cemiplimab (LİBTAYO®)	PD-1	Kutanöz yassı hücreli karsinom
Durvalumab (IMFINZI®)	PD-L1	Üretelyal karsinom
Avelumab (BAVENCİO®)	PD-L1	Merkel-hücreli karsinom Üretelyal karsinom
Atezolizumab (TECENTRIQ®)	PD-L1	KHDAK Üretelyal karsinom

FDA: Food and Drug Administration, PD-1: Programlı ölüm-1, PD-L1: Programlı ölüm ligandı-1, CTLA-4: Sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili antijen-4, KHDAK: Küçük hücre dışı akciğer kanseri, RHK: Renal hücreli kanser, YHK: Yassı hücreli kanser

Tablo 2: Yan etkiler**İmmün denetim noktası blokajı ile bildirilen yan etkiler**

Ensefalit, aseptik menenjit

Hipofizit

Tiroidit, hipotiroidi ve hipertiroidi

Pnömonit

Trombositopeni, anemi

Hepatit

Adrenal yetmezlik

Nefrit

Vaskülit

Artralji

Nöropati

Üveit

Kuru ağız, mukozit

Döküntü, vitiligo

Miyokardit

Pankreatit

Otoimmün diyabet

Kolit

Enterit

dokuyu da etkilemesi, önceden var olan otoantikörlerin miktarında artış (antitiroid antikörler gibi), enflamatuvar sitokinlerin düzeyinde artış, normal dokuda da bulunan CTLA-4'e anti-CTLA-4 antikörlerinin bağlanması sonucu oluşan enflamasyon (hipofizit gibi) sorumlu tutulmaktadır (26).

Gelişen bu yan etkilerle mücadelede ilaç dozunun azaltılması, ilaca ara verilmesi, steroid tedavisi gibi genel yaklaşımlar uygulanmaktadır. Ciddi olgularda infliksimab (anti-tümör nekroz faktör), mikofenolat mofetil, anti-timosit globulin, metotreksat, kalsinörin inhibitörleri, intravenöz immünoglobulin ve plazmaferez kullanılabilir (27). Bunların yanı sıra yeni yolların araştırılması sırasında, aktive edilmiş immün sistemin yeniden baskılanması hedef alınarak, romatoid artrit tedavisinde onaylı abataceptin (CTLA-4'ün hücre dışı bölgesine kaynaşmış olan immünoglobulin IgG1'in Fc bölgesinden oluşan bir füzyon proteini) küçük hücre dışı akciğer kanseri nedeniyle nivolumab kullanımı sonrası gelişen hayati tehdit edecek düzeyde şiddetli miyokardit olgusunda kullanımı ile klinik düzelme sağlandığı gösterilmiştir (28).

Sonuç

PD-1 yolağı ve CTLA-4 gibi immün denetim noktaları immün sistem üzerinde benzersiz kontrol noktalarıdır. Giderek

artan klinik kullanımları yeni ve ileri çalışmalarla desteklenerek farklı alanlarda da kullanılarak günlük pratiğimizde daha fazla karşımıza çıkacaktır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.B.A., Ş.Ş., Konsept: Ö.B.A., Ş.Ş., Dizayn: Ö.B.A., Ş.Ş., Veri Toplama veya İşleme: Ö.B.A., Ş.Ş., Analiz veya Yorumlama: Ö.B.A., Ş.Ş., Literatür Arama: Ö.B.A., Ş.Ş., Yazan: Ö.B.A., Ş.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. Clin Orthop Relat Res. 1991;3-11.
2. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12:252-264.
3. Bousiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. N Engl J Med. 2016;375:1767-1778.
4. Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. Nature. 2006;439:682-687.
5. Waterhouse P1, Penninger JM, Timms E, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctl4-4. Science. 1995;270:985-988.
6. Lo B, Zhang K, Lu W, et al. AUTOIMMUNE DISEASE. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. Science. 2015;349:436-440.
7. Qureshi OS, Zheng Y, Nakamura K, et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. Science. 2011;332:600-603.
8. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. Science. 2008;322:271-275.
9. Peggs KS, Quezada SA, Chambers CA, et al. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. J Exp Med. 2009;206:1717-1725.
10. Garris CS, Arlauckas SP, Kohler RH, et al. Successful anti-PD-1 cancer immunotherapy requires T cell-dendritic cell crosstalk involving the cytokines IFN-γ and IL-12. Immunity. 2018;49:1148-1161.e7.
11. Patsoukis N, Bardhan K, Chatterjee P, et al. PD-1 alters T-cell metabolic reprogramming by inhibiting glycolysis and promoting lipolysis and fatty acid oxidation. Nat Commun. 2015;6:6692.
12. Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. Nat Med. 2002;8:793-800.
13. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;372:2018-2028.
14. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015;372:311-319.
15. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2017;376:1015-1026.

16. Emens LA, Ascierto PA, Darcy PK, et al. Cancer immunotherapy: opportunities and challenges in the rapidly evolving clinical landscape. *Eur J Cancer*. 2017;81:116-129.
17. Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol*. 2018;62:29-39.
18. Markham A, Duggan S. Cemiplimab: first global approval. *Drugs*. 2018;78:1841-1846.
19. Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, et al. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2019;380:1597-1605.
20. Walter O, Treiner E, Bonneville F, et al., Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Nivolumab. *N Engl J Med*. 2019;380:1674-1676.
21. Touat M, Talmasov D, Ricard D, et al. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol*. 2017;30:659-668.
22. Psimaras D, Velasco R, Birzu C, et al. Immune checkpoint inhibitors-induced neuromuscular toxicity: from pathogenesis to treatment. *J Peripher Nerv Syst*. 2019.
23. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: A review when cardiology meets immuno-oncology. *J Formos Med Assoc*. 2019.
24. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO 3rd, et al. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *A Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:1751-1763.
25. Ladak K, Bass AR. Checkpoint inhibitor-associated autoimmunity. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32:781-802.
26. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378:158-168.
27. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5:95.
28. Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, et al. Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380:2377-2379.

Uluslararası Hastalık Sınıflamasının On Birinci Revizyonuna Geçiş Sürecinde Dolaşım Sistemi Hastalık Kodlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Circulatory System Disease Codes in the Transition Process to the Eleventh Revision of the International Classification of Diseases

Atilla Aral¹, Tuğba Denge², Özden Şahbaz²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Faturalama Birimi, Ankara, Türkiye

Öz

Uluslararası Hastalık Sınıflaması (ICD), hastalık ve ölüm kodlamalarına getirdiği bazı uluslararası kural ve hatırlatmalar ile hastalık tanısının ya da ölüm nedeninin belirtilmesinde kayıtların mümkün olduğu kadar doğru tutulması konusuna katkıda bulunmaktadır. Dijital bir devrimle karşı karşıya kaldığımız 21. yüzyılda birçok hizmet sektörü ve endüstriyel faaliyetler dijital hale gelmiş, sağlık verilerinin de dijital hale gelmesi için yoğun bir talep olmuştur. Sağlık datasının yapay-zeka çalışmalarında kullanılacak yöntemlere uygun hale gelmesinin başlangıcında hastalıkların teşhislerinin doğru ve güncel olarak kodlanması bulunmaktadır. Dolayısıyla sağlık bilgi sistemlerinin dijitalleşmesi için ICD-11'in, ICD-9 ve ICD-10'un işlevlerini dijital olarak da yapması gerekmektedir. Bu nedenle, ICD-11'de hastalık biriminin kullanıcıları yönlendirmek için kategorinin anlamının okunabilir terimlerle ilgili önemli açıklamalar ve rehberlik veren tanımlamalara sahip olması planlanmaktadır. ICD-11'in sayısal kaynak olarak önceki ICD sürümlerinden daha sofistike bir yapıya sahip olduğu görülmektedir. ICD-10 kullanan kodlayıcı ve hekimler açısından ICD-11 genel yapısı ile göz önüne alındığında, Dolaşım Sistemi Hastalıklarının kodlanmasında çok büyük farklılıklar olacağı tespit edilmiştir. Bu makale, Türkiye'de ICD-11'e geçiş sürecinde yaşanabilecek sorunların önüne geçmek, Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi uzmanlarına bir başlangıç bilgisi verebilmek amacıyla hazırlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Dolaşım Sistemi Hastalıkları, Uluslararası Hastalık Sınıflaması, Sağlıkta Yapay-zeka, Sağlıkın Dijitalleşmesi

Abstract

The International Classification of Diseases (ICD) contributes to the issue of registration of illnesses as accurate as possible in the determination of illness identification or death cause through the international rules and remarks that are brought to the disease and death coding. In the 21st century when we confronted with a digital revolution, many service sectors and industrial activities became digital and there has been an intense demand for digitalization of health data too. Accurate and up-to-date codification of diseases diagnosis presents at the beginning of the adaptation of health data to the methods to be used in artificial intelligence studies. Therefore, for the digitalization of health information systems, ICD-11 should also perform the functions of ICD-9 and ICD-10 digitally. For this reason, in ICD-11, it is planned that the meaning of the category will have important explanations and guidance about the readable terms in order to guide users of the disease unit. ICD-11 it is seen that has a more sophisticated structure than the previous ICD versions as a digital resource. When generally ICD-11 is taken into consideration in terms of coders and doctors using ICD-10, it is found that there may be huge differences in Circulatory System Diseases Coding. This article is written to prevent the problems that may arise in the ICD-11 transition process in Turkey, to provide an initial overview of the Cardiology and Cardiovascular Surgery specialists.

Key Words: Circulatory System Diseases, International Classification of Diseases, Artificial Intelligence in Health, Digitalization of Health

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hemşire Tuğba Denge
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Faturalama Birimi, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 505 399 89 78 E-posta: tdenge@ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2237-9288

Geliş Tarihi/Received: 15.05.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 18.07.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Sağlık hizmeti veren kurum veya kuruluşlar, hasta ve hastalığa ilişkin birçok veri toplamaktadır. Sayıları binleri bulan hastalıkların her birinin teker teker incelenmesi, istatistiksel veri olarak sunulması ve değerlendirilmesi olanaksız olacağından hem çalışmayı kolaylaştırmak hem de verilerin bilgiye dönüşmesini sağlamak için hastalıklar ve travmaların sınıflandırılması gerekmektedir. Sınıflandırmayı takiben aynı dili konuşmak ve karşılaştırılabilir standardize bir veri oluşturmak için ise verilerin kodlanması gerekmektedir. Sağlıkta yönetsel bilginin en önemli kısmını "hastalık ve ölüm istatistikleri" oluşturmaktadır. "Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması", bu iki amaçla pek çok ülkede kullanılmakta olan bir kodlama sistemidir (1).

"Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması", uluslararası düzeyde İngilizce olarak International Classification of Diseases (ICD) olarak kullanılan tanımlamanın Türkçe karşılığıdır (2). ICD, hastalık ve ölüm kodlamalarında getirdiği bazı uluslararası kural ve hatırlatmalar ile hastalık tanısının yazılması ya da ölüm nedeninin belirtilmesinde kayıtların mümkün olduğu kadar doğru tutulması konusuna katkıda bulunmaktadır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamalar, terminoloji ve standartlar birimi, hastalıklar, bozukluklar, yaralanmalar, sağlık müdahaleleri, engellilik ve işleyiş gibi sağlıkla ilgili sınıflandırmalar hakkında küresel normlar ve standartlar geliştirmeyi amaçlamaktadır (3). Bu sistem, sağlık koşullarını ilgili kategorilere atayarak haritalamak üzere tasarlanmıştır. ICD, sağlık için yönlendirici ve koordinasyon yetkisi olan DSÖ tarafından yayımlanmakta ve periyodik olarak güncellenmektedir (4).

Sınıflandırma sisteminin güncellemeleri altıncı revizyonuna kadar küçük değişiklikler içermekle birlikte altıncı revizyonu ile sınıflandırma iki cilde genişletilmiştir (5). ICD'nin altıncı düzeltilmiş baskısı 1948'de yayımlanmış ve sonrasında yalnız mortalite için değil, aynı zamanda morbidite verilerinin kodlanması ve düzenlenmesi için kullanılmıştır (6). 1948 yılında DSÖ, ICD için her on yılda bir revizyonlar hazırlama ve yayımlama sorumluluğunu üstlenmiş, 1957 ve 1968'de yedinci ve sekizinci revizyonları yayımlamıştır (5). Tıbbi bakıma yönelik istatistikler üretmek isteyen kullanıcıların yararına dokuzuncu revizyon, altta yatan hastalık ve belirli bir organ veya bölgede ortaya çıkan durum hakkında bilgiler de dahil olmak üzere tanısal ifadelerin sınıflandırılmasına yönelik isteğe bağlı alternatif bir yöntem içerecek şekilde planlanmıştır. Bu yöntem, hançer ve yıldız sistemi olarak bilinir hale gelmiş, değişiklik yapılmaya devam edilmiş ve ICD-9 DSÖ tarafından 1975 yılında yayımlanmıştır (7). ICD-10 ile ilgili çalışmalar 1983'de başlamış, yeni revizyon Mayıs 1990'da 43. Dünya Sağlık Asamblesi tarafından onaylanmış ve en son sürümü DSÖ üye devletlerinde 1994 yılından itibaren kullanıma girmiştir. ICD-9'da bulunan 17.000 kodda önemli bir genişleme olmuş ve ICD-10'a birçok yeni teşhis ve prosedürün izlenmesine izin veren 155.000 farklı kod getirilmiştir (8).

DSÖ'ne üye devletler küresel sağlık için, ICD'nin önemini vurgulamış ve sağlık sistemlerinde nüfus sağlığı istatistiklerinden sağlık finansmanının desteklenmesine kadar çok değerli rolü olduğu konusunda fikir bildirmişlerdir. Sağlık istatistik ve finansmanı için temel sınıflandırmayla ilerleyen ICD'nin on birinci revizyonu kritik bir dönemeçtir ve beklentiye karşılaması için ICD-11 modelinin iyi tasarlanması gerekmektedir (9). ICD-11, hekimlerin kodları daha kolay arayabilmelerine yardımcı olmak için günlük güncellemeler ve bir arama sitesi bulunan daha interaktif bir web platformu içermektedir. Ayrıca ICD-11'in İngilizce sürümünden farklı olarak birden fazla dilde yayımlanması planlanmaktadır (10).

ICD-11 elektronik ortamda kodlama araçları, tarayıcılar ve farklı web servisleri de dahil olmak üzere teknoloji yardımıyla elektronik sağlık kayıtlarındaki bilgilerin sınıflandırılmasını kolaylaştırmak için oluşturulmuştur. Kullanım kolaylığı ve kodlanmış verilerin daha belirgin ve tutarlı olmasına odaklanmıştır. Klinik kayıt gibi diğer bilgi ürünleriyle çalışabilirlik ve tutarlılık konusu önemsenmiştir (9). Revizyon sürecinde geliştirme, iCAT platformu olarak adlandırılan internet tabanlı bir çalışma alanında gerçekleşmekte ve DSÖ bu platform aracılığıyla tüm ilgili taraflarla iş birliği yapmaktadır. ICD-11 taslağının gözden geçirilmesi Nisan 2015'de tamamlanmış olmakla birlikte, DSÖ tarafından 2019 yılı içinde resmi olarak onaylanması beklenmektedir (11). ICD-11 güncelleme ve değerlendirme sürecinde danışmanlık uzmanı otoritesi olarak bir revizyon yönlendirme grubu (RSG) çalışmaktadır. RSG, revizyon sürecine rehberlik etmekte ve çalışma gruplarının eşgüdümü için tavsiyeler vermektedir. Bu grup, revizyon sürecinin içeriğini gözden geçirerek ICD ve DSÖ Tüzüğü'nün mevcut klinik değişikliklerinin girdisini belirlemek için tüm bölümlerin ve kodların yeterli bir şekilde kapsamını sağlamayı amaçlamaktadır (12).

ICD-11, Amerika Birleşik Devletleri Federal Hükümeti sistemlerinde klinik sağlık bilgilerinin elektronik değişimi için belirlenmiş standartlardan biri olan Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terminology (SNOMED CT) ile ontolojilere izin vermektedir (13-15). Bilgi teknolojileri anlamında ontoloji, belirli bir bilgi alanındaki varlıkların kavramsal olarak anlamlarını ve aralarındaki ilişkileri içeren bir sözcük olarak tanımlanabilmektedir. ICD-11'de temel yapı, herhangi bir terimin birden fazla başlığın altında olabileceği sözcükler ve terimlerin semantik bir ağıdır (13). SNOMED CT ortak ontolojinin geliştirilmesinin bu semantik ağ ile tutarlı olmasını sağlamak için, Danimarka'da kurulan ve kâr amacı gütmeyen uluslararası bir kuruluş olan International Health Terminology Standards Development Organisation tarafından idare edilmektedir (16,17).

ICD-11'in harici olarak gözden geçirilmesi tamamlanmış, inceleme raporunda ICD revizyonundaki ilerlemeler kaydedilmiş ve revizyonda ilerlemeyle ilgili açık öneriler getirilmiştir (18).

ICD-9 ve ICD-10 mortalite, morbidite, birinci basamak bakımı ve epidemiyoloji için bazı araştırmaların yapılmasında büyük oranda kullanılmıştır. Dijital bir devrimle karşı karşıya kaldığımız 21. yüzyılda bankalar, borsa, havayolları, müzik, fotoğraf, video endüstrileri dijital hale gelmiş, sağlık bilimlerinin de dijital hale gelmesi için yoğun bir talep olmuştur. Dolayısıyla sağlık bilgi sistemlerinin dijitalleşmesinin ve ihtiyaçların karşılanması planlanması gerekmektedir. Bu nedenle ICD-11'in, ICD-9 ve ICD-10'un işlevlerini dijital olarak da yapması amaçlanmaktadır (3). ICD-10 ve ICD-11 arasındaki farkları inceleyen üstün, ICD-10'un ICD-11 kadar güncel olmadığını ve uluslararası standartların gerisinde kalınması durumunda ülkeler arasında sağlık verileri açısından birlikte çalışabilirlik sorunlarının ortaya çıkabileceğini ifade etmiştir. ICD-11'den güncellenmiş bir web platformu ile hekimler ve kodlayıcıların kod setini öğrenmesini kolaylaştırması ve klinik dokümantasyon için ihtiyaç duydukları kodları bulabilmeleri beklenmektedir. Hekimler, referans kitapları kodlayan kelimelere değil, tanıdıkları dille ve teşhis edici düşünce kullanarak kodları bulma süreci boyunca yönlendirilmelerine yardımcı olan araçlara ihtiyaç duymaktadır. Hekimler kod yazarlığı için eğitilmemekte ve bunun için hazırlanmamaktadırlar ancak onlara yaptıklarını kodlamalarına yardımcı olacak araçlar verilebilir. ICD-11 bu araçlardan biri olarak değerlendirilmektedir (19).

Bu çalışma ile, ICD-11'in Dolaşım sistemi hastalıkları kategorisinin kardiyoloji ve kalp damar cerrahisi hekimleri tarafından incelenerek görüş bildirilmesi gerektiği ön görülmüş ancak yoğun iş yükleri ve siteye erişimin içerdiği zorluklar nedeniyle kardiyoloji ve kalp damar cerrahisi hekimleri için bir başlangıç olması amaçlanmıştır.

ICD-10'dan ICD-11'e Geçiş Sürecinde Dolaşım Sistemi Hastalıklarının Değerlendirilmesi

ICD-10 sınıflama yapısında beş düzey bulunmaktadır. Her düzey kodlama, bir önceki düzeyin detaylandırılmış halidir. Birinci düzey 21 ana bölümden oluşmakta ve ağırlıklı olarak anatomik bölge, hastalık etkeni gibi parametrelere göre bölümlere ayrılmaktadır. İkinci düzeyde ise, her bölümdeki belli hastalıkların bir araya getirilmesi ile oluşturulan bloklar bulunmaktadır. Dolaşım sistemi hastalıkları kategorisinde 10 hastalık bloğu bulunmaktadır. Üçüncü düzeyde, DSÖ'nün morbidite ve mortalite veri tabanının oluşturulması ve uluslararası genel karşılaştırmaların yapılabilmesi için temel seviyeyi içeren, hastalıkların tek tek ele alındığı üç basamaklı kodlar yer almakta ve bu üç basamaklı kodlama ICD-10'un temel yapısını oluşturmaktadır. Dördüncü düzeyde, hastalıkların daha detaylı tanımlandığı dört basamaklı hastalık kodları yer almaktadır. Özellikle tıbbi araştırmalar için en az bu seviyede kodlama yapılması önerilmektedir. Beşinci düzeydeki kodlar ise yeni bir hastalık veya durumu belirtmemekte, sadece olgunun meydana geldiği yeri belirtmek için bazı hastalıklarda kullanılmaktadır.

ICD-11, interaktif bir çalışma platformu olan ve sürekli güncellenen Beta Draft sisteminde geliştirilmektedir. ICD-11 Ekim 2018 tarihi itibarıyla anılan platform vasıtası ile değerlendirilmiş ve ICD-10'da 21 olan hastalık kategori sayısının ICD-11'de 26'ya yükseldiği tespit edilmiştir. ICD-10'da bulunan "kan ve kan yapıcı organların hastalıkları ve immün mekanizmayla ilgili belirli bozukluklar" başlığının ICD-11'de "kan veya kan yapan organların hastalıkları" ve "immün sisteminin hastalıkları" başlıklarına ayrıldığı; ICD-10'da yer alan "zihinsel ve davranışsal bozukluklar" başlığının ICD-11'de "zihinsel, davranışsal veya nörogelişimsel bozukluklar", "uyku-uyanma bozuklukları" ve "cinsel sağlık ile ilgili koşullar" başlıkları altında detaylandırıldığı tespit edilmiştir. Ayrıca ulusal veya uluslararası boyutta etiyojisi bilinmeyen hastalıkların ortaya çıkması durumunda bu yeni hastalıkların kodlanması için kullanılacak olan "özel amaçlı kodlar" oluşturulmuştur. "Geleneksel tıp ile ilgili kodlar", "işlevselliğin (bilişsel, öz bakım, günlük aktivitelerdeki performans gibi) değerlendirilmesi için tamamlayıcı bölüm" ve hastalığın şiddeti, hastanın bilinç durumu, enfeksiyon nedeni gibi tanıyı detaylandırarak kodlardan oluşan "uzatma kodları" başlıklarının da eklendiği görülmüştür.

Dolaşım sistemi hastalıkları ana başlığında yapılan karşılaştırmada ise ICD-10'da 10 ana başlık varken ICD-11'de bunun 24 ana başlığa ulaştığı tespit edilmiştir. ICD-11'de bazı başlıkların parçalanarak detaylandırıldığı, birtakım yeni başlıkların eklendiği ve bu arada bazı başlıkların da kaldırıldığı tespit edilmiştir.

ICD-10 dolaşım sistemi hastalıkları kategorisinde yer alan "venlerin, lenf damarlarının ve lenf nodlarının hastalıkları, başka yerde sınıflandırılmamış" başlığının ICD-11'de "venöz hastalıklar" ve "lenfatik damar veya lenf nodu bozuklukları" başlıklarında detaylandırıldığı, ICD-10'da bulunan "dolaşım sisteminin diğer ve tanımlanmamış bozuklukları" başlığının ICD-11'de "dolaşım sisteminin diğer tanımlanmış hastalıkları" ve "dolaşım sisteminin hastalıkları, tanımlanmamış" başlıklarına ayrıldığı görülmüştür. ICD-10'daki "akut romatizmal ateş", "kronik romatizmal kalp hastalıkları" ve "kalp hastalığının diğer formları" başlıklarının ICD-11'de kaldırıldığı; buna karşın "hipotansiyon", "koroner arter hastalığı", "perikardit", "akut veya subakut endokardit", "kalp kapak hastalığı", "başka yerde sınıflandırılmamış kronik romatizmal kalp rahatsızlıkları", "miyokart veya kardiyak boşlukların hastalıkları", "kardiyak aritmi", "kalp yetmezliği", "girişim sonrası dolaşım sistemi bozuklukları", "dolaşım sisteminin neoplazmları", "dolaşım sisteminin gelişimsel anomalileri", "dolaşım sisteminin enfeksiyonları", "dolaşım sisteminin belirtileri, bulguları veya klinik bulguları" ve "derinin fonksiyonel vasküler bozuklukları" başlıklarının ICD-11 dolaşım sistemi hastalıkları kategorisine yeni eklendiği tespit edilmiştir. Bu durum bile ICD-11'in çok daha detaylı bir kodlama yapısına sahip olduğunun bir göstergesidir.

ICD-11'de hiyerarşik ya da hızlı ve gelişmiş arama seçenekleri kullanılarak iki farklı yaklaşım ile kodlama yapılabilmektedir. Hızlı ve gelişmiş arama seçeneği başlıkları, içerikleri, eş anlamlıları, daha dar terimleri, açıklamaları, ek bilgileri, hariç tutulanları, dizin terimlerini tarayarak aranan kategoriye hızlı erişim sağlamakta ve en iyi eşleşmeye göre sıralanmış dinamik bir liste oluşturmaktadır. Hiyerarşi kullanarak tarama yapılırken ise; ekranın sol tarafında sınıflandırma hiyerarşisi görülmekte, herhangi bir tanı seçildiğinde ekranın sağ tarafında ilgili tanının ayrıntıları ve seçilen tanıya daha fazla detay eklemeyi sağlayan "post-koordinasyon sistemi" görülmektedir. Post-koordinasyon sistemi ile farklı tanıları farklı bilgi türleri eklenebilmektedir ki bu özellik ICD-11'in en önemli üstünlüklerinden biridir. Bu sistem ile ICD-11 tarayıcısında bir tanı seçildiğinde sadece o tanı için geçerli olan olası detay eksenini karşımıza çıkarmaktadır. Bu eksenler tanının istendiğinde ya da gerektiğinde detaylandırılmasını sağlayan tutulum, histopatoloji, spesifik anatomi, hastalığın ortaya çıkardığı bulgular, bu bulguların şiddeti, hastalığın hangi klinik tablo ile birlikte olduğu, hastalıkta etkili olan bulaşıcı ajanlar, kimyasal ajanlar, ilaç reaksiyonu gibi bilgilerin kodlanmasına olanak vermektedir. "Post-koordinasyon sistemi" inde çıkan ek kodlama seçenekleri her ICD kodu için farklıdır ve kodlanan hastalığı detaylandırmak için özeldir. Ancak ICD-11'in bu kısmı geliştirmeye açıktır ve bazı eksikliklerinin bulunduğu tarafımızdan tespit edilmiştir.

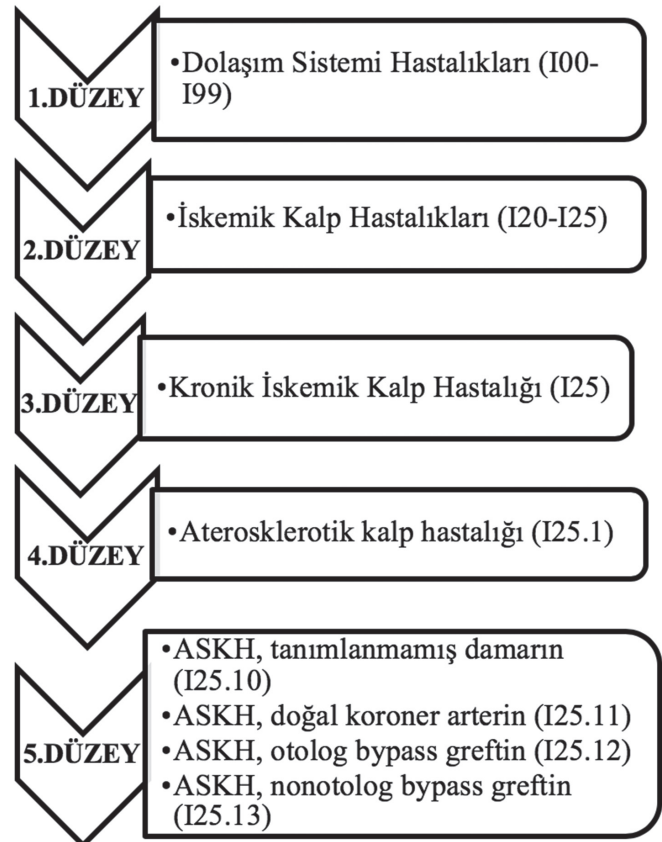
ICD-11'in kodlama yapısı örnek bir olgu seçilerek koroner arter hastalıkları açısından incelendiğinde; Koroner Arter hastalıkları başlığı altında yer alan BA80.0 (doğal koroner arterin koroner aterosklerozu) tanısı seçilerek kodlanmaya başlandığında; spesifik anatomi ekseninde XA7N07 (sol inen koroner arter), hastalığın ortaya çıkardığı bulgular ekseninde BD11.1 (orta derecede azalmış ejeksiyon fraksiyonu olan sol ventrikül yetmezliği), bulgunun şiddeti ekseninde XS00 (seviye 3: NYHA class III.) ve hangi klinik tablo ile birlikte olduğu ekseninde BA41.0 (akut ST yükselmeli miyokart infarktüsü) kodları ile hastalık detaylandırılarak "Code: BA80.0&XA7N07/BD11.1&XS00/BA41.0" kod dizisine ulaşılabilir (Şekil 1-5). ICD-10'da sadece I25.11 olarak kodlanan "aterosklerotik kalp hastalığı, doğal koroner arterin" tanısının ICD-11'de bu şekilde detaylı olarak kodlanabileceği görülmüştür.

Aynı örnek olgu iskemik kalp hastalıkları başlığı altında yer alan Akut iskemik kalp hastalıklarından BA41.0 (akut ST yükselmeli miyokart enfarktüsü) tanısı seçilerek kodlanmaya başlandığında; sadece spesifik anatomi eksenine post-koordine edilebildiği dikkati çekmiştir. Aynı olgu için bu başlangıç noktası ile ancak "Code: BA41.0&XA7N07" kod dizisine ulaşılabilir. Hastalığın ortaya çıkardığı bulgular ve bulgunun şiddetinin kodlanması için alternatif sunulmamaktadır. Aynı olgunun iki farklı başlangıçla kodlanmaya çalışıldığı ancak post-koordinasyon sistemi detay eksenine aynı kodlama dizisine

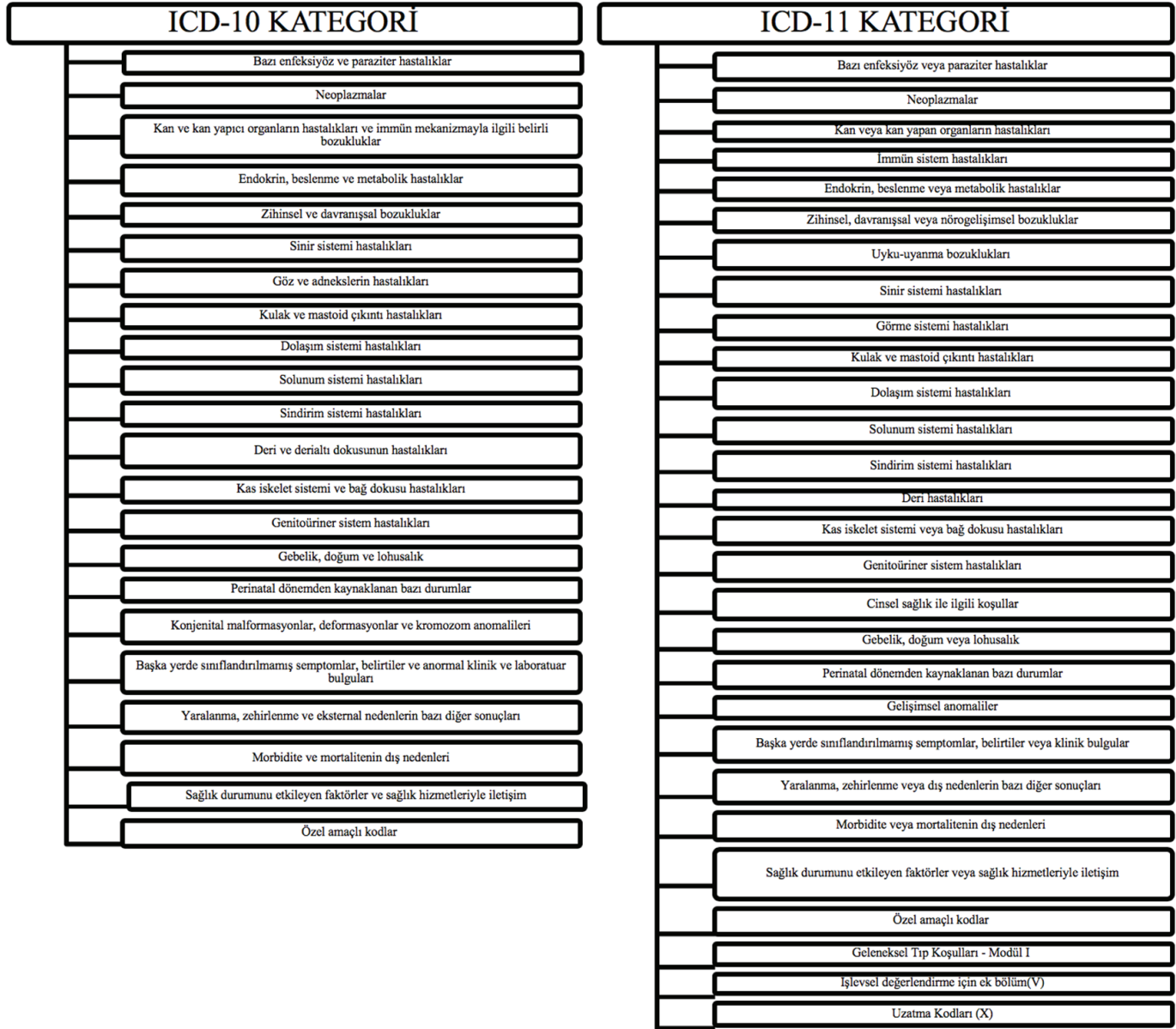
ulaşılamadığı bu durum tarafımızdan ICD-11'in geliştirilmesi gerektiğinin göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Koroner arter hastalıkları başlığı altında yer alan BA80.1 (otolog bypass greftin koroner aterosklerozu) tanısı seçildiğinde spesifik anatomi ekseninde "doğal koroner arterin koroner aterosklerozu" tanısında bulunan seçenekler yani koroner arter anatomisi seçenek olarak sunulmaktadır. Oysa ki BA80.1 tanı koduyla kastedilen otolog bypass greftin koroner aterosklerozu olduğundan spesifik anatomi ekseninde sunulan seçeneklerin, hangi damara bypass yapıldığını, hangi otolog greftin kullanıldığı ve aterosklerozun nerede geliştiğini belirtecek şekilde detaylandırılmasının çok daha faydalı olacağı tarafımızdan tespit edilmiştir.

Kalp kapak hastalıkları açısından incelendiğinde; ICD-10'da kronik romatizmal kalp hastalıkları ve kalp hastalığının diğer formları başlıkları altında dağınık olan kod yapısının ICD-11'de kalp kapak hastalığı başlığı ile ayrı bir bölümde incelendiği tespit edilmiştir. ICD-10'da kalp kapak hastalıkları, kodlanırken öncelikle etiyojolojiye (romatizmal/romatizmal olmayan) yönelik bir arama yapıldıktan sonra kapak türü ve hastalık fizyolojisine dayanan bir kodlama gerçekleştirilmekte idi. Bu sistematik ICD-11'de belirgin bir değişikliğe uğramıştır. ICD-11'de kapak türüne,



Şekil 1: ICD-10'da aterosklerotik kalp hastalığının örnek kodlaması
ASKH: Aterosklerotik kalp hastalıkları

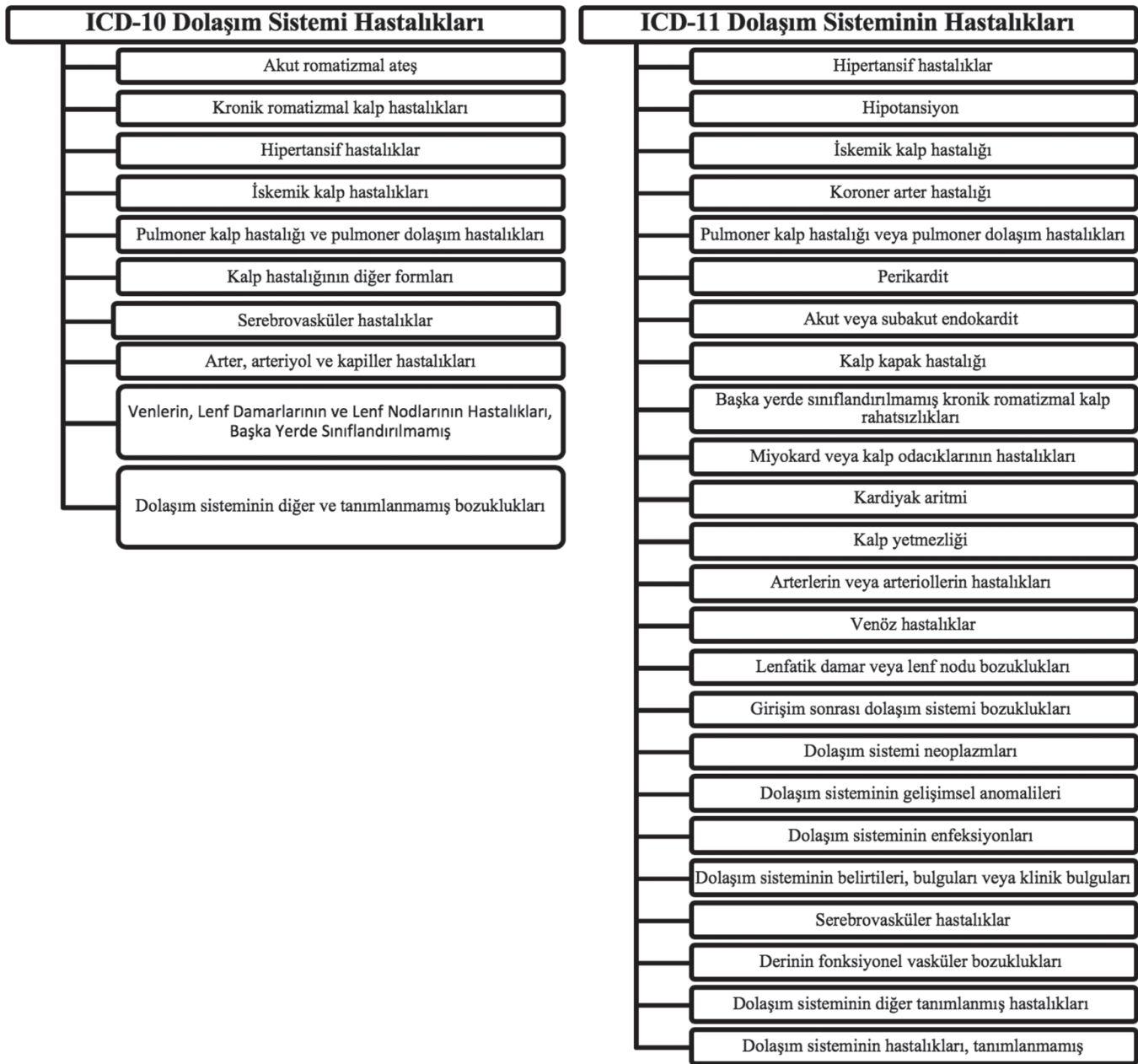


Şekil 2: ICD-10 ve ICD-11 kategorilerinin karşılaştırılması

daha sonra hastalık fizyolojisine ardından etiyojolojiye götüren bir hiyerarşik sınıflama ile kodlama mevcut klinik pratiğe daha uyumlu olacak bir şekilde yapılandırılmıştır. Bu bakımdan kalp kapak hastalıklarının ICD-11'de çok daha detaylı ve nispeten daha kolay bir kodlama olanağı sağlayacağı aşikardır. ICD-10'da kalp kapak hastalığının öncelikle romatizmal olup olmadığına karar vermek gerekirken ICD-11'de öncelikle hangi kapağın tutulduğuna, bu tutulumun nasıl bir patolojiyle sonuçlandığına (yetmezlik, darlık, prolapsus, yetmezlikle birlikte darlık gibi) karar vermek gerekmektedir. ICD-10'da cerrahi veya invazif işlemler sonrası gerçekleşen kapak yetmezlikleri ve darlıkları, bir işlem sonrası olduğu belirlenmeksizin sadece patolojileri ile kodlanmaktaydı ve bu patolojinin invazif bir işlem

sonrası olduğunu belirteceğimiz bir ek kodlama olanağımız bulunmamaktaydı. ICD-11'de ise işlem sonrası oluşan kapak patolojileri çok detaylı bir şekilde kodlanabilmektedir. Gelişen tıp teknolojisi ile ortaya çıkan yeni durumlar ICD-11'e eklenerek kodlanabilir bir yapıya kavuşturulmuştur. Bu durumun ICD-11'in ICD-10'a göre üstünlüklerinden biri olduğunu ifade etmek mümkündür. Örneğin, ICD-10'da mitral kapak prolapsusu sadece non-romatizmal mitral kapak bozukluklarında I34.1 şeklinde kodlanabilirken ICD-11'de mitral kapak prolapsusu, mitral kapak hastalığı altında ayrı bir başlık ve detaylandırılmış alt başlıklar halinde karşımıza çıkmaktadır (Tablo 1).

Homogreft ve otogreft kullanımının yaygınlaşması ile aort kapak hastalıkları açısından ICD-11'de kodlama daha



Şekil 3: ICD-10 ve ICD-11 dolaşım sistemi hastalıkları başlıklarının karşılaştırılması

detaylandırılmıştır. ICD-10'da romatizmal aortik kapak hastalıklarında aort stenozu ve yetmezliği varken; yetmezlikle birlikte darlık kodlamak için bir kod bulunmamaktaydı. Bu eksikliğin ICD-11'de yetmezlikle aort kapak stenozu başlığı altında hem romatizmal hem non-romatizmal patolojiler için giderildiği görülmüştür. Ayrıca aort kapak patolojilerine pulmoner kökenli neoartik kapak darlık ve yetersizliği tanı kodları eklenmiştir.

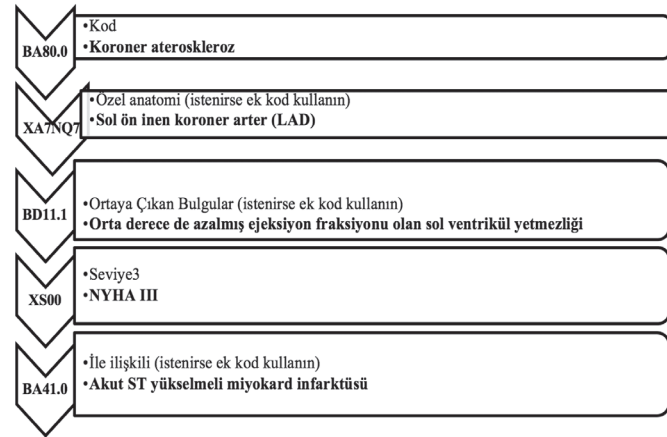
Son yirmi yılda tıbbi gelişmelere yeni kavramların da eklenmesiyle ICD-11 dolaşım sistemi hastalıkları bölümünde yeni yapılanma, yeni gruplamalar oluşturulmuş ve tıbbi terminoloji güncellenmiştir (Tablo 2).

Sonuç

Diğer yönetim süreçlerinde olduğu gibi sağlıkta da önceliklerin, hedeflerin ve eylemlerin planlanması için en önemli unsur bilgidir. Bilgiye ulaşmak için verilerin sınıflama ve kodlama ile standardize edilmesi gerekmektedir. Bu veriler araştırmalarda, planlamalarda, maliyet hesaplamalarında, ödeme sistemlerinde ve hastane idari faaliyetlerinde kullanılırken artık günümüzde yapay zekada makine öğrenmesi için de kullanılabilir. Yapay zekada makine öğrenmesi, doğal dil işleme gibi yöntemlerin kullanılabilmesi için bu verinin belli

bir alt yapıya ve standarda sahip olması gerekmektedir. Sağlık datasının yapay zeka çalışmalarında kullanılacak yöntemlere uygun hale gelmesinin başlangıcı hastaların teşhislerinin doğru ve güncel olarak kodlanması ile sağlanacaktır. Bunun içinde sağlık sektörünün yanında yazılımcıların da anlayabileceği bir algoritma ile yazılmış ICD-11'in hekimler tarafından da öğrenilerek kullanılmasının faydası olacaktır.

ICD-10'un 20 yıl önce yayımlanmasından bu yana, kardiyovasküler hastalıklarda ve tedavilerinde klinik uygulamada büyük ölçekli değişiklikler olmuştur. Dolaşım sistemi hastalıkları



Şekil 4: Aterosklerotik kalp hastalığı, doğal koroner arterin tanısının ICD-11'de kodlanması

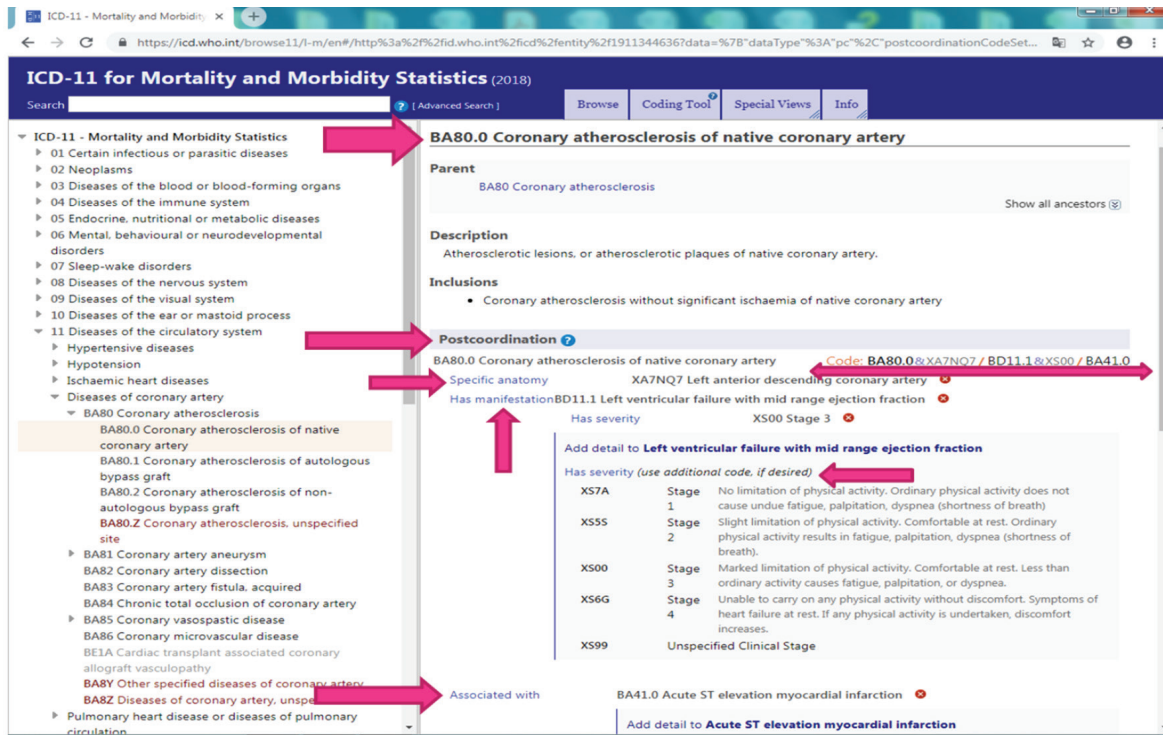
NYHA: New York Kalp Cemiyeti

bölümündeki ICD-11 için yapılan değişiklikler, bu değişiklikleri ve hastalık profilindeki farklılaşmayı ve prosedürleri takiben sağkalımı artırdığını yansıtmaktadır. Yeni sınıflandırma hiyerarşileri ve güncellenmiş terminoloji ile ICD-11 içindeki hastalık tanılarının sayısında önemli bir artış olduğu görülmüştür. ICD-10 kullanan kodlayıcılar ve hekimler açısından ICD-11'e adaptasyon sürecinde birtakım sıkıntılar çıkması beklenebilir bir durumdur. Hekimlerin bilgilendirilmesi ve kodlayıcıların kodlama eğitimlerinin güncellenmesi gerekecektir. ICD revizyonlarının kullanıcılar tarafından kabullenilebilmesi ve sisteme adapte olmaları bazı zorlukları içermektedir. Amerika Birleşik Devletleri uzun yıllar ICD-9'u kullanmış ICD-10'a ise Ekim 2015 tarihinde (20) yani ICD-10'un kullanılmaya başlamasından 21 yıl sonra büyük çabalarla geçebilmiştir. Bu dönem ABD için sıkıntılı bir dönem olmuş ve bazı yazılımsal desteklere ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (21). ICD-11'in Türkiye'de anlamlı ve anlaşılır kullanımı için Türkçeye çevrilmesinde Türk hekimlerinin yoğun katkısına ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu makale, Türkiye'de ICD-11'e geçiş sürecinde yaşanabilecek sorunların önüne geçmek, kardiyoloji ve kalp damar cerrahisi uzmanlarına bir başlangıç bilgisi verebilmek amacıyla yazılmış ve örnek çalışmada geliştirilmesi gereken alanlar olarak değerlendirilen konularla ilgili olarak "icd@who.int" adresine e-mail gönderilerek sürece katkı sağlanmıştır (Tablo 3).

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.A., T.D., Ö.Ş., Dizayn: A.A., T.D., Ö.Ş., Veri Toplama veya İşleme: A.A., T.D., Ö.Ş., Analiz veya Yorumlama: A.A., T.D., Ö.Ş., Literatür Arama: A.A., T.D., Ö.Ş., Yazan: A.A., T.D., Ö.Ş.



Şekil 5: Kaynak: <https://icd.who.int>

Tablo 1: ICD-11'de mitral kapak hastalığı tanıları

Mitral kapak hastalığı	
●BB60 mitral kapak darlığı	
●●BB60.0 romatizmal mitral kapak darlığı	
●●BB60.1 romatizmal olmayan mitral kapak darlığı	
●●BE12.0 girişim sonrası mitral kapak darlığı	
●●BB60.Z mitral kapak darlığı, tanımlanmamış	
●BB61 mitral kapak yetmezliği	
●●BB61.0 romatizmal mitral kapak yetmezliği	
●●BE02.1 işlem sonrası mitral kapak yetmezliği	
●●BB61.Y diğer tanımlanmış mitral kapak yetmezliği	
●●BB61.Z mitral kapak yetmezliği, tanımlanmamış	
●BB62 mitral kapak prolapsusu	
●●BB62.0 romatizmal mitral kapak prolapsusu	
●●BB62.1 dejeneratif mitral kapak prolapsusu	
●●BB62.Y diğer tanımlanmış romatizmal olmayan mitral kapak prolapsusu	
●●BB62.Z mitral kapak prolapsusu, tanımlanmamış	
●BB63 yetmezliği olan mitral kapak darlığı	
●●BB63.0 yetmezliği olan romatizmal mitral darlık	
●●BB63.1 yetmezliği olan romatizmal dışı mitral darlık	
●●BB63.Z yetmezliği olan mitral darlık, tanımlanmamış	
●BB64 mitral kapak apsesi	
●BB65 mitral kapak rüptürü	
●NB31.40 mitral kapak hasarı (bu kod, yaralanma, zehirlenme veya dış nedenlerin başka sonuçları kategorisinde de bulunmaktadır.)	
●BB6Y diğer tanımlanmış mitral kapak hastalığı	
●BB6Z mitral kapak hastalığı, tanımlanmamış	

Tablo 2: ICD-11'de aort kapak hastalığı tanıları

Aort kapak hastalığı	
●BB70 aort kapak darlığı	
●●BB70.0 romatizmal aort kapak darlığı	
●●BB70.1 romatizmal olmayan aort kapak darlığı	
●●●BE14.0 pulmoner kökenli neortik kapak darlığı (bu kod, girişim sonrası dolaşım sistemi hastalıkları başlığı altında da bulunmaktadır.)	
●●BE12.2 girişim sonrası aort kapak darlığı (bu kod, girişim sonrası dolaşım sistemi hastalıkları başlığı altında da bulunmaktadır.)	
●●BB70.Z aort kapak darlığı, tanımlanmamış	
●BB71 aort kapak yetmezliği	
●●BB71.0 romatizmal aort kapak yetmezliği	
●●BE12.3 girişim sonrası aort kapak yetmezliği (bu kod, girişim sonrası dolaşım sistemi hastalıkları başlığı altında da bulunmaktadır.)	
●●BE14.1 pulmoner kökenli neoartik kapak yetmezliği	
●●BB71.Y diğer tanımlanmış romatizma dışı aort kapak yetmezliği	
●●BB71.Z aort kapak yetmezliği, tanımlanmamış	
●BB72 Yetmezliği olan aort kapak darlığı	
●●BB72.0 yetmezliği olan romatizmal aort darlığı	
●●BB72.1 yetmezliği olan romatizmal dışı aort darlığı	
●●BB72.Z yetmezliği olan aort darlığı, tanımlanmamış	
●BB73 aort kapak apsesi	
●BB74 aort kapak prolapsusu	
●BB7Y diğer tanımlanmış aort kapak hastalığı	
●BB7Z aort kapak hastalığı, tanımlanmamış	

Tablo 3: ICD-10 blok yapısının ICD-11 eşdeğeri ile yapılan karşılaştırması

ICD-10 blok başlığı	ICD-11 eşdeğer yapı
I00-I02 akut romatizmal ateş	Bu başlık, ICD-11'de "bulaşıcı hastalıklar" bölümüne taşınmıştır.
I05-I09 kronik romatizmal kalp hastalıkları	Kalp kapak hastalıklarının kalp kapak tipine ve sonra etiolojije göre sınıflandırılması için hiyerarşide değişiklik yapılmıştır.
I10-I15 hipertansif hastalıklar	Bazı kategorilerin genişlemesi ile nispeten aynı kalmakla birlikte esansiyel hipertansiyon başlığı, diyastolik/sistolik hipertansiyon için alt kategorileri içerecek şekilde geliştirilmiştir.
I20-I25 iskemik kalp hastalıkları	AMI'nın terminolojisi sadece STEMI/NSTEMI'yi yansıtacak şekilde değiştirilmiştir. Eski AMI için zaman dilimi dahil edilmiş, AMI ve komplikasyon tanıları genişletilmiştir. "Koronar arter hastalıkları" için yeni bir başlık oluşturulmuş ve detaylandırılmıştır.
I26-I28 pulmoner kalp hastalığı ve pulmoner dolaşım hastalıkları	Bazı kategoriler; özellikle pulmoner hipertansiyon, yeni kavramları içerecek şekilde genişletilmiştir.
I30-I52 kalp hastalığının diğer formları	Bu blok kategori başlığı artık ICD-11'de mevcut değildir ve içerisindeki kavramlar farklı tanımlara haline getirilmiş, yeni terminoloji ve hastalık süreçlerini içerecek şekilde genişletilmiştir.
I60-I69 serebrovasküler hastalıklar	Bu başlık, sinir sistemi hastalıkları kategorisinde yeniden sınıflandırılmıştır.
I70-I79 arter, arteriyol ve kapiller hastalıklar	Kapiller damar hastalıkları, "deri hastalıkları" bölümüne taşınmıştır.
I80-I89 venlerin, lenf damarlarının ve lenf nodlarının hastalıkları, başka yerde sınıflandırılmamış	Bu bölüm, ICD-11'de "venöz hastalıklar" ve "lenfatik damar veya lenf nodu bozuklukları" şeklinde iki ana bloğa ayrılmıştır. Özofagus varisleri (I85) ve hemoroidler (I84), sindirim sistemi hastalıkları kategorisinde özofagusun damar hastalıkları ve anüs ve anal kanalın damar hastalıkları başlığı altında yeniden sınıflandırılmıştır.
I95-I99 dolaşım sisteminin diğer ve tanımlanmamış bozuklukları	Konjenital anomalilerin tedavisi sonrası gelişebilen işleme bağlı durumlar için yeni tanı kodları oluşturulmuş ve belirgin şekilde genişletilmiştir.

ICD: Uluslararası hastalık sınıflaması, AMI: Akut miyokart enfarktüsü

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Aral A. Sağlıkta Yeni Dönem DRG (TİG). Ankara: Bizim Akademi Yayınları; 2014. s. 27-42.
2. Teşhisle İlişkili Gruplar Klinik Kodlama ve Ödemede Temel Mantık <https://www.tig.saglik.gov.tr/index.php?pid=28> Erişim Tarihi: Ocak 18, 2018.
3. Interview with Dr. Bedirhan. February 19, 2013. https://www.ticsalut.cat/flashticsalut/html/en/interviews_en/doc36395.html Erişim Tarihi: Ocak 18, 2018.
4. Family of International Classifications. <https://www.who.int/classifications/icd/en/> Erişim Tarihi: Ocak 03, 2018.
5. Global Health Observatory (GHO) Data. <https://www.who.int/gho/en/> Erişim Tarihi: Ocak 03, 2018.
6. Uluslararası Hastalık Sınıflandırması, İzmir Onkoloji Hastanesi ve Ekopatoloji Derneği Yayınları, 2013. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-anasayfaDosya/Kitaplar/turkce/UHS-0-2.pdf>. Erişim Tarihi: Aralık 12, 2017.
7. Classification of Diseases (ICD). <https://www.who.int/classifications/icd/en/> Erişim Tarihi: Aralık 12, 2017.
8. ICD-10. <https://www.cms.gov/medicare/coding/ICD10> Erişim Tarihi: Ocak 08, 2018.
9. ICD-11 Update June 2016. https://www.who.int/classifications/2016_06_20_ICD11JuneNewsletter.pdf Erişim Tarihi: Ocak 18, 2018.
10. What is ICD-11? <https://searchhealthit.techtarget.com/definition/ICD-11> Erişim Tarihi: Şubat 18, 2018.
11. External review of ICD11 Revision. <https://www.who.int/classifications/icd/externalreview/en/> Erişim Tarihi: Ocak 10, 2018.
12. Revision Steering Group. <https://www.who.int/classifications/icd/RSG/en/> Erişim Tarihi: Şubat 22, 2018.
13. ICD-11 Beta Draft. <https://icd.who.int/dev11/f/en#/> Erişim Tarihi: Ekim 17, 2018.
14. SNOMED CT. <https://www.nlm.nih.gov/healthit/snomedct/> Erişim Tarihi: Mart 18, 2018.
15. SNOMED International. <https://www.snomed.org> Erişim Tarihi: Ocak 18, 2018.
16. Snomed CT/ICD-11 Chapter- September 2014. <https://www.nlm.nih.gov/news/IHTSDO> Erişim Tarihi: Ocak 16, 2018.
17. Published the IHTSDO Newsletter of October 2014. <https://ticsalutsocial.cat/estandards/terminologia/en-noticies/22/> Erişim Tarihi: Ocak 18, 2018.
18. Revision of International Classification Diseases by 2018.
19. <https://abclive.in/international-classification-diseases> Erişim Tarihi: Ocak 17, 2018.
20. ICD-10? The future is ICD-11.Keynotes focus on transitions, quality. <https://searchhealthit.techtarget.com/news/2240100090/ICD-10-The-future-is-ICD-11-Keynotes-focus-on-transitions-quality> Erişim Tarihi: Ocak 19, 2018.
21. ICD-10 Overview. <https://www.ama-assn.org/practice-management/reporting-continued-issues-icd-10-claims> Erişim Tarihi: Mart 20, 2018.

Cerrahide Kohort Çalışmalarının Raporlanması İçin Bir Kılavuz; STROCSS Kriterlerinin Türkçe Uyarlaması

A Guide to Reporting of Cohort Studies in Surgery; Turkish Adaptation of STROCSS Criteria

Emre Demir¹, Yasemin Yavuz², Can Ateş³, Mustafa Agah Tekindal⁴, İbrahim Tayfun Şahiner⁵, Gül Doğan⁶, Güvenç Doğan⁷, Ümran Muslu⁸, Murathan Erkent⁵

¹Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Van, Türkiye

⁴Selçuk Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

⁵Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

⁶Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

⁷Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

⁸Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada, cerrahi alanında kohort çalışmalarının raporlama kalitesini iyileştirmek ve bir standart oluşturmak amacıyla uzmanlardan oluşan bir grup tarafından 2017 yılında yayınlanan 17 maddelik (37 alt madde) STROCSS (Cerrahide Kohort Çalışmalarının Raporlanmasının Güçlendirilmesi) kriterlerinin Türkçeye uyarlanması yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: STROCSS kriterleri, üç yazar (E.D., C.A., M.A.T.) tarafından birbirlerinden ayrı olarak Türkçeye çevrilmiş ve Y.Y.'nin liderliğinde son taslak olarak belirlenmiştir. Türkçeye uyarlanmış kontrol listesi kullanılarak 2010-2018 yılları arasında TR dizinde yayınlanan 10 cerrahi kohort araştırmasının raporlanma kalitesi beş farklı cerrahi branştaki akademisyen hekim (İ.Ş.T., G.D., Ü.M., G.D., M.E.) tarafından değerlendirilmiştir. İstatistiksel değerlendirmelerde sınıf içi korelasyon katsayısı ve Bland-Altman grafikleri kullanılmıştır.

Bulgular: Cerrahi branşlardaki ikili değerlendirmeler arasında anlamlı uyum olduğu görülmüştür ($p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,007$; $p=0,001$). En yüksek uyum iki farklı Genel Cerrah arasında bulunmuştur; 0,963 (0,857-0,991). Tüm Akademisyen Hekimler arasında ise 0,947 (0,858-0,985) uyum düzeyi bulunmuştur ($p<0,001$). Bland-Altman grafiklerine göre genel olarak tüm gözlemciler arasında uyuma bulunmuştur.

Sonuç: Birçok uluslararası yayıncı tarafından cerrahi alanındaki makalelerin incelemeye alınması için zorunlu hale gelen bu kılavuzun çevirilmesi ile ülkemizdeki araştırmacılara çalışmalarının raporlanmasında kolaylık sağlayacağı ve ulusal yayınlarda bir standart oluşturulacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: STROCSS, Raporlama Kılavuzu, Kohort Çalışmaları, Cerrahi

Abstract

Objectives: In this study, it was aimed to adapt the 17-item (37 sub-items) STROCSS (Strengthening the Reporting of Cohort Studies in Surgery) criteria published in 2017 by a group of experts to improve the reporting quality of cohort studies in the surgical field and to establish a standard.

Materials and Methods: STROCSS criteria were translated to Turkish by three authors (E.D., C.A., M.A.T.) separately, and a consensus was reached for the final version with Y.Y.'s guidance. The quality of reporting of 10 surgical cohort studies published in the TR index between 2010 and 2018, using a Turkish-adapted checklist, was evaluated by an academic physician (İ.Ş.T., G.D., Ü.M., G.D., M.E.) in five different surgical specialties. For the statistical evaluations, intraclass correlation coefficient and Bland-Altman graphs were used.

Results: There was a significant correlation between pairwise evaluations in surgical specialties ($p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,007$; $p=0,001$). The highest agreement was found between two different general surgeons; 0.963 (0.857-0.991). Among all academic physicians, the level of agreement was

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Emre Demir,

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

Tel.: +90 505 200 65 02 E-posta: emredemir82@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3834-3864

Geliş Tarihi/Received: 03.08.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 31.10.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



0.947 (0.858-0.985) ($p<0.001$). According to the Bland-Altman graphs, there was a correlation between all observers.

Conclusion: The adaptation of this checklist, which has become mandatory for the review of articles in the field of surgery by many international publishers, is intended to facilitate the reporting of studies in our country and to establish a standard in national publications.

Key Words: STROCCS, Reporting Guideline, Cohort Studies, Surgery

Giriş

Sağlık hizmetlerinin geliştirilebilmesi ve klinik uygulamaların etkinliklerinin eksiksiz, açık, şeffaf ve tekrarlanabilir bir şekilde ortaya konulabilmesi için yapılan çalışmaların yeterli düzeyde raporlanması gerekmektedir (1,2). Son 20 yılda bilimsel makalelerin raporlanması ile ilgili oluşturulan kılavuzların geliştirilmesi, bilimsel yayıncılıkta büyük bir ilerleme kaydedilmesini sağlamıştır (1). Son çalışmalar raporlama yanlılığının azalmasında kılavuzların olumlu bir etkisi olduğunu göstermektedir (2). Araştırmaların raporlanmasına yönelik 400'ün üzerinde kılavuz önerilmiş olmasına rağmen cerrahi çalışmaların raporlanmasına özgü az sayıda kılavuz bulunmaktadır. Cerrahi uygulamaların ve belirli bir prosedüre göre yapılan girişimlerin önemli ek detaylar içermesi, bu alana spesifik kılavuz geliştirilmesi gereğini ortaya koymaktadır. Bu amaçla ilk olarak olgu raporları ve olgu serileri için alana özel kılavuzlar geliştirilmiştir (3,4). Bu kılavuzların diğer çalışma türleri için de geliştirilmesi oldukça önemlidir.

Kohort çalışmaları tıp ve cerrahi alan yazında önemli bir role sahiptir. Kohort çalışmalarında belirli bir etkene maruz kalma durumu ya da yapılan müdahaleye göre örneklenmiş iki veya daha fazla hasta grubunun karşılaştırması temel alınır (1). Böylece farklı tedavi yöntemlerinin etkinliği karşılaştırılabilir (2,5). Son yıllarda randomize kontrollü çalışmaların artmasına rağmen özellikle cerrahi alanda kohort çalışmalarına da sıklıkla rastlanmaktadır. Fakat yapılan çalışmalar özellikle plastik cerrahi alanında yapılan kohort çalışmalarının raporlanmasında büyük eksikler olduğunu göstermiştir (6).

STROCCS (Cerrahide Kohort Çalışmaların Raporlanmasının Güçlendirilmesi) grubu, cerrahide yapılan kohort çalışmalarının raporlanma kalitesini arttırmak amacıyla 2017 yılında Moher ve ark. (7) tarafından önerilen "kılavuz geliştirme rehberi" doğrultusunda STROCCS klavuzunu geliştirmiştir (1). Kılavuzun geliştirilme sürecinde Delphi yöntemi kullanılmış olup çalışmaya 25 ülkeden 74 hekim katılmıştır. Delphi yöntemi tüm katılımcıların taslak kılavuzda bulunan maddeleri incelemesi ve maddelere düzeltmeler önermesi veya önemli olabilecek yeni maddeler eklemesi şeklinde ilerleyen bir süreçtir (8). Katılımcılar arasında 10 cerrahi uzmanlık alanından katılımcının bulunmasının yanı sıra dermatoloji, patoloji, onkoloji, klinik farmakoloji, akut bakım cerrahisi alanından da deneyimli araştırmacı, hakem ve editörler yer almıştır. Taslak kılavuzda yer alan sorular için PROCESS, STROBE (Gözlemsel Çalışmaların Bildirimi Kılavuzu) ve CONSORT (Paralel Gruplu Randomize Çalışmaların Bildirimi

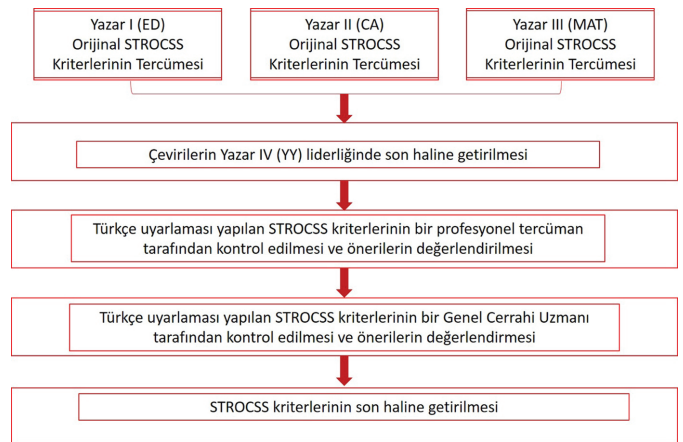
Kılavuzu) kılavuzlarından yararlanılmış ve bu kılavuz Google anket üzerinden tüm katılımcılara sunulmuştur (4,9,10). Her bir maddenin önem düzeyi katılımcılar tarafından GRADE (Önerilerin Derecelendirilmesi, Değerlendirilmesi, Geliştirilmesi ve Değerlendirilmesi) çalışma grubunun önerdiği dokuzlu Likert ölçeğine göre değerlendirilmiş ve konsensus ile STROCCS yönergesini oluşturan 17 madde belirlenmiştir (1,11).

Alan yazında CONSORT, STROBE, PRISMA (Sistemik Derleme ve Meta Analizler için Kılavuz), GRRAS (Güvenilirlik ve Uygunluk Çalışmaları Bildirimi Kılavuzu), STARD (Testlerin Tanısal Doğruluklarını İnceleyen Çalışmalar için Yazım Kılavuzu) gibi birçok Türkçeye uyarlanmış kılavuz bulunmaktadır (9,12-20).

Bu çalışmada, cerrahi alanında kohort çalışmalarının raporlama kalitesini iyileştirmek ve bir standart oluşturmak amacıyla 2017 yılında yayınlanan 17 maddelik STROCCS kriterlerinin Türkçe uyarlamasının yapılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

STROCCS kriterlerinin Türkçeye uyarlanması sürecinde öncelikle, orijinal STROCCS kriterleri üç yazar (E.D., C.A., M.A.T.) tarafından bağımsız olarak Türkçeye çevrilmiştir. Üç farklı çeviri metni Y.Y.'nin liderliğinde görüş birliğine varılarak son haline getirilmiştir. Dil eşdeğerliliğinin sağlanması amacıyla, Türkçe uyarlaması yapılan STROCCS kriterleri profesyonel bir tercüman ve bir genel cerrahi uzmanı tarafından incelenmiş ve gerekli düzenlemeler yapılarak son hali verilmiştir. Kılavuzun Türkçe uyarlama sürecinde izlenen yola ilişkin adımlar Şekil 1'de sunulmuştur.



Şekil 1: STROCCS kriterlerinin Türkçeye uyarlanması sürecini gösteren akış diyagramı

STROCCS: Cerrahide Kohort Çalışmaların Raporlanmasının Güçlendirilmesi

Kılavuz, başlık, özet, gereç ve yöntem, sonuçlar ve etik konulara ilişkin toplam 17 ana kriterden oluşmaktadır. Bazı kriterlerin birden fazla maddesi bulunduğundan kılavuzda toplam 37 kriter yer almaktadır.

Türkçeye çevrilen STROCSS kılavuzunun cerrahi branşlarda çalışan hekimler tarafından doğru şekilde anlaşılıp anlaşılmadığını saptamak amacıyla 2010-2018 yılları arasında Türk Tıp Dizininde Türkçe yayınlanan Genel Cerrahi, Çocuk Cerrahi ve Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi dergilerinden rastgele 10 kohort araştırma makalesi seçilmiş ve beş uzman tarafından değerlendirilmiştir. Cerrahi branşları temsil etmeleri bakımından değerlendirmeleri iki genel cerrah, bir plastik, rekonstrüktif ve estetik cerrah (PREC), bir çocuk cerrah (ÇÇ) ve bir anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanının yapması uygun görülmüştür. Sonuçlar makale başına toplam raporlanan kriter sayısı kullanılarak değerlendirilmiştir. Hekimler arasındaki uyum düzeyleri, iki genel cerrahın uyumu ve genel cerrah-1 (GC-1) ile diğer uzmanların uyumu karşılaştırılarak incelenmiştir.

İstatistiksel Analiz

Gözlemciler arası uyum, toplam raporlanan STROCSS kriteri sayıları kullanılarak sınıf içi korelasyon katsayısı (SKK) ve Bland-Altman yöntemi ile değerlendirilmiştir. Kılavuzda 17 madde (37 alt madde) bulunduğundan, toplam raporlanan kriter sayısı, her bir makale için 0 ile 37 arasında değişmektedir. Bland-Altman yönteminde, gözlemciler arası uyum, iki gözlemcinin makalelere verdiği toplam puanlar arasındaki farkların ortalaması (d) ve standart sapması (SS) kullanılarak "uyum sınırları ($\bar{X}-1,96\sigma-\bar{X}+1,96\sigma$)" ile değerlendirilmiştir. Bland-Altman grafiği için açık kaynak kodlu R Studio (Versiyon 3.4.4) paketi, grafik çizimleri için ise "ggplot 2 kütüphanesi" kullanılmıştır. Gözlemciler arası uyum için hesaplanan SKK ise, 0 ile 1 aralığında değişmekte olup 0,75'in üzerinde olanlar "kuvvetli uyum" olarak değerlendirilmiştir (20).

Çalışmamızda ayrıca istatistik analizler için SPSS (Versiyon 22.0, Lisans: Hitit Üniversitesi) paket programı kullanılmıştır.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu 2013 prensiplerine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışma retrospektif bir çalışma olduğundan etik kurul onayı gerekmemektedir. Çalışmada hasta verileri kullanılmadığından; bilgilendirilmiş hasta onam formu alınmamıştır.

Bulgular

STROCSS kriterlerinin Türkçe uyarlaması Tablo 1'de verilmiştir. On makalenin 37 kriter üzerinden değerlendirilmesi sonucunda GC1 ortalama 25 ± 5 (16-32), kriterin uygun şekilde raporlandığını belirtirken, GC2, 24 ± 5 (17-31), PREC, 22 ± 5 (14-29), ÇÇ 25 ± 5 (18-32) ve anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanı 22 ± 4 (15-28) kriterin uygun şekilde raporlandığını belirtmiştir.

Tablo 1: STROCSS kriterlerinin Türkçe uyarlaması

STROCSS Kılavuzu

No	Madde	Sayfa No
1	Başlık: Başlıkta "Kohort" ve ilgilenilen alana ilişkin kelimeler yer almalıdır (örn. Hastalık, maruziyet/müdahale veya sonuç değişkeni). Çalışmanın geriye-dönük mü ileriye-dönük mü olduğu belirtilir.	
2a	Özet-Giriş: Araştırma sorusuna ilişkin mevcut bilimsel durum ve bilimsel gereke nedir?	
2b	Özet-Yöntem: Çalışma tasarımı tanımlanır (kohort, geriye-dönük veya ileriye-dönük, tek veya çok merkezli vb.), her gruba ne yapıldığı, nasıl, ne zaman ve kim tarafından yapıldığı açıklanır.	
2c	Özet-Bulgular: Araştırma sonucunda ne bulundu? Ana sonuç değişkenleri için bulgular verilir.	
2d	Özet-Sonuç: Ne öğrendik ve bu ne anlama geliyor. Gelecekteki araştırmalar hangi alanlara yönelmeli.	
3	Kohort çalışması için mevcut bilimsel durum ve gereke açıklanır. Amaçlar, araştırma soruları ve hipotezler nelerdir?	
4a	Kayıt ve etik: Helsinki bildirgesine göre araştırma kayıt numarası belirlenir- "İnsan denekleri içeren her araştırma, ilk denek çalışmaya dahil edilmeden önce kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmelidir" (bu; ResearchRegistry.com, ClinicalTrials.gov veya ISRCTN'den elde edilebilir). Geriye dönük çalışmalar da yayına gönderilmeden önce kaydedilir.	
4b	Etik onay: Etik onay gerekip gerekmediği belirtilir. Eğer gerekliyse, kurumsal veya yerel etik kuruldan* alınan ilgili karar belirtilir. Etik onay gerekli değilse, nedeni açıklanır.	
4c	Protokol: Çalışma öncesi bir araştırma protokolü geliştirildi mi? Geliştirildiyse nereden erişilebilir? IJS Protocols, BMJ Open, gibi bir dergide yayınlandı mı? Yayınlandysa ilgili referans veriniz.	
5a	Çalışma tasarımı: Araştırmanın bir kohort çalışması olduğunu ve tasarımın ileriye-dönük mü geriye-dönük mü, tek-merkezli mi çok-merkezli mi olduğunu belirtiniz.	
5b	Yer: Hastaların çalışmaya alındığı yer ve kurum yapısı tanımlanır; üniversite, kamu ya da özel klinik mi? Araştırmanın yapıldığı yer, örnekleme alınma, maruz kalma, takip ve veri toplama dönemlerini gösteren tarihler belirtilir.	
5c	Kohort grupları: Çalışmadaki grup sayısı ve her bir grubun hangi müdahaleleri alacağı belirtilir.	
5d	Alt-grup-analizleri: Planlanan alt grup analizleri belirtilir/Alt grupları ve etkileşimleri incelemek için kullanılan tüm yöntemler tanımlanır.	
6a	Katılımcılar: Araştırmaya uygunluk (dahil etme/dışlama) kriterleri ve katılımcıların alındığı yer ve seçim yöntemleri belirtilir. İzlem süresi ve yöntemi belirtilir.	
6b	Çalışmaya dahil edilme: Hastaların veya katılımcıların her bir gruba nasıl ve hangi zaman dilimlerinde alındığı belirtilir.	
6c	Örneklem büyüklüğü hesaplaması: Çalışma popülasyonunu belirlemek için hata payı hesaplaması ya da ön bir analiz olup olmadığı ya da uygun çalışma örnekleminin nasıl belirlendiği belirtilir.	

Tablo 1'in devamı

7a	Müdahale öncesi değerlendirmeler: Örneğin; hasta optimizasyonu: cerrahi ya da diğer müdahaleler öncesinde alınan önlemler, örneğin; yanık olan hastalarda hipotermi/hipovolemi/hipotansiyon tedavisi, sepsis için yoğun bakım ünitesinde izlem, antikoagülasyon/diğer ilaçların düzenlenmesi vb.
7b	Uygulanan müdahale türleri: Sunulan tedavinin (farmakolojik, cerrahi, fizyoterapi, psikolojik, önleyici) ve eşzamanlı tedavilerin (antibiyotik, analjezi, antiemetik, ağızdan beslenme kısıtlaması, VTE profilaksi, vb.) neden seçildiği belirtilir. Tıbbi cihazların üreticileri ve modelleri özellikle belirtilir.
7c	Müdahale sırasındaki hususlar: Müdahalenin yönetilmesi (ne, nerede, ne zaman ve nasıl yapıldı, cerrahi için detaylar: anestezi, hasta pozisyonu, turnike ve diğer ilgili ekipman kullanımı, yapılan hazırlıklar, dikişler, cihazlar, cerrahi aşama (1 ya da 2 aşamalı, vb.) ve ameliyat süresi. Farmakolojik tedavilerin formülasyonu, dozu, etkisi, verilmiş yolu ve süresi verilmelidir. Yazarlar, müdahalelerini şekil, diyagram, fotoğraf, video ve diğer multi-medya türlerini kullanarak aktarmaları konusunda teşvik edilmelidir.
7d	İşlem(leri) uygulayanlar: Her bir grup için cerrahın tecrübesi (belirlenmiş ise, teknik için öğrenme eğrisi, uzmanlık alanı ve konu ile ilgili önceki eğitimi) belirtilir.
7e	Kalite kontrol: Cerrahların kendi içinde ve aralarındaki değişkenliği azaltmak için hangi önlemler alındı? Müdahalenin sunulmasında kaliteyi ve tutarlılığı sağlamak için hangi önlemler alındı? örneğin; bağımsız gözlemciler, lenf bezi sayımı, vb.
7f	Müdahale sonrası değerlendirmeler: Örneğin; ameliyat sonrası öneriler ve bakım yeri, önemli takip ölçütleri-tanıl ve diğer test sonuçları, ileri izlem gereksinimleri-örneğin; endovasküler anevrizma onarımının (EVAR) görüntüleme gözetimi ya da deri kanseri için bölgesel lenf bezlerinin klinik muayenesi/ultrasonu.
8	Sonuçlar: Hangi birincil ve ikincil (eğer varsa) sonuçlar değerlendirilecek ve bunlar nasıl tanımlanır? Tanımlar açık ve net olmalıdır. Varsa, kullanılan sonuç ölçümlerinin doğrulanması için referanslar verilmelidir.
9	İstatistiksel yöntemler: Müdahale grubu ile karşılaştırma grubu arasındaki sonuçları karşılaştırmak için kullanılan istatistiksel testleri, önceden var olan farklılıkları ve bilinen karıştırıcı değişkenlerin kontrol edilip edilmediğini açıkça belirtin.
10a	Çalışmaya dahil edilen katılımcılar (akış şeması ile): Her gruba dahil edilenlerin sayıları raporlanır ve çalışmaya dahil edilenler, edilmeyenleri, gruplar arası geçişleri ve sebepleri ile birlikte çalışmadan ayrılanları göstermek için bir akış şeması kullanınız.
10b	Grupların karşılaştırılması (tabloda verilmelidir): Her grubun demografik, klinik/prognostik (ek hastalıklar, tümör evreleri, sigara içme durumu vb.) ve ilgili sosyoekonomik özelliklerine ilişkin sonuçları ve bu sonuçlar arasındaki farkların istatistiksel olarak (uygun görülen p değerleri ve/veya güven aralıklarını kullanarak) anlamlı olup olmadığını bir tabloda veriniz.
10c	Değişiklikler: Çalışma süresi boyunca müdahalelerdeki değişiklikler (nasıl gelişti, değiştirildi veya düzeltildi, hangi öğrenmenin gerçekleştiği, vb.) gerekçesi ile ve uygunsa bir diyagramda verilmelidir. Cerrahi teknik/cihazın ne kadar yeni/güncel olduğundan (ne kadardır kullanıldığından?) bahsedilmeli ve yeni teknikler/cihazlar için öğrenme eğrisi hakkında bir yorum yapılmalıdır.

Tablo 1'in devamı

11a	Sonuçlar ve takip: Değerlendirilen zaman periyodu da belirtilerek klinisyen değerlendirmeleri ve hasta tarafından bildirilen sonuçlar (uygun ise) her grup için (ham sayılar ve yüzdeler ile etki büyüklüğü) belirtilmelidir. İlgili fotoğraflar/radyolojik görüntüler alınır (örneğin 12 aylık takip). Hangi karıştırıcı değişkenlerin düzeltildiği hangilerinin düzeltilmediği açıkça belirtilir.
11b	Müdahaleye uyum ve tolere edilebilirlik: Nasıl değerlendirildi? Takipteki kaybı (yüzde ve kesir olarak ifade ediniz) ya da gruplar arasındaki geçiş tanımlayınız ve bu konudaki açıklamaları yapınız.
11c	Komplikasyonlar ve ters ya da beklenmeyen etkiler: Clavien-Dindo sınıflandırmasına uygun olarak kategorize edilmeli ve ayrıntılı olarak açıklanmalıdır. Nasıl önlemler, hafifletildiler, teşhis edildiler ve yönetildiler. Kan kaybı, yara komplikasyonları, yeniden keşif/revizyon ameliyatı, ameliyat sonrası 30 gün ve uzun dönem morbidite/mortalite belirtilmesi gerekebilir.
12	Önemli sonuçlar özetlenir.
13	Bulguların uygunluğu ve sonuçların tartışılması: İlgili literatür, klinik uygulama kılavuzlarının uygulamaları, yeni teknik/cihaz için endikasyonlar nasıl geliştirildi ve sonuçları, mevcut tedavilerle, var olması gereken geçerli altın standart tedavi yöntemiyle ve oluşturulan ilgili hipotez ile nasıl karşılaştırıldı? Sonuçlar gerekçeleri ile açıklanır.
14	Çalışmanın güçlü yönleri ve kısıtlılıkları belirtilir.
15	İlerleyen süreçte neler yapılmasına ihtiyaç olduğu ve hangi araştırma tasarımlarının kullanılması gerektiği belirtilir.
16	Çalışmadan elde edilen önemli sonuçlar belirtilir ve gelecekte yapılacak araştırmalar için önerilerde bulunulur.
17a	Çıkar çatışmaları belirtilir.
17b	Herhangi bir finansal destek alınıp alınmadığı belirtilir.
STROCSS: Cerrahide Kohort Çalışmalarının Raporlanmasının Güçlendirilmesi	

Tüm makalelerde ortalama raporlanan kriter sayısı ise 24 olarak bulunmuştur. Makaleler tek tek incelendiğinde ise raporlanan kriter sayıları 18 ile 30 arasında değişmektedir (Tablo 2).

Gözlemcilerin toplam raporlanan STROCSS kriteri sayıları arasındaki uyum düzeyleri Tablo 3'te sunulmuştur. Tablo 3 incelendiğinde ikişerli olarak gözlemciler arasındaki uyum düzeylerinin SKK=0,796 ile SKK=0,963 arasında değiştiği görülmüştür. Ayrıca en yüksek uyum iki GC arasında bulunurken (SKK=0,963; %95 GA: 0,857-0,991), en düşük uyum ise GC1 ile PREC arasında bulunmuştur (SKK=0,796; %95 GA: 0,227-0,949). Tüm gözlemciler arasındaki uyum düzeyi ise (SKK=0,947; %95 GA: 0,858-0,985) olarak elde edilmiştir.

Gözlemciler arası uyum düzeyleri ayrıca Bland-Altman grafikleri ile Şekil 2'de verilmiştir. GC'ler için Bland-Altman grafiği (Şekil 2a) incelendiğinde STROCSS kriterleri toplam puan farklarının sıfırın etrafında rastgele bir dağılım gösterdiği ve %95 uyum sınırları olan -2,6-4,2 içerisinde bulunduğu

Tablo 2: Beş gözlemcinin raporlandığını belirttiği kriter sayılarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Makale no	Ortalama \pm SS	Minimum	Maksimum
1	18 \pm 3	14	22
2	18 \pm 2	15	21
3	26 \pm 3	23	29
4	25 \pm 2	23	28
5	19 \pm 2	16	22
6	24 \pm 1	22	25
7	27 \pm 1	26	28
8	30 \pm 2	28	32
9	29 \pm 2	26	32
10	21 \pm 3	17	25
Genel	24 \pm 2	14	32

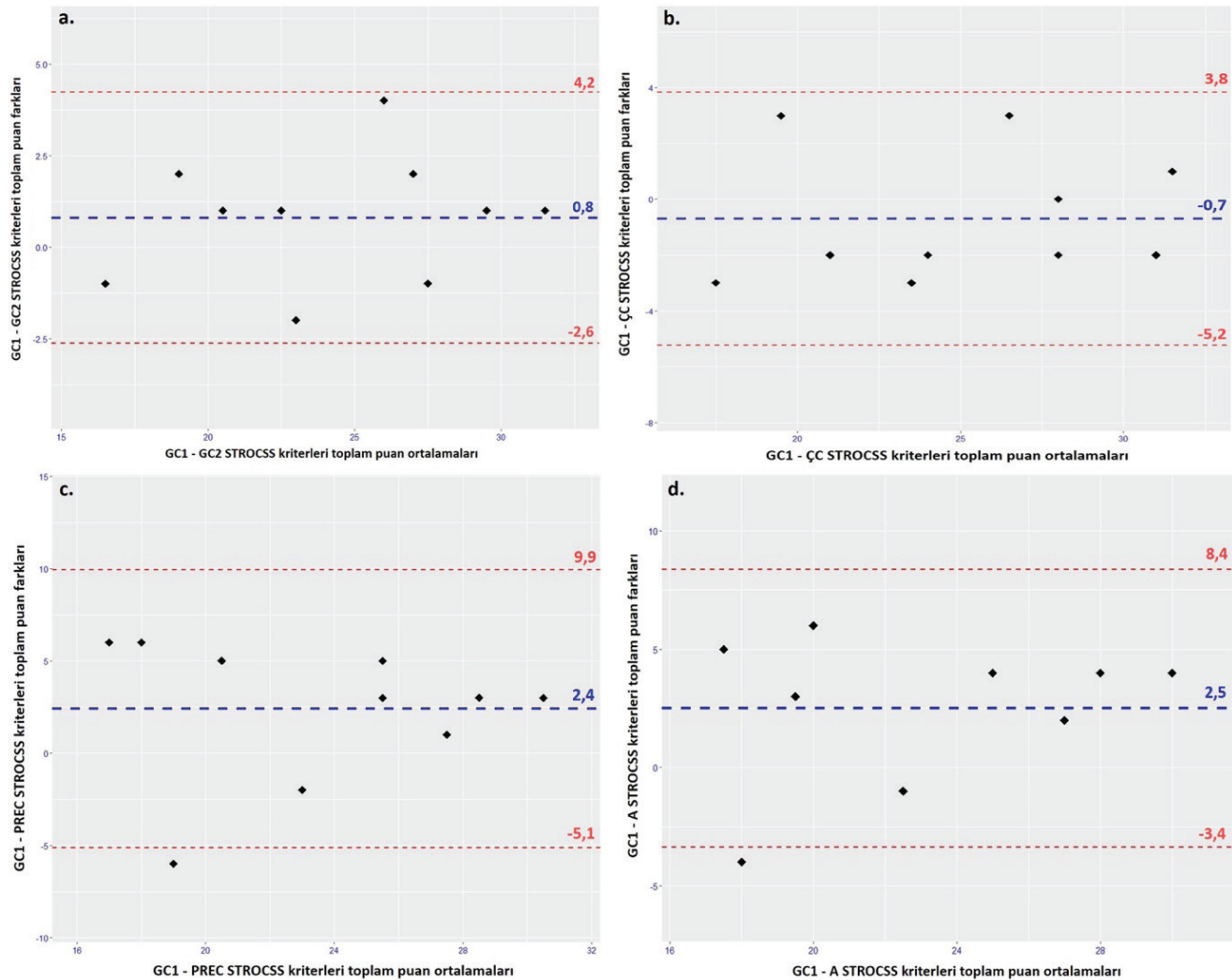
SS: Standart sapma

görülmektedir. Buna göre bir GC değerine göre %95 güvenirlikle üç kriter fazla, dört kriter eksik raporlandığını belirtebilir. Diğer gözlemciler arasındaki Bland-Altman grafikleri ise Şekil 2b, 2c ve 2d'de verilmiştir. GC ile ÇÇ'nin sonuçlarına ilişkin uyum sınırları -5,2-3,8 iken, GC ile PREC için bu değer -5,1-9,9, GC ile

Tablo 3: Gözlemciler arasındaki SKK değerleri

	SKK	95% Güven aralığı		p değeri
		Alt sınır	Üst sınır	
GC1-GC2	0,963	0,857	0,991	<0,001
GC1-ÇÇ	0,942	0,779	0,985	<0,001
GC1-PREC	0,796	0,227	0,949	0,007
GC1-A	0,836	0,212	0,961	0,001
Toplam	0,947	0,858	0,985	<0,001

SKK: Sınıf içi korelasyon katsayısı, GC1: Genel cerrah-1, ÇÇ: Çocuk cerrahı, PREC: Plastik, rekonstrüktif ve estetik cerrahı, A: Anestezist



Şekil 2: GC1 ile GC2 (a), Çocuk Cerrahı (b), Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahı (c) ve Anestezistin (d) STROCSS kılavuzuna göre 10 makale içerisinde raporlandığını belirttiği toplam madde sayılarının uyumuna ilişkin Bland-Altman grafiği

GC1: Genel Cerrah-1, GC2: Genel Cerrah-2, ÇÇ: Çocuk Cerrahı, PREC: Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahı, A: Anestezist

anestezi uzmanı için-3,4-8,4 olarak bulunmuştur. GC ile PREC ve anestezist arasında ise sadece bir makalenin toplam raporlanan kriter sayısına ilişkin farkın güven sınırları dışında kaldığı görülmektedir.

Tartışma

Son yıllarda dergilerindeki yayın kalitesini arttırmak ve belirli bir standartta olmasını sağlayabilmek amacıyla özellikle önemli indekslerde yer alan dergiler (IJS Publishing Group dergilerini kapsayan ve SCI Expanded indeksinde yer alan başta International Journal of Surgery (IJS) olmak üzere, IJS Case Reports, IJS Open, IJS Protocols, IJS Oncology, IJS Short Reports, Annals of Medicine and Surgery) gönderilen makalenin değerlendirmeye alınması için STROCSS'un doldurulmasını zorunlu hale getirmişlerdir. Araştırmacılar kriterin karşılandığı sayfa numarasını bildirmeleri, kılavuzda bulunan maddelerden karşılanamayanları ise belirtmeleri istenmektedir. Ayrıca bu kılavuzun benzer gözlemsel metodolojileri nedeniyle kesitsel ve olgu-kontrol çalışmalarında da uygulanabileceği ifade edilmektedir (1,2).

Çalışmamızda cerrahi alanında dilimizde yayınlanan başta kohort araştırmalar olmak üzere, kesitsel ve olgu-kontrol çalışmalarının raporlama kalitesini geliştirmek amacıyla STROCSS kılavuzu Türkçeye uyarlanmıştır. Makaleler incelendiğinde 37 kriterden ortalama 24 kriterin raporlanması böyle bir kontrol listesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

STROCSS kılavuzunun gözlemciler tarafından benzer şekilde algılandığı SKK değerleri ve Bland-Altman uyum sınırları ile tespit edilmiştir. İkiserli olarak gözlemciler arasındaki uyum düzeyleri incelendiğinde tüm SKK değerleri 0,75'in üzerinde bulunmuş ve "kuvvetli uyum" olarak sınıflandırılmıştır. En güçlü uyumun iki GC arasında çıkması kılavuzun GC'ler tarafından benzer olarak anlaşıldığını göstermektedir. GC ile PREC ve anestezi uzmanı arasında biraz daha düşük uyum bulunsu da SKK değerleri ve Bland-Altman grafiklerine göre diğer cerrahi branşlarda da kılavuzun aynı şekilde algılandığı ve kullanılabileceği düşünülmektedir.

Sonuç

Cerrahi alanındaki makalelerin incelemeye alınması için birçok uluslararası yayıncı tarafından zorunlu hale getirilen bu kılavuzun dilimize çevrilmesinin bir çok açıdan yararlı olduğu düşünülmektedir. Öncelikle ülkemizde yapılan araştırmaların raporlanmasının eksiksiz ve şeffaf olmasına katkıda bulunması, dolayısıyla cerrahi alanda yapılan kohort araştırma bulgularından elde edilecek meta-analiz çalışmalarının güvenilirliğinin artırılması hedeflenmektedir. Kılavuz her ne kadar çalışmaların raporlanmasını değerlendirse de çalışmanın planlanması

aşamalarına da ışık tutmaktadır. Ayrıca uyarlanan bu kılavuzun ulusal dergilerimizde görev yapan editör ve hakemlerin makale değerlendirmelerinde yol gösterici olması beklenmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif bir çalışma olduğundan; bu çalışma için etik kurul onayı gerekmemektedir.

Hasta Onayı: Bu çalışmada hasta verisi kullanılmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.D., Y.Y., C.A., M.A.T., İ.T.Ş., G.D., Gü.D., Ü.M., M.E. Konsept: E.D. Dizayn: E.D., Y.Y. Veri Toplama veya İşleme: E.D., Y.Y., C.A., M.A.T., İ.T.Ş., G.D., Gü.D., Ü.M., M.E. Analiz veya Yorumlama: E.D., Y.Y., C.A., M.A.T., İ.T.Ş., G.D., Gü.D., Ü.M., M.E. Literatür Arama: E.D., Y.Y., İ.T.Ş., G.D., Gü.D., Ü.M., M.E. Yazan: E.D., Y.Y., C.A., M.A.T., İ.T.Ş., G.D., Gü.D., Ü.M., M.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Agha RA, Borrelli MR, Vella-Baldacchino M, et al. The STROCSS statement: Strengthening the Reporting of Cohort Studies in Surgery. *International Journal of Surgery*. 2017;46:198-202.
2. Agha RA, Borrelli MR, Vella-Baldacchino M, et al. A protocol for the development of the STROCSS guideline: Strengthening the Reporting of Cohort Studies in Surgery. *International Journal of Surgery Protocols*. 2017;5:15-17.
3. Agha RA, Fowler AJ, Saeta A, et al. SCARE Group. The SCARE Statement: Consensus-based surgical case report guidelines. *Int J Surg*. 2016;34:180-186.
4. Agha RA, Fowler AJ, Rajmohan S, et al. PROCESS Group. Preferred reporting of case series in surgery; the PROCESS guidelines. *Int J Surg*. 2016;36:319-323.
5. Gökmen D, Alkan A, Bakırarar B ve ark. Bilimsel Araştırma Yöntemleri. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi, 2018.
6. Agha RA, Lee SY, Jeong KJL, et al. Reporting quality of observational studies in plastic surgery needs improvement: a systematic review. *Annals of plastic surgery*, 2016;76:585-589.
7. Moher D, Schulz KF, Simera I, et al. Guidance for developers of health research reporting guidelines, *PLoS Med*. 2010;7:e1000217.
8. Sinha IP, Smyth RL, Williamson PR. Using the Delphi technique to determine which outcomes to measure in clinical trials: recommendations for the future based on a systematic review of existing studies, *PLoS Med*. 2011;8:e1000393.
9. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370:1453-1457.
10. Boutron I, Altman DG, Moher D, et al. CONSORT statement for randomized trials of nonpharmacologic treatments: a 2017 update and a CONSORT extension for nonpharmacologic trial abstracts, *Ann Intern Med*. 2017;167:40-47.

11. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64:383-394.
12. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c332.
13. Sunay D, Şengezer T, Oral M, ve ark. [The CONSORT Statement: Revised Recommendations for Improving the Quality of Reports of Parallel Group Randomized Trials], *Euras J Fam Med*. 2013;2:1-10.
14. Karaçam Z. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies], *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2014;17:1.
15. Beller EM, Glasziou PP, Altman DG, et al. PRISMA for Abstracts: Reporting Systematic Reviews in Journal and Conference Abstracts. *PLoS Med*. 2013;10:e1001419.
16. Gülpınar Ö, Güçlü AG. [How to write a review article?] *Turkish Journal of Urology*. 39:44-48.
17. Kottner J, Audigé L, Brorson S, et al. Guidelines for reporting reliability and agreement studies (GRRAS) were proposed. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:96-106.
18. Erdoğan S, Temel GO. [Turkish adaptation of the guidelines for reporting reliability and agreement studies (GRRAS) for clinical investigators], *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2016;41:613-621.
19. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD initiative. *Clin Chem*. 2003;49:1-6.
20. Genç Y, Albayrak R, Ateş C, et al. [Evaluation of Quality of Diagnostic Accuracy Studies: Turkish Adaptation of STARD Criteria]. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2012;65:137-146.

Küçük Akciğer Adenokanserlerinin Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi Bulguları ile Histopatolojik Bulgularının Karşılaştırılması

Correlation of Computed Tomography Findings with Histopathology in Small Lung Adenocancer

✉ Melahat Kul¹, ✉ Kayhan Çetin Atasoy²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada küçük akciğer adenokanserlerinin bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları ile histopatolojik bulguları, Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Derneği, Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği'nin sınıflaması esas alınarak karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Akciğer adenokanser tanısı alan 34 nodül (≤ 2 cm) retrospektif olarak tarandı. Attenüasyon tiplerinin (solid, mikst, saf buzlu cam) yanı sıra, kaybolma oranları $\geq 50\%$ olan tümörler hava-içerikli tip, kaybolma oranları $< 50\%$ olan tümörler ise solid-dansite tip olarak kategorize edildi. BT bulguları (boyut, hava bronkogramı, intranodüler lüseni, spikülasyon, lobülasyon, çentiklenme, plevral çekinti ve kalınlaşma, bronkovasküler demet kalınlaşması) ile patolojik sonuçlar arasındaki korelasyon araştırıldı. Bu amaçla, adenokanser *in situ* (AİS) ile minimal invazif adenokanser (MİA) non-/minimal invazif adenokanser (NMİA) grubunda ele alındı.

Bulgular: Otuz dört nodülün 23'ü (%67,7) invazif adenokanser, dokuzu (%26,4) AİS ve ikisi (%5,9) MİA idi. İnvazif adenokanser tanılı lezyonların çoğu solid-dansite tip (19, %82,6) ve solid (13, %56,5) veya mikst nodül (10, %43,5) iken NMİA grubu lezyonlar daha sık olarak hava içerikli tip (9, %81,8) ve saf buzlu cam dansitesinde (3, %27,3) veya mikst nodül (7, %63,6) şeklinde izlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p \leq 0,05$). Ayrıca invazif adenokanserlerin maksimum çapı ($15,09 \pm 3,32$ mm) NMİA grubu nodüllerin maksimum çapından ($12,28 \pm 3,23$ mm) daha büyüktü ($p = 0,031$). Bu bulgulara ek olarak bronkovasküler demet kalınlaşması istatistiksel olarak anlamlı şekilde invazif adenokanserde daha sık izlendi ($p = 0,024$). İnanodüler lüseni hariç diğer BT bulguları da invazif adenokanserde daha sık izlenmekle birlikte bu bulgularda izlenen farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda BT bulguları ile invazif adenokanserlerin NMİA grubu lezyonlardan ayrılabilceği görülmüştür. Ancak bu sonuçların daha geniş hasta popülasyonunu kapsayan çalışmalar ile teyit edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Adenokanseri, IASLC/ATS/ERS Sınıflaması, Bilgisayarlı Tomografi

Abstract

Objectives: To analyse the correlation between computed tomography (CT) features and histopathological findings of small lung adenocancers using the International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification of Lung Adenocancer.

Materials and Methods: A retrospective review of 34 nodules (size ≤ 2 cm) representing lung adenocancer was performed. Besides their attenuation type (solid, mixed, pure ground glass), tumours were defined as air-containing type if their vanishing ratio was $\geq 50\%$ and as solid-density type if the vanishing ratio was $< 50\%$. The correlation between CT findings (size, air bronchogram, intranodular lucencies, spiculation, lobulation, notches, pleural retraction and thickening, thickening of bronchovascular bundle) and pathological results was investigated. Tumours representing adenocancer *in situ* (AIS) and minimally invasive adenocancer (MIA) were investigated in one group as non-/minimally invasive adenocancer (NMIA).

Results: Of the 34 nodules 23 (67.7%) were invasive adenocancer, nine (26.4%) were AIS, and two (5.9%) were MIA. Lesions diagnosed as invasive adenocancer were more often of solid-density type (19, 82.6%), and solid (13, 56.5%) or mixed nodules (10, 43.5%) whereas NMIA group lesions were more often of air-containing type (9, %81.8), and pure ground-glass (3, 27.3%) or mixed nodules (7, 63.6%) with a statistically significant

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Melahat Kul

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 546 230 83 06 E-posta: melahatkul@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9843-5114

Geliş Tarihi/Received: 16.05.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 16.05.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



difference between invasive adenocancer and NMIA group ($p \leq 0.05$). Furthermore, invasive adenocancer nodules had a larger maximum diameter (15.09 ± 3.32 mm) than NMIA nodules (12.28 ± 3.23 mm) ($p = 0.031$).

Thickening of bronchovascular bundle was another CT finding that was significantly more common in invasive adenocancer ($p = 0.024$). The other CT findings showed also a higher frequency in invasive adenocancer compared to NMIA group except for intranodular lucency which was observed in both pathological groups equally. But this difference in frequency was not statistically significant ($p > 0.05$).

Conclusion: Invasive adenocancer and NMIA lesions can be differentiated by their CT features. But greater study populations are needed for further confirmation.

Key Words: Lung Adenocancer, IASLC/ATS/ERS Classification, Computed Tomography

Giriş

Akciğer kanseri, dünyada en sık görülen ve ölüme en sık sebebiyet veren kanser türüdür. En sık rastlanan histolojik subtipi ise adenokanserdir ve akciğer kanserlerinin yaklaşık yarısını (%43,3) oluşturmaktadır (1).

Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Topluluğu (IASLC), Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Respiratuvar Derneği'nin (ERS) oluşturduğu uluslararası multidisipliner bir komite, 2011 yılında tedavi yeniliklerini de beraberinde getiren güncel araştırma sonuçlarını dikkate alarak yeni bir akciğer adenokanseri sınıflaması yayımlamıştır (2).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 klasifikasyonuna radyologlar açısından da önemli olan birtakım değişiklikler getiren 2011 IASLC/ATS/ERS sınıflamasında, adenokanser *in situ* (AİS), minimal invazif adenokanser (MİA), lepidik baskın adenokanser, lepidik komponent içeren diğer subtip baskın adenokanser ve invazif müsinöz adenokanser kategorileri "bronkioloalveoler kanser" yerine geçmiştir (2,3).

Bu yeni sınıflamada, non-minimal invazif adenokanser (NMİA) invazif adenokanserden ayrı olarak kategorize edilmektedir. Bunun sebebi ise akciğer adenokanserlerinin preinvazif lezyonlarında olduğu gibi minimal invazif tümörün cerrahi rezeksiyonu sonrası %100'e yakın sağkalımın sağlanabilmesidir.

Küçük akciğer adenokanserlerinde standart cerrahi yöntem lobektomi olsa da 2 cm ve daha küçük boyuta sahip subsolid nodüllerin sağkalım ve lokal rekürrens riski açısından karşılaştırıldığında lobektomi ile daha az agresif bir yöntem olan sublobar rezeksiyon arasında fark saptanmadığı bildirilmiştir (4).

Bu nedenle, cerrahi öncesi AİS ve 5 mm'den küçük invazif komponenti olan pre-/minimal invazif tümörleri (NMİA) invazif adenokanserden ayırabilmek, hastaların gereksiz agresif cerrahi yaklaşıma maruz kalmalarını önleyebilir. Çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) ile, yüksek çözünürlüğe sahip olması ve ince kesitlerin alınabilmesi sayesinde, bu ayırımın yapılabilmesi mümkün görünmektedir.

Biz de bu çalışmamızda, NMİA'ların invazif tümörlerden hangi BT özellikleri ile ayrılabilceğini araştırma amaçlı küçük akciğer adenokanserlerinin BT bulgularını 2011 IASLC/ATS/ERS sınıflamasını esas alarak patolojik bulguları ile korele ettik.

Gereç ve Yöntem

Hasta Popülasyonu

Çalışma retrospektif olarak, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi insanlar üzerinde yapılan tıbbi araştırmalarla ilgili etik ilkeler doğrultusunda yürütülmüş ve gönüllüler üzerinde elde edilmiş herhangi bir veri kullanılmamış, hasta bilgileri paylaşılmamıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden etik kurul onayı alınmıştır (karar no: 08-339-15, 11.05.2015).

Ocak 2012 ile Aralık 2014 tarihleri arasında hastanemizde opere olup histopatolojik olarak akciğer adenokanseri tanısı alan hastalar retrospektif olarak tarandı. Cerrahi öncesi Radyolojik Görüntüleme ve Arşivleme Sistemi'nde (PACS) kayıtlı toraks BT incelemesi bulunan (kesit kalınlığı $\leq 2,5$ mm) ve tümörü BT'de 2 cm veya daha küçük nodül olarak izlenen 33 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 33 hastanın birinde iki adet, diğerlerinde ise birer adet nodül cerrahi olarak rezekte edilip akciğer adenokanseri tanısı almıştı. Hastaların üçüne segmentektomi, birine lobektomi, geriye kalanlara ise wedge rezeksiyon uygulanmıştı. Yapılan toraks BT ile cerrahi arasında geçen süre ortalama $20 \pm 16,02$ (min-maks, 1-55) gündü.

Elde edilen materyaller Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından 2011 IASLC/ATS/ERS sınıflaması dikkate alınarak incelenmiştir.

Görüntüleme Prosedürü

Toraks BT incelemeleri 64 dedektör sıralı Aquilion (Toshiba Medical Systems, Japonya), sekiz dedektör sıralı Light Speed Ultra (General Electric Healthcare, Milwaukee, ABD), 16 dedektörlü Bright Speed Delight (General Electric Healthcare, Milwaukee, ABD) ve 16 dedektör sıralı Somatom Emotion 2007 (Siemens, Almanya) ÇKBT cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Çekimlerde otomatik tüp akımı kullanıldı. Uygulanan voltaj 16 dedektörlü Siemens cihazında 130 KV, diğerlerinde ise 120 kV idi. Ayrıca kollimasyonlar sekiz dedektörlü cihaz için 8x1,25 mm, 16 dedektörlü GE cihazı için 20 mm, 64 dedektörlü cihaz için 64x0,5, 16 dedektörlü Siemens cihazı için 16x0,6 mm idi. Rotasyon zamanı 16 dedektörlü GE cihazı için 0,8 saniye, Siemens cihazı için 0,6 ve diğer cihazlar için 0,5 saniye idi. Pitch faktörü sekiz dedektörlü cihaz için 0,75, 16 dedektörlü GE cihazı

için 1,375, Siemens cihazı için 1,5, 64 dedektörlü cihaz için 0,83 idi. Kalınlığı $\leq 2,5$ mm olan kesitler oluşturulmuştur. Her hasta için tomografi çekimi kraniokaudal yönde nefes tutturularak gerçekleştirildi.

Radyolojik Değerlendirme

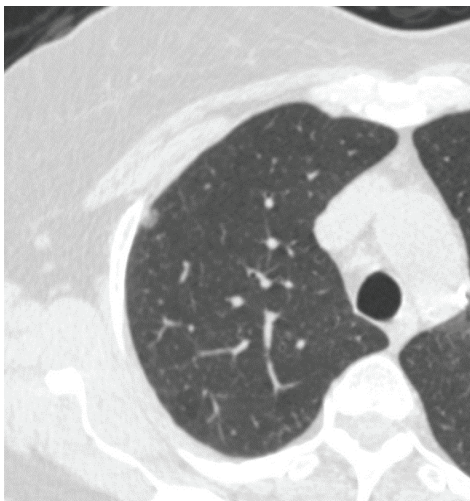
Patoloji sonucu akciğer adenokansı olan ve ≤ 2 cm'den küçük olan her nodül; lokalizasyonu, akciğer penceresinde en büyük ve en küçük ekseninin boyutu, kısmi solid ise mediasten penceresinde izlenen en büyük solid komponentinin maksimum boyutu, kaybolma oranı (Şekil 1), akciğer penceresinde (kısmi solid nodüllerin buzlu cam komponentini de kapsayan ROI çizimi ile) dansitesi, kenar özellikleri (spiküle, lobüle), nodül solidse çentiklenme varlığı, nodül içi lüseni ve hava bronkogramı varlığı (bronş özelliği: normal genişlikte, "cut-off", ektazik, daralan), eşlik eden bronkovasküler demet kalınlaşması, plevral çekilme ve kalınlaşma yönünden PACS sisteminde incelendi. Akciğer penceresinde elde edilen boyutların aritmetik ortalaması hesaplandı.

Kaybolma oranı ≥ 50 olan nodüller hava-içerikli tip, < 50 olanlar ise solid-dansite tip olarak kategorize edildi.

Kaybolma oranı akciğer penceresinde tümörün maksimum boyutu-mediasten penceresinde tümörün maksimum boyutu/ akciğer penceresinde tümörün maksimum boyutudur. Kısmi solid bir nodülde kaybolma oranının hesaplandığı formüldür (Şekil 1).

Ayrıca hastaların PACS'de eski tarihli toraks BT'lerinin bulunması durumunda nodülün dansitesi karşılaştırıldı, hacmin iki katına çıkma süresi hesaplandı ve kısmi solid ise solid komponentindeki boyut farkı incelendi.

Hacmin iki kata çıkma süresi hesabı nodülün maksimum ve minimum boyutunun aritmetik ortalaması ile yapıldı.



Şekil 1: Altmış üç yaşında, kadın hasta. Adenokanser *in situ*. Sağ akciğer üst lob anterior segmentte izlenen saf buzlu cam dansitesinde nodülün aksiyel ince kesit bilgisayarlı tomografi görüntüsü

Her nodül için elde edilen ölçüm sonuçları patoloji sonuçlarıyla birlikte veri toplama arayüz programı olan Excel 2003'e (Microsoft Office, 2003) kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm SS, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için, iki bağımlı grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda eşleştirilmiş örneklem t-testi uygulandı. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için ise; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U testi, üç bağımsız grup arasında ise Kruskal-Wallis testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Üç bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını saptamaya yönelik bonferroni düzeltmesiyle yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çok değişkenli analizde önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak invazif adenokansı öngörmedeki bağımsız prediktörleri lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Hasta Popülasyonu ve Nodüllerin Patolojik Tanısı

İncelenen 33 hastanın (19 erkek, 14 kadın) ortalama yaşı 62 olup en genç hasta 28, en yaşlı hasta 81 yaşındaydı. Hastaların birinde iki adet senkron tümör, diğerlerinde ise birer adet tümör olmak üzere toplam 34 adet nodül incelendi. Araştırma kapsamında olan hastaların nodül özellikleri Tablo 1'de ve üç adet nodülün BT görüntüsü Şekil 1-3'de sunulmuştur.

Nodüllerin 23'ünün (%67,7) patolojik tanısı invazif adenokanser, dokuzunun (%26,4) AİS ve ikisinin (%5,9) minimal invazif adenokanserd. AİS tanısı olan nodüllerden biri müsinöz tipteydi. Histopatolojik olarak incelenmiş olan 39 lenf nodunun birinde metastaz rapor edilmişti. Bu metastatik lenf nodu invazif adenokarsinom olgusuna aitti.

Nodüllerin Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi Bulguları

İncelenen nodüllerin hepsi periferik yerleşimliydi. Nodüllerin maksimum ve minimum boyutlarından elde edilen ortalama boyutları 8 mm ile 20 mm arasında değişmekteydi (ortalama \pm standart sapma, $14,80 \pm 3,50$ mm).

Tablo 1: Araştırma kapsamında olan hastaların nodül özellikleri

	Patolojik tanı	Subtip	LVİ	PI	Spikülasyon	Lobülasyon	Çentiklenme	HB	Lüsenisi	PÇ	PK	BVDK	Atelektazi
Olgu 1	İMAK	Müsinöz	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Var	Var	Yok
Olgu 2	İAK	Asiner	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Var	Var	Var
Olgu 3	İAK	Asiner	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Olgu 4	AKİ	Non-müsinöz	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Var	Var	Yok	Yok
Olgu 5	MİAK	Non-müsinöz	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Var	Var	Yok
Olgu 6	AKİ	Non-müsinöz	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Var	Yok	Yok
Olgu 7	İAK	Papiller	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Olgu 8	İAK	Asiner	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok
Olgu 9	MİAK	Non-müsinöz	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok
Olgu 10	İAK	Lepidik	Var	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Olgu 11	İAK	Lepidik	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
Olgu 12	İAK	Asiner	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Var	Yok	Yok
Olgu 13	İAK	Asiner	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Var	Var	Yok
Olgu 14	İAK	Solid	Var	Var	Var	Yok	Yok	Var	Var	Var	Var	Var	Yok
Olgu 15	AKİ	Non-müsinöz	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Olgu 16	İAK	Lepidik	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Var	Var	Yok
Olgu 17	İAK	Mikropapiller	Yok	Yok	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Olgu 18	İAK	Asiner	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Var	Var	Var
Olgu 19	İAK	Lepidik	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Var	Var	Var
Olgu 20	İMAK	Müsinöz	Yok	Var	Var	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
Olgu 21	İAK	Asiner	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Var	Var	Var
Olgu 22	İAK	Lepidik	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok
Olgu 23	İAK	TYH	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok
Olgu 24	AKİ	Non-müsinöz	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
Olgu 25	İAK	Asiner	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
Olgu 26	AKİ	Non-müsinöz	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Olgu 26	AKİ	Non-müsinöz	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Olgu 27	İAK	Lepidik	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
Olgu 28	İAK	Lepidik	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
Olgu 29	AKİ	Non-müsinöz	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Olgu 30	İAK	Lepidik	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Var	Var	Var	Var	Var	Yok
Olgu 31	İAK	Lepidik	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
Olgu 32	AKİ	Non-müsinöz	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Olgu 33	AKİ	Müsinöz	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok

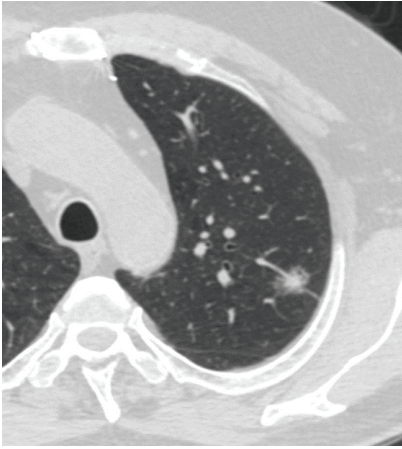
İMAK: İnvazif müsinöz adenokanser, İAK: İnvazif adenokanser, AKİ: Adenokanser *in situ*, MİAK: Minimal invazif adenokanser, TYH: Taşlı yüzük hücreli, LVİ: Lenfovasküler invazyon, PI: Plevral invazyon, HB: Hava bronkogramı, PÇ: Plevral çekinti, PK: Plevral kalınlaşma, BVDK: Bronkovasküler demet kalınlaşması

Kaybolma oranlarına göre yapılan sınıflamada nodüllerin 21'i (%61,8) solid-dansite, 13'ü (%38,2) hava içerikli tipte idi. Nodüllerin attenüasyon tipi incelendiğinde 17'sinin (%50) kısmi solid, 14'ünün (%41,2) solid ve üçünün (%8,8) saf buzlu cam dansitesinde olduğu görüldü. Nodüle eşlik eden diğer BT bulgularının dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Bu bulgular içinde en sık görülenler plevral çekinti (n=20, %58,8), spikülasyon (n=16, %47,1) ve hava bronkogramı (n=15, %44,1) idi.

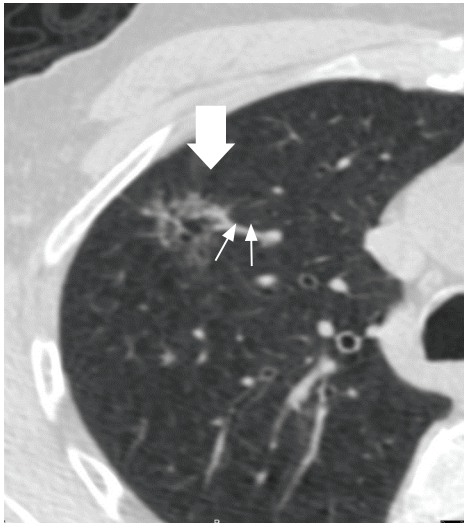
Hastaların 15'inde PACS'de kayıtlı olan ve karşılaştırmalı değerlendirmeyi mümkün kılan eski toraks BT incelemesi mevcuttu. Eski ve yeni BT arasındaki gün farkı ortalama $230 \pm 188,26$ (min-maks, 30-690) gün idi.

Eski BT incelemelerine göre nodüllerin dansitelerinde ortalama ($68,67 \pm 85,28$ HÜ) artış dikkati çekti (p=0,011). Nodüllerin 14'ünde eski BT incelemesine göre dansite artışı vardı. Bir nodülün dansitesi eski BT incelemesinde boyutu çok küçük olduğundan ölçülemedi.

Eski incelemesi bulunan 15 nodülün 13'ünde boyut artışı saptandı. Nodüllerin birinde eski inceleme ile boyut farkı yoktu, birinde küçülme söz konusuydu. Bu nedenle bu iki nodülde hacmin iki katına çıkma süresi hesaplanamadı. Solid nodüller diğer bütün tiplere göre daha hızlı, mikst nodüller de buzlu cam nodüllerine göre daha hızlı büyümüşü. Solid, mikst ve buzlu cam dansitesindeki nodüller için hacmin iki katına çıkma süreleri sırasıyla $162 \pm 75,28$ (74-244), $262 \pm 177,36$ (134-575), $565 \pm 558,46$ (121-1192) gün idi. Nodüllerin kaybolma oranlarına göre hacmin iki kata çıkma süreleri solid-dansite tip nodüllerde $186,14 \pm 97,12$ (minimum, maksimum 74-369) gün, hava içerikli tip nodüllerde $434,83 \pm 409,28$ (121-1192) gün olarak saptandı. Ancak misillenme sürelerindeki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).



Şekil 2: Elli yedi yaşında erkek hasta. Minimal invazif adenokanser. Sol akciğer üst lob apikoposterior segmentte mikst dansitede nodülün aksiyel ince kesit bilgisayarlı tomografi görüntüsü



Şekil 3: Yetmiş üç yaşında erkek hasta. Lepidik baskın invazif adenokanser ve eşlik eden akciğer amfizemi. Sağ üst lob anterior segmentte hava bronkogramı içeren, plevral çekintinin, bronkovasküler demet kalınlaşmasının (ince oklar) eşlik ettiği mikst nodülün (kalın ok) aksiyel ince kesit bilgisayarlı tomografi görüntüsü

Eski inceleme ile karşılaştırılabilen 15 nodülün yedisi kısmi solid idi. Bu nodüllerin eski solid komponentinin maksimum boyut ortalaması $5,36 \pm 3,45$ mm iken yeni incelemede maksimum boyut ortalaması $7,14 \pm 2,12$ mm olup boyut artışı gözlemlendi ($p=0,04$). Ayrıca akciğer penceresinde yapılan boyut ölçümünde eskiye göre küçüldüğü izlenen nodülün mediasten penceresinde ölçülen solid kısmının ise 1 mm (%15) büyümüş olduğu dikkati çekti.

Bilgisayarlı Tomografi ile Patoloji Bulgularının Karşılaştırması

İnvazif adenokanser ile NMİA grubu nodüller arasında kaybolma oranı ($p=0,001$), attenüasyon tipi ($p=0,004$) ve dansiteleri ($p=0,001$) açısından istatistiksel anlamlı farklar saptandı. İnvazif adenokanser tanısı alan 23 nodülün 19'u (%82,6) solid-dansite, dördü (%17,4) hava içerikli, NMİA grubu 11 nodülün ise ikisi (%18,2) solid-dansite ve dokuzu (%81,8) hava içerikli tipinde idi ($p=0,001$). Kaybolma oranının invazif adenokanser tanısını öngörme sensitivitesi %82,6, spesifitesi ise %81,8 olarak saptandı.

İnvazif adenokanser olan 23 nodülün 13'ü (%56,5'i) solid, 10'u (%43,5) ise kısmi solid tipteydi. İnvazif adenokanser grubundaki nodüller saf buzlu cam dansitesinde izlenmedi. NMİA grubu nodüller kısmi solid ($n=7$, %63,6), saf buzlu cam dansitesinde ($n=3$, %27,3), veya solid ($n=1$, %9,1) idi.

İnvazif adenokanser tanılı nodüllerin dansitesi ($-58,87 \pm 149,89$ HÜ) NMİA grubu nodüllerinkine göre yüksekti ($-276,64 \pm 213,19$ HÜ) ($p=0,001$).

Ayrıca bronkovasküler demet kalınlaşması invazif adenokanser tanısı alan nodüllerde NMİA grubuna göre anlamlı olarak daha sıkı ($p=0,024$).

Nodüllerin maksimum boyutu karşılaştırıldığında invazif adenokanserlerin NMİA'lere göre anlamlı olarak büyük olduğu görüldü ($p=0,031$). Ancak nodül boyutlarının aritmetik ortalaması esas alınarak karşılaştırıldığında patolojik tanılar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Hacmen iki katına çıkma süreleri ve diğer incelenen BT bulguları bakımından histopatolojik tanılar arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

BT'de eşlik eden plevral ve bronkovasküler yapılarıdaki değişiklikler ile patolojik olarak bu yapıların invazyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$).

Tartışma

Çalışmamızda invazif adenokanserler ve NMİA grubu nodüller arasında maksimum boyut, kaybolma oranı, attenüasyon tipi ve dansite açısından istatistiksel olarak anlamlı farkların olduğunu

gördük. İnvazif adenokanserler daha sık olarak solid veya kısmi solid iken NMİA grubunu temsil eden nodüllerin ise daha çok subsolid olduğu dikkati çekti. Kısmi solid olan nodüller ele alındığında invazif adenokanser nodüllerinin çoğu solid-dansite, NMİA grubu nodüllerin ise hava-içerikli olduğu dikkati çekti. Bu bulgular literatür ile uyumluydu (5-15).

Adenokanserler için tipik olan lepidik büyümenin BT'de buzlu cam dansitesi şeklinde izlendiği ancak invazif komponentin yanı sıra alveoler kollapsın ve fibrozisin de solid görünüme neden olabileceği bildirilmiştir (2). Bu nedenle invazif adenokanserler ile NMİA ayırımında sadece solid komponentin varlığına bakarak değerlendirme yapmak yanıltıcı ve yetersiz olabilir. Öte yandan, çalışmamızda da görüldüğü gibi kısmi solid nodüllerde kaybolma oranının dikkate alınması bu ayırmda yardımcı olabilir.

Ayrıca literatürde nadir olduğu bildirilen bir adet müsinoz tip AİS ile uyumlu nodül izledik. Bu tümör, BT'de hava-içerikli tipte kısmi solid nodül olarak izlenmekteydi. Nakazono ve ark.'nın (16) çalışmasında ise müsinoz tipte AİS tümörü saf solid nodül olarak izlenmişti.

Çalışmamızda diğer dikkat çeken bulgu 20 nodülde (%58,8) plevral çekintinin eşlik etmesi, ancak bunların sadece üçünde patolojik olarak plevral invazyon saptanmasıydı. Plevraya invazyon gösteren 8 nodülün ise 1'i hariç hepsinde BT'de plevral çekinti izlenmekteydi. Plevral çekintinin plevral invazyon açısından özgüllüğünün nispeten yüksek (%87,5), duyarlılığın ise düşük olduğunu gördük (%50). Benzer şekilde Yabuuchi ve ark.'nın (17) çalışmasında da 105 olgunun 83'ünde plevral çekinti mevcutken patolojide sadece 25 olguda plevral invazyon saptanmıştır. Plevral invazyonu olan hastaların biri hariç hepsinde ise plevral çekintinin olduğunu belirtmişlerdir. Adenokanserin plevral invazyon yapmadan plevrada çekintiye neden olmasının sebebi olarak tümör içi nekroz bildirilmiştir (18).

Bitişik olarak distal subsegmenter atelektazi izlenen nodüllerin hepsi (n=4) invazif adenokanserdi. Ancak bu bulgu nodülün invazif karakterine bağlı olabileceği gibi bası etkisine bağlı da olabilir.

Ayrıca çalışmamızda bronkovasküler demet kalınlaşması invazif adenokanser tanılı nodülleri diğer nodüllerden ayırıcı bir özellik olarak dikkati çekti. Buna karşın Dong ve ark. (15) BT'de vasküler tutulumu "vascular involvement" invazif adenokanser ve NMİA tanılı hastaların hemen hepsinde izlendiği için ayırıcı bir bulgu olarak değerlendirmemişlerdir. Aoki ve ark. (7) ise bronkovasküler demet kalınlaşmasını lenf nodu invazyonu ya da vasküler invazyonu bulunan tümörlerde daha sık görmüşlerdir. Bronkovasküler demet kalınlaşmasını tümörün bu yapıya direkt invazyonu veya fokal bir lenfanjitik yayılımına

bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda bronkovasküler demet kalınlaşmasının invazif adenokanserlerde daha sık izlenmesi bronkovasküler invazyonu düşündürse de bu açıdan anlamlı bir ilişki bulamadık. Bronkovasküler yapılar invazyon olmaksızın invazif adenokanserlerde bu bulgunun daha sık izlenmesi, plevral invazyon olmadığı halde plevral çekintinin izlenmesine benzer şekilde, tümörün invazyon dışı lokal etkilerine bağlı olabileceğini düşündük.

İnvazif adenokanser tanısı olan nodüllerin hacmen iki katına çıkma süresi NMİA tanılı nodüllere göre ortalama olarak daha kısaydı. Ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum, hacmen iki katına çıkma süresi hesaplanabilen nodül sayısının (n=13) az olması ile ilişkili olabilir.

BT'de boyut artışının yanı sıra, subsolid nodülde dansite artışı (100 HÜ artış=%10 hacimsel artış) veya solid komponent gelişimi ve mevcut solid komponentte boyut artışı bir nodülün malign olduğunu düşündürür (2). Bununla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da eski toraks BT incelemesi bulunan 15 nodülde dansitenin ve solid komponentlerin maksimum çaplarında anlamlı artış kaydedildi. Bu nodüllerin dokuzunda invazif adenokanser, beşinde AİS ve birinde NMİA mevcuttu.

Sonuç

ÇKBT, adenokanserlerin invazyon varlığı ve derecesini öngörmeye yararlı bir tetkiktir. Özellikle nodülün dansitesi ile ilişkili parametreler bu konuda yardımcıdır. Nodülün içerdiği solid komponent invazyona bağlı olabileceği gibi alveoler kollapsa ya da fibrozise de ikincil olabilir. Dolayısıyla invazif adenokanseri NMİA'dan ayırt etmede sadece solid komponent varlığına bağlı kalmamak ve nodülün mediasten penceresinde kaybolma oranını da değerlendirmek yararlı olabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden etik kurul onayı alınmıştır (karar no: 08-339-15, 11.05.2015).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır, bilgisayarlı tomografi tetkiki öncesi hastalardan onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: K.Ç.A., Dizayn: K.Ç.A., Veri Toplama veya İşleme: M.K., Analiz veya Yorumlama: M.K., K.Ç.A., Literatür Arama: M.K., Yazan: M.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J CLIN.* 2015;65:5-29.
2. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer /American Thoracic Society/European Respiratory Society of Lung Adenocarcinoma. *J Thoracic Oncol.* 2011;6:244-285.
3. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press. 2004:11-127.
4. Yoshino I, Nakanishi R, Kodate M, et al. Pleural retraction and intratumoral air-bronchogram as prognostic factors for stage I pulmonary adenocarcinoma following complete resection. *Int Surg.* 2000;85:105-112.
5. Colby TV, Koss M, Travis WD. Tumors of the Lower Respiratory Tract. Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology 3rd ed., 1995.
6. Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M et al. "Early" peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:1635-1639.
7. Aoki T, Tomoda Y, Watanabe H, et al. Peripheral lung adenocarcinoma: Correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival. *Radiology.* 2001;220:803-809.
8. Akira M, Atagi S, Kawahara M, et al. High-resolution CT findings of diffuse bronchioloalveolar carcinoma in 38 patients. *Am J Roentgenol.* 1999;173:1623-1629.
9. Saito H, Yamada K, Hamanaka N, et al. Initial findings and progression of lung adenocarcinoma on serial computed tomography scans. *J Comput Assist Tomogr.* 2009;33:42-48.
10. Ishikawa H, Koizumi N, Morita T, et al. Ultrasmall pulmonary opacities on multidetector-row high-resolution computed tomography: a prospective radiologic-pathologic examination. *J Comput Assist Tomogr.* 2005;29:621-625.
11. Ikeda K, Awai K, Mori T, et al. Differential diagnosis of ground-glass opacity nodules: CT number analysis by three-dimensional computerized quantification. *Chest.* 2007;132:984-990.
12. Choi JA, Kim JH, Hong KT, et al. CT bronchus sign in malignant solitary pulmonary lesions: value in the prediction of cell type. *Eur Radiol.* 2000;10:1304-1309.
13. Takashima S, Maruyama Y, Hasegawa M, et al. CT findings and progression of small peripheral lung neoplasms having a replacement growth pattern. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180:817-826.
14. Gould MK, Fletcher J, Lannettoni MD, et al. American College of Chest Physicians. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132:1085-1305.
15. Dong B, Sato M, Sagawa M, et al. Computed tomographic image comparison between mediastinal and lung windows provides possible prognostic information in patients with small peripheral lung adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:1014-1020.
16. Nakazono T, Sakao Y, Yamaguchi K, et al. Subtypes of peripheral adenocarcinoma of the lung: differentiation by thin-section CT. *Eur Radiol.* 2005;15:1563-1568.
17. Yabuuchi H, Murayama S, Murakami J, et al. High-resolution CT characteristics of poorly differentiated adenocarcinoma of the peripheral lung: comparison with well differentiated adenocarcinoma. *Radiat Med.* 2000;18:343-347.
18. Ikehara M, Saito H, Kondo T, et al. Comparison of thin-section CT and pathological findings in small solid-density type pulmonary adenocarcinoma: prognostic factors from CT findings. *Eur J Radiol.* 2012;81:189-194.

Çorum İlindeki Mezbaha Çalışanlarında Leptospiroz Seroprevalansı

Seroprevalance of Leptospirosis Among Slaughterhouse Workers in Çorum Province

© Dilek Yağcı Çağlayık¹, © Ayşe Semra Güreşer²

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

Öz

Amaç: Leptospiroz tüm dünyada yaygın görülen zoonozlardandır. Mezbaha çalışanları leptospiroz enfeksiyonu geçirme açısından riskli meslekler arasında yer almaktadır. Bu çalışmanın amacı Çorum ilindeki resmi kayıtlı tüm mezbaha çalışanlarında seroprevalans oranını ve risk faktörlerini saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif izlem çalışmasında Haziran 2014 ve Haziran 2015'te Çorum ilinde resmi olarak kayıtlı tüm mezbaha çalışanlarına bir yıl ara ile iki kez ulaşılarak alınan serum örneklerinde Leptospiraya karşı antikor varlığı ve seropozitiflik için risk faktörleri araştırıldı.

Bulgular: Çalışma grubunu 25 mezbaha çalışanı oluşturdu. Çalışanların hepsi erkekti. Yaş ortalaması 37 idi, mesleki tecrübe yılı ortalaması ise 10 yıl idi. İlk defasında ulaşılan 25 çalışanın 15'ine bir sene sonra tekrar ulaşıldı ve aynı üç (%12) mezbaha çalışanında antikor saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda Çorum ili için mezbaha çalışanlarında Leptospiroz seroprevalansının %12 (3/25) olduğu görüldü. En yüksek seropozitiflik oranı Osmancık ilçesindeki mezbahada %33 (1/3) olarak rastlanırken, Sungurlu, Alaca ve İskilip'te seropozitifliğe rastlanmadı. Kişisel koruyucu ekipmanlardan eldiven ve önlüğü kullanma oranı %100 iken çizmenin %33 olmak üzere görece düşük kullanımı seropozitifliğe katkıda bulunabilecek faktörlerden olmak üzere dikkati çekti. Aradan geçen bir sene sonunda tekrar değerlendirilebilen 15 mezbaha çalışanı içinde yeni olguya rastlanmadı.

Anahtar Kelimeler: Mezbaha Çalışanları, Leptospirozis, Seroprevalans

Abstract

Objectives: Leptospirosis is one of the most common zoonotic diseases globally. Slaughterhouse workers are recorded among high risk occupations for leptospirosis. The aim of this study was to detect the seroprevalance rate and risk factors for leptospirosis among officially recorded slaughterhouse workers in Çorum province.

Materials and Methods: In this observational prospective study; whole slaughterhouse workers, who were officially recorded as working in Çorum province, were met twice on June 2014 and June 2015 with a year interval and antibody existence against Leptospira and risk factors for seropositivity were investigated.

Results: The study group consisted of 25 slaughterhouse workers, all male. Mean age was 37; mean job experience duration was 10 years. 15 out of 25 workers were met again after one year period and antibody was detected on the same three (12%) slaughterhouse workers.

Conclusion: Leptospirosis seroprevalance was detected as 12% (3/25) among slaughterhouse workers in Çorum province. There was no seropositivity in Sungurlu, Alaca and İskilip districts while the highest seropositivity rate was in Osmancık district, as 33% (1/3). Glove and apron usage rates were 100%, but it was noticed that boot usage rate was low as 33%, suggesting a contributing factor to seropositivity rate. There was no new case among 15 re-evaluated slaughterhouse workers after one year.

Key Words: Slaughterhouse Workers, Leptospirosis, Seroprevalance

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Dilek Yağcı Çağlayık,

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 216 625 45 45 E-posta: dilekyagcicaglayik@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3473-8073

Geliş Tarihi/Received: 31.10.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 13.11.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Leptospiroz; suda serbest yaşayabilen ve hayvanlarda renal enfeksiyonla ilişkili olan spiralli iki ucundan kıvrık, sporsuz, kapsülsüz, zorunlu aerob, adi boyalarla boyanmayan, hareketli bakteriler olan *Leptospiraların* neden olduğu, dünyanın her yerinde görülebilen yaygın zoonotik bir enfeksiyondur. Ülkemizde halk sağlığı açısından önemli olması ve ölümcül seyrebilmesi nedeniyle tanı konulduktan sonra 24 saat içinde bildirim zorunludur (1,2).

Leptospira cinsi, patojen serotipleri içeren *Leptospira interrogans* ve saprofit serotipleri içeren *Leptospira biflexa*'dan oluşmaktadır (2). *Leptospira interrogans*; *Icterohaemorrhagiae*, *Copenhageni*, *Canicola*, *Pomona*, *Australis*, *Autumnalis*, *Pyrogenes*, *Bratislava*, *Lai* gibi patojenik serovarları içine almaktadır (3). Sığırlar; Hardjo, Pomona, Grippotyphosa serotipler, küçükbaş hayvanlar Hardjo ve Pomona serotipler için rezervuar görevi görmektedir (4)

Epidemiyolojik olarak sığır ve domuz gibi enfekte hayvanlarla direkt temas ile, yağmurlu mevsimlerde ya da sel, deprem, kasırga gibi afetlerden sonra özellikle kemiricilerin rezervuar görevi görmesiyle çevrenin kontaminasyonu ile ve son olarak kentsel bölgelerin savaş ve afetlerle zarar görmesi sonrasında kemirici kaynaklı olmak üzere üç şekilde yayılmaktadır (4). Küçük memeliler, evcil çiftlik hayvanlarına, köpeklere ve insanlara bulaştırmaktadır (2). Konjonktivadan, derideki abrazyon veya kesilerden ve aerosol inhalasyonu ile girebilen etken, gölde veya dereye yüzme ile oral mukozaya temasla ya da yutma ile de insanlara bulaşmaktadır ve çok büyük oranda subklinik seyretmektedir (2,3).

İdrarla atılan leptospiralar nemli ortamda aylarca canlı kalabilir. Suyun sıcaklığının 28°C-38°C olması ve pH'nın 6,2-8,0 olması leptospiraların canlılığı için ideal koşulları sağlamakta olup yoğun yağış sonrası su yüzeyi ve toprakta yaşama olasılığının artması nedeniyle olgu artışları izlenmektedir (5,6).

Leptospiroz, bir hafta süren septisemik faz ve takiben antikor üretimi ve idrarla atılımı kapsayan immün faz olmak üzere bifazik seyretmektedir. Leptospiraların ikinci hafta olan immün fazda dokuların içine yerleşmesi sonucunda komplikasyonlar gelişir. İnkübasyon dönemi 1-2 hafta (2-30 gün) olup çoğu enfeksiyon subklinik ya da çok hafif geçtiğinden bildirim olmamaktadır (6). Hastada şikayet olarak ani başlayan ateş, üşüme titreme, baş ağrısı, myalji, karın ağrısı, ve konjonktival kızarıklık görülmektedir. Aseptik menenjit %25 görülmektedir. Hastaların %5-10'unda leptospirozun ikterik formu olan ve ilerleyici olabilen Weil hastalığı görülür. Sarılığa ek olarak akut böbrek yetmezliği, pulmoner hemoraji, kardiyak aritmi de gelişebilir. Laboratuvar tanısında duyarlı olmayan "Karanlık Alan Mikroskopu" altında örneğin incelenmesi, dokuda gümüşleme

boyasıyla inceleme, dokuda, BOS'ta, serumda ve idrarda leptospira DNA'sını bulmaya yönelik Polimeraz zincir tepkimesi metotları kullanılmaktadır. Akut ve konvelasan dönemde Mikroaglütinasyon testi ile tanı duyarlı bir yöntemdir. Serolojik tanıda kullanılan ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yönteminde, rekombinant lipoproteinler kullanılmakta olup enfeksiyondan 30 gün sonra duyarlılık %90'ın üzerinde, özgüllük %88-95 olarak bildirilmiştir (3,7,8).

Riskli meslekler olarak kabul edilen çiftçiler, besiciler, veterinerler ve mezbaha işçileri rezervuar hayvanlarla direkt temasları nedeniyle riskli gruplardır. Madencilik, kanalizasyon işçileri, askerler, balık çiftliği çalışanları, pirinç tarlası işçileri ve şeker kamışı kesen işçiler de nemli toprak ve suyla temas ettiklerinden indirekt temas nedeniyle riskli gruptur. Rekreasyon aktiviteleri de riskli kabul edilmektedir (2,3). Bu çalışmada amaç, riskli grupta yer alan ve Çorum ilinde resmi kayıtlı olarak çalışan mezbaha çalışanlarında Leptospiroz için seroprevalans oranını ve diğer riskli aktiviteleri de sorgulayarak, risk faktörlerini saptamaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için etik kurul onayı, Ankara Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 24 Mart 2014 tarih ve 05-217-14 karar numarası ile alınmış olup, gönüllüler yazılı olarak bilgilendirilmiş ve onamları alınmıştır.

Çorum ili merkezi, Alaca, İskilip, Osmancık ve Sungurlu ilçelerinde çalışmakta olan tüm resmi kayıtlı mezbaha çalışanlarına Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı ve Sağlık Bakanlığı'ndan alınan resmi izinle (80962070 sayı numarası) ulaşıldı. Çalışmaya dahil edilme kriteri 18 yaş üstü mezbaha çalışanı olmak, tek dışlanma kriteri ise kanama diyatezine sahip olmaktı. Haziran 2014 ve Haziran 2015 arası dönemde, prospektif gözlemsel bir çalışma olarak yürütüldü.

Saha Çalışması

Çorum, Karadeniz bölgesinde yer almakta olup yılda 109 günün yağışlı geçtiği, yıllık yağış miktarının 427 mm, ortalama sıcaklığın en çok 21,3°C (-27,2°C-42,6°C) olduğu karasal iklimin hüküm sürdüğü bir ilimizdir (9). Kızılırmak nehrinin 182 km'si (%13,4'ü) Çorum ili sınırları içerisinde kalmaktadır. Çorum'un yerüstü su potansiyelinin önemli bir kısmını bu nehrimiz oluşturmaktadır (10).

Çorum'da bulunan dört ilçe ve il merkezindeki beş mezbahada 2014 yılı Haziran ayı içinde toplam 25 mezbaha çalışanına ulaşıldı. Çalışanların tamamı çalışma hakkında bilgilendirildi, kan örneği vermeyi kabul etti. Gönüllü çalışanlardan onay alındı. Çalışanların demografik bilgileri kaydedilerek riskli davranışları sorgulandı (Tablo 1). Bir sene sonra, Haziran 2015'te 25 çalışanın 15'ine ulaşılabildi ve yeni serum örneği alındı.

Çalışanların, çalıştıkları mezbahanın bulunduğu ilçe, yaş, eğitim düzeyi, meslekleri, mesleki tecrübeleri, daha önce leptospiroz geçirip geçirmediği, hayvan yakalama, deri yüzme, et kesimi, mezbaaha temizliği işlerinden hangilerini yaptıkları, kan teması veya kesi olup olmadığı, kişisel koruyucu ekipmanlardan eldiven, önlük, gözlük, maske, çizme, bone kullanımlarının olup olmadığı, tarım ve hayvancılıkla uğraş, kemirici ısırığı, fare tutma, kemirici ile aynı ortamda bulunma, fare idrarıyla temas, nehir veya göl kenarında piknik, ormanda piknik, yürüyüş, çıplak ayakla su kenarında yürüme varlığı gibi rekreasyon aktiviteleri bir anket formu aracılığıyla sorgulandı.

Seroloji Çalışması

Yirmi beş çalışana ait toplam 55 serum örneği, Çorum ilinden soğuk zincir ile Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı Viroloji Laboratuvar'ına gönderildi. Serumlar, çalışma gününe kadar -20°C'de muhafaza edildi. Üretici firma önerilerine uygun olarak özgüllüğü %97 olarak belirtilen Serion ELISA classic Leptospira IgG ESR 125 G V

14.11/12-1 Kiti (D-97076 Würzburg, Almanya) kullanılarak test prosedürü yerine getirildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışma kapsamında toplanan veriler IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 21.0 paket programı ile analiz edildi. Kesikli veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için ortalama \pm standart sapma, medyan (ortanca) tanımlayıcı değer olarak verildi.

Bulgular

Tüm çalışanların cinsiyeti erkekti. Çalışanların yaşı ortalama 37,8 (23-56) yıl idi, mesleki tecrübe ortalamaları 10 (1- 45) yıl idi. Kemirici teması iki gönüllüde (%8) mevcuttu. Kesi dokuz çalışanda (%36), el, yüz ya da göze kan teması 17 çalışanda (%68) mevcuttu. Kişisel koruyucu ekipman kullanımı en yüksek eldiven için (%96) en düşük gözlük için (%36) kaydedildi. Rekreasyon aktivitesi olarak nehir veya göl kenarında piknik veya kamp sekiz (%32), ormanda piknik yedi (%28) çalışan tarafından yapılmaktaydı (Tablo 2).

Tablo 1: Gönüllülere ait demografik veriler

	İlçe	Yaş	Eğitim	Meslek	Tecrübe yılı	Kemirici teması	Mezbaha temizliği	Tarım ve/veya hayvancılık	Rekreasyon aktiviteleri	Seroloji sonucu ve ziyaret sayısı
1	Alaca	31	Lise	Kasap	8	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Negatif (1)
2	Alaca	33	Ortaokul	Kasap	9	Evet	Evet	Hayır	Evet	Negatif (2)
3	Alaca	30	İlkokul	Kasap	7	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Negatif (2)
4	İskilip	35	Lise	Kasap	15	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Negatif (2)
5	İskilip	28	Ortaokul	Kasap	4	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Negatif (1)
6	İskilip	41	İlkokul	Kasap	4	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Negatif (1)
7	Osmancık	36	Lise	Kasap	10	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Negatif (2)
8	Osmancık	31	İlkokul	Kasap	1	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Pozitif (2)
9	Osmancık	36	İlkokul	Kasap	5	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Negatif (1)
10	Sungurlu	31	Üniversite	Kasap	3	Evet	Hayır	Hayır	Evet	Negatif (1)
11	Merkez	37	İlkokul	Kasap	14	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Negatif (2)
12	Merkez	26	Üniversite	Kasap	3	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Negatif (1)
13	Merkez	48	İlkokul	Kasap	10	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Negatif (2)
14	Merkez	41	İlkokul	Kasap	10	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Negatif (2)
15	Merkez	37	İlkokul	Kasap	11	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Negatif (1)
16	Merkez	46	Ortaokul	Kasap	30	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Negatif (2)
17	Merkez	42	İlkokul	Kasap	10	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Pozitif (2)
18	Merkez	23	İlkokul	Kasap	1	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Negatif (2)
19	Merkez	48	Üniversite	Veteriner	25	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Negatif (1)
20	Merkez	29	İlkokul	Kasap	4	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Negatif (2)
21	Merkez	49	İlkokul	Kasap	15	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Negatif (1)
22	Merkez	56	İlkokul	Kasap	45	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Negatif (1)
23	Merkez	46	İlkokul	Kasap	1	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Negatif (2)
24	Merkez	51	İlkokul	Kasap	6	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Negatif (2)
25	Merkez	34	İlkokul	Kasap	1	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Pozitif (2)

Tablo 2: Çorum ili mezbaha çalışanlarının demografik özellikleri

		N	%
Seroloji	Negatif	22	88,0
	Pozitif	3	12,0
İlçe	Alaca	3	12,0
	İskilip	3	12,0
	Merkez	15	60,0
	Osmancık	3	12,0
	Sungurlu	1	4,0
Eğitim düzeyi	İlkokul	16	64,0
	Ortaokul	3	12,0
	Lise	3	12,0
	Üniversite	3	12,0
Meslek	Kasap	24	96,0
	Veteriner	1	4,0
Leptospiroz hikayesi	Hayır	25	100,0
Hayvan yakalama	Evet	14	56,0
	Hayır	11	44,0
Deri yüzmeye	Evet	18	72,0
	Hayır	7	28,0
Et kesimi	Evet	22	88,0
	Hayır	3	12,0
Mezbaha temizliği	Evet	4	16,0
	Hayır	21	84,0
Kan teması yüz el göz	Evet	17	68,0
	Hayır	8	32,0
Kesi el yüz gövde	Evet	9	36,0
	Hayır	16	64,0
Eldiven	Evet	24	96,0
	Hayır	1	4,0
Önlük	Evet	23	92,0
	Hayır	2	8,0
Gözlük	Evet	9	36,0
	Hayır	16	64,0
Maske	Evet	18	72,0
	Hayır	7	28,0
Çizme	Evet	16	64,0
	Hayır	9	36,0
Bone	Evet	21	84,0
	Hayır	4	16,0
Tarımla uğraş	Evet	1	4,0
	Hayır	24	96,0
Hayvancılıkla uğraş	Evet	2	8,0
	Hayır	23	92,0
Kemirici ısırtığı	Evet	0	0,0
	Hayır	25	100,0

Leptospiroz geçirildiğini gösteren anti-Leptospira IgG pozitifliğine üç (%12) çalışmada rastlandı. Sungurlu, Alaca ve İskilip'te pozitifliğe rastlanmadı, Osmancık'ta bir çalışmada (%33), merkezde iki çalışmada (%13) seropozitiflik görüldü. Seropozitiflik saptanan Osmancık ve merkez mezbaha çalışanlarının hiçbirisi mezbaha temizliğine katılmamakta ve hepsi et kesimi işini yapmaktaydı.

Eldiven ve önlük kullanımı %90'ın üzerinde idi. Çizme kullanımı seropozitif çalışanlarda %33 iken, seronegatiflerde %68 olarak kaydedildi (Tablo 3).

Eldiven ve önlük seropozitif çalışanların üçü tarafından da kullanılmaktaydı. Gözlük, bone ve çizme ise bir çalışan tarafından kullanılmaktaydı.

Seropozitif olan çalışanların hiçbirinde kemirici teması hikayesi mevcut değildi. Fare idrarıyla temas, kemirici tarafından ısırılma ya da kemirici yakalamaya rastlanmadı (Tablo 4). Kemirici ile aynı ortamda bulunmaya Sungurlu ve Alaca'da birer çalışmada rastlandı. Nehir ve göl kenarında piknik sekiz çalışmada (%32), ormanda piknik yedi çalışmada (%28) mevcuttu. Rekreasyon

Tablo 2'nin devamı

	Evet	0	0,0
Fare tutma	Evet	0	0,0
	Hayır	25	100,0
Kemirici ile aynı ortam	Evet	2	8,0
	Hayır	23	92,0
Fare idrarıyla temas	Evet	0	0,0
	Hayır	25	100,0
Nehir göl kenarında piknik kamp	Evet	8	32,0
	Hayır	17	68,0
Ormanda piknik yürüyüş	Evet	7	28,0
	Hayır	18	72,0
Çıplak ayakla su kenarında yürüme	Evet	0	0,0
	Hayır	25	100,0

N: sayı

Tablo 3: Kişisel koruyucu ekipman kullanımının seropozitifliğe göre dağılımı

	Seroloji							
	Negatif		Hayır		Pozitif		Hayır	
	Evet	%	N	%	Evet	%	N	%
Eldiven	21	95,5	1	4,5	3	100,0	0	0,0
Önlük	20	90,9	2	9,1	3	100,0	0	0,0
Gözlük	8	36,4	14	63,6	1	33,3	2	66,7
Maske	15	68,2	7	31,8	3	100,0	0	0,0
Çizme	15	68,2	7	31,8	1	33,3	2	66,7
Bone	18	81,8	4	18,2	3	100,0	0	0,0

N: Sayı

aktivitesi sadece bir çalışmada mevcut olup bu çalışan aynı zamanda koyun, keçi ve sığır beslemekte olup hayvancılıkla uğraşmakta ve bu nedenle ormanda yürüyüş yapabilmekteydi.

Hayvan yakalama, deri yüzme, et kesme ve mezbaha temizliği ile seropozitiflik arasında bir ilişki yoktu. Mezbaha temizliği seropozitif çalışanların hiçbiri tarafından yapılmıyordu (Tablo 5). Mezbaha temizliği yapan dört çalışan ise seronegatifti.

Mezbaha çalışanlarında kesi veya kan teması bulunmasının seropozitiflik için risk teşkil etmediği saptandı.

Çalışanlardan sadece bir tanesi tarım ile uğraşıyordu ve seronegatifti. Seropozitif olan üç çalışandan birinin hayvancılık yaptığı görüldü.

Tartışma

Çorum'da ilçeler arasında seroprevalans oranı farklılık gösterdi. Sungurlu, Alaca ve İskilip'te pozitifliğe rastlanmazken, Çorum ili çeltik üretiminde ilk sırada yer alan Osmancık'ta %33, merkezde %13 seropozitiflik görüldü (10). İran'da da mezbaha çalışanlarını kapsayan bir seroprevalans çalışmasında seropozitiflik yüzdeleri bölgelere göre farklılık göstermiş olup daha kuru olan yerlerde seropozitifliğin daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Hayvancılıkla uğraşın olduğu Sistan Belucistan eyaletinde %23, Tahran'da %58 olması havanın daha kuru ve çöl iklimi olmasına bağlanmıştır (11).

Türkiye'de 1959'da pirinç ekimi yapılan güney illeri, Karacabey harası ve Karadeniz'de leptospiroza %2-12 rastlandığına dair çalışmalar mevcuttur. 1997'de yapılan bir çalışmada Samsun'da seropozitiflik %4,3 olarak kaydedilmiş ve hayvancılıkla uğraşanların tamamı seronegatif bulunmuş, en yüksek oran çeltik işçilerinde %13 (5/36) olmak üzere sadece çiftçilerde seropozitifliğe rastlanmıştır (12). Ankara'dan yapılan mezbaha işçilerinde sıklık %1,96 olarak bulunurken Zonguldak'ta maden

işçilerinde %0 olarak kaydedilmiştir (13,14). Bu çalışmalara göre bulduğumuz seroprevalans oranı %12 ile mezbaha çalışanlarının riskli meslek grubu olduğunu düşündürecek bir oran olarak kabul edilebilir.

Ankara'dan yapılmış olan mezbaha çalışanları çalışmasında risk faktörleri sorgulanmamış olmakla birlikte seropozitifliğin %1,96 olarak düşük bulunmasında Koruyucu giysi ve eldiven kullanım artışı, farelerle etkin mücadele ve kanalizasyon sistemlerinin yaygınlaşması gibi faktörlerin rol oynamış olabileceği belirtilmiştir (13). Bizim çalışmamızda mezbaha çalışanlarında rastlanan yüksek kişisel koruyucu ekipman kullanımına rağmen seroprevalans daha önce aynı meslek grubunda yapılmış Ankara çalışmasına göre %12 olmak üzere daha yüksek bulunmuştur. Çorum ili genelinde tüm mezbahalarda da eldiven ve önlük

Tablo 5: Mezbahada yapılan işlerin seropozitifliğe göre dağılımı

	Seroloji				
	Negatif		Pozitif		
	N	%	N	%	
Hayvan yakalama	Evet	13	92,9	1	7,1
	Hayır	9	81,8	2	18,2
Deri yüzme	Evet	16	88,9	2	11,1
	Hayır	6	85,7	1	14,3
Et kesimi	Evet	19	86,4	3	13,6
	Hayır	3	100,0	0	0,0
Mezbaha temizliği	Evet	4	100,0	0	0,0
	Hayır	18	85,7	3	14,3
Kan teması yüz el göz	Evet	16	94,1	1	5,9
	Hayır	6	75,0	2	25,0
Kesi el yüz gövde	Evet	8	88,9	1	11,1
	Hayır	14	87,5	2	12,5

N: Sayı

Tablo 4: Riskli davranışların seropozitifliğe göre dağılımı

	Seroloji							
	Negatif				Pozitif			
	Evet		Hayır		Evet		Hayır	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Tarımla uğraş	1	4,5	21	95,5	0	0,0	3	100,0
Hayvancılıkla uğraş	1	4,5	21	95,5	1	33,3	2	66,7
Kemirici ısırtığı	0	0,0	22	100,0	0	0,0	3	100,0
Fare tutma	0	0,0	22	100,0	0	0,0	3	100,0
Kemirici ile aynı ortam	2	9,1	20	90,9	0	0,0	3	100,0
Fare idrarıyla temas	0	0,0	22	100,0	0	0,0	3	100,0
Nehir ve göl kenarında piknik kamp	8	36,4	14	63,6	0	0,0	3	100,0
Ormanda piknik yürüyüş	6	27,3	16	72,7	1	33,3	2	66,7
Çıplak ayakla su kenarında yürüme	0	0,0	22	100,0	0	0,0	3	100,0

N: Sayı

kullanımının %90'ın üzerinde olduğu gözlenmiştir. İstatistiksel olarak anlam yakalanamamış olsa da seropozitif bireylerde çizme kullanımının %33 olmak üzere %68 kullanım oranına sahip seronegatif bireylerden daha düşük oranda olması dikkati çekmiştir (Tablo 3). Hindistan'da yapılan seroprevalans çalışmasında da seropozitiflikteki yükseklik çizme giyilmemesine bağlanmıştır (15). Yeni Zelanda'da yapılan benzer bir çalışmada da eldiven, maske, gözlük, bonenin enfeksiyona karşı koruyucu olmadığı bunun sebebinin yanlış kullanım olabileceği üzerinde durulmuştur (16).

Çorum ili mezbaha çalışanlarında mesleki risk dışı riskler sorgulanmış olup çıplak ayakla su kenarında yürüme gibi tropik ve fakir ülkelerde risk faktörü kabul edilen aktivitelerin ülkemiz için söz konusu olmadığı ortaya çıktı (17). Fare idrarıyla temas, kemirici tarafından ısırılma ya da kemirici yakalamaya hiçbir çalışmada rastlanmadı (Tablo 4). Kemirici ile aynı ortamda bulunma öyküsüne Sungurlu ve Alaca mezbahalarında seronegatif olan birer çalışmada rastlandı. Nehir ve göl kenarında piknik %32 ile sekiz çalışan, ormada piknik %28 ile yedi çalışan tarafından yapılmaktaydı. Bu rekreasyon aktivitelerinin seropozitiflikle ilişkisi anlamlı bulunmadı (Tablo 4).

Avusturya'da askerlik yapmış sağlıklı bireylerde yapılmış olan çalışmada %23 gibi yüksek bir oran bulunmuş ve herhangi bir risk faktörü saptanamamıştır ve rekreasyon aktivitelerinin sorgulanmasında daha fazla geriye gidilerek sorgulanma gerekliliği sonucu çıkarılmıştır (18). Bizim çalışmamızda da sadece son 1 ay sorgulanmış olup seropozitif çıkan üç kişiden ikisinin mezbahada sadece bir senedir çalıştıkları, seropozitifliğin mezbaha nedeni olma ihtimalinin daha düşük olabileceği düşünülmüştür.

İran'da pirinç tarlası işçilerinde leptospiroz seroprevalansının %36,1 bulunmasında çıplak ayakla çalışma ve ırmaklardan gelen kontamine suyla bol sulu tarım uğraşı suçlanmıştır (17). Hindistan'da riskli gruplarda yapılan seroprevalans çalışmasında tarım işçilerindeki seropozitiflik %62,5 bulunmuş olup özellikle sulu tarımın söz konusu olduğu pirinç tarlasında çalışmak riskli bulunmuştur (15).

Mezbahada hayvan yakalama, deri yüzme, et kesme ve mezbaha temizliği işleriyle seropozitiflik arasında bir ilişki bulunmadı. Hatta seropozitif çalışanlardan hiçbiri mezbaha temizliği yapmıyordu (Tablo 5). Mezbaha temizliği yapan dört çalışan ise seronegatif bulundu, kişisel koruyucu ekipman kullanımının yüksek oranda sağlanıyor olmasının bu durumu sağlamış olabileceği düşünüldü. Kenya'da yapılan prevalans çalışmasında mezbaha çalışanlarının mezbahada ne iş yaptıklarından bağımsız olarak iş sırasında sigara içmeleri, yemek yemeleri ya da içmeleri ve sakatatları temizlemeleri mezbaha içinde seropozitiflik riskini arttıran eylemler olarak bulunmuş olup önlük kullanımı koruyucu unsur olarak saptanmıştır (19).

Mezbaha çalışanlarında kesi veya kan teması bulunmasının seropozitiflik için risk teşkil etmediği saptandı. Yüksek oranda eldiven ve önlük kullanımının bu sonucu sağlamış olabileceği düşünüldü fakat kişisel koruyucu ekipman kullanımının sözkonusu olmadığı halde bu bulguya benzer şekilde İllinois'te bir triatlon yarışmasında çıkan salgında atletlerde kesi varlığının, *Leptospira* tespit edilen gölde yüzülmesine rağmen, bulaş açısından risk teşkil etmediği fakat suyun yutulmasının risk taşıdığı tespit edilmiştir (5).

Tarım ile uğraş sadece bir seronegatif mezbaha çalışanında buğday toplama şeklindeydi. Seropozitif olan üç çalışandan birinin ek olarak hayvancılıkla uğraştığı tespit edildi (Tablo 4). Mezbaha çalışanlarının kesim sırasında koruyucu ekipman kullanımına uyumunun yüksek oranda sağlandığı fakat hayvancılık sırasında bariyer önlemlerin alınamaması hayvancılığın direkt temaslara bulaş açısından daha riskli olabileceğini düşündürmektedir. Ülkemizde hayvanlarda leptospiroz ile ilgili yapılmış çalışmalarda; Afyon ve Aksaray'da 1999-2000'de mandalarda %32,26 seropozitifliğe rastlanmış olup insanlara geçişte suçlanmıştır. Rastlanan en sık serotip %67 ile hardjo-hardjoprajitma olurken *Grippytyphosa* and *Icterohaemorrhagiae* de rastlanmıştır (20). Hasta hayvanlardan gönderilen serumlardan yapılmış bir çalışmada koyunlarda %8, sığırlarda %45 seropozitifliğe rastlanmış olup, küçükbaş koyunların problem olmadığı anlaşılmakta ve esas olarak sığır kesiminin bulaş açısından risk teşkil edebileceği düşünülmüştür (21). Diyarbakır'da kesime gelen sağlıklı sığırlarda serolojik olarak hastalığa rastlanmamasına rağmen idrar örneklerinde moleküler olarak %9,4 oranında pozitifliğe rastlanmış ve bulaş açısından sağlıklı hayvanların da risk teşkil ettiği gösterilmiştir (22). Çorum ili mezbahalarında küçükbaş ve büyükbaş kesim oranının yarı yarıya olduğu bilgisi edinilmiş olup bu bölgede özellikle büyükbaş hayvanlarda moleküler ve serolojik metotlarla *Leptospira*ya yönelik yapılacak prevalans çalışmalarına ihtiyaç olduğu görülmüştür.

Yaptığımız çalışmada bir sene sonra çalışanların 15'inin serumlarında tekrar serolojik çalışma yapıldığında aynı üç kişide seropozitifliğin saptanması, yeni olgunun ortaya çıkmamasını düşündürürken kullanılan ticari ELISA testinin tekrarlanabilirlik özelliğinin yüksek olduğuna da işaret eden bir bulgu olarak kabul edildi. Ayrıca bu durum her ne kadar sayı az da olsa son bir sene için mezbaha koşullarının sanitasyon açısından iyi durumda olduğunu da düşündürmüştür.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çorum'daki mezbaha çalışanlarının tümünü almamıza rağmen bu çalışmada evrenin kendi sayısının düşük olması istatistiksel anlamlılığın ortaya çıkartılamamasına neden olmuştur.

Mesleki riskten bağımsız olarak temiz suya ulaşım, temel temizlik durumu da enfeksiyon riskini etkilemektedir. Çorum ilinde bir kontrol grubunun seçilerek bu çalışmanın karşılaştırmalı olarak genişletilerek yapılması halk sağlığı politikalarını etkileyebilecek daha çok veri elde etmesini sağlayacaktır.

Sonuç

Leptospira bakterisi ile karşılaşıldığını gösteren çalışmamız hastalığın sıklıkla subklinik geçtiğini göstermekte olup mezbahalarda kontrol önlemlerinin yüksek oranda alınmasına rağmen yüksek seroprevalans oranlarının bölgede hayvanlardaki hastalık yaygınlığının ortaya çıkartılmasını, mezbahada koruyucu ekipmanların kullanımından ziyade etkin kullanımının ölçülmesini, ve meslek dışı maruziyet üzerinde durulmasını gerekli kılmıştır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 24 Mart 2014 tarih ve 05-217-14 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Hasta Onayı: Gönüllüler yazılı olarak bilgilendirilmiş ve onamları alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Dizayn: D.Y.Ç., Veri Toplama: A.S.G., D.Y.Ç., Analiz veya Yorumlama: D.Y.Ç., Literatür Arama: D.Y.Ç., Yazan: D.Y.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma, Avrupa birliği 7. Çerçeve Programı kapsamında kabul edilmiş 2010-260427 sayılı Proje desteği ile desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi, Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi, Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2005.
2. Levett NP. *Leptospira*. In: Versalovic J, Carroll KC, Jorgensen JH, Funke G, Landry ML, Warnock DW. Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. Washington DC: ASM Press; 2011. s. 916-921.
3. Haake DA, Levett NP. *Leptospira* species (Leptospirosis). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. s. 2714-2719.
4. Levett PN. Leptospirosis. Clin Microbiol Rev. 2001;14:296-326.
5. Morgan J, Bornstein SL, Karpati AM, et al; Leptospirosis Working Group. Outbreak of leptospirosis among triathlon participants and community residents in Springfield, Illinois, 1998. Clin Infect Dis. 2002;34:1593-1599.
6. Guerra MA. Leptospirosis. J Am Vet Med Assoc. 2009;234:472-478.
7. Marquez A, Djelouadji Z, Lattard V, et al. Overview of laboratory methods to diagnose Leptospirosis and to identify and to type leptospires. Int Microbiol. 2017;20:184-193.
8. Courdurie C, Le Govic Y, Bourhy P, et al. Evaluation of different serological assays for early diagnosis of leptospirosis in Martinique (French West Indies). PLoS Negl Trop Dis. 2017;11:e0005678.
9. TC. Tarım ve Orman Bakanlığı Meteoroloji Genel Müdürlüğü, İllere Ait Mevsim Normalleri İstatistikleri, <https://www.mgm.gov.tr/veridegerlendirme/il-ve-ilceler-istatistik.aspx?k=A&m=CORUM>, (Erişim zamanı:24.10.2019.)
10. <https://corum.tarimorman.gov.tr/belgeler/corum%20tarımı%2016.10.2015%20pdf.pdf> (Erişim zamanı:24.10.2019.)
11. Esmaili S, Naddaf SR, Pourhossein B, et al. Seroprevalence of Brucellosis, Leptospirosis, and Q Fever among Butchers and Slaughterhouse Workers in South-Eastern Iran. PLoS One. 2016;11:e0144953.
12. Şencan İ, Leblebicioğlu H, Sünbül M, et al. Samsun'da İnsan ve Hayvanlarda Leptospirosis Sıklığı Flora. 1999;4:58-63
13. Babür C, Ozdemir V, Kiliç S, et al. Anti-*Leptospira* antibodies in slaughterhouse workers in Ankara. Mikrobiyol Bul. 2003;37:143-150.
14. Yılmaz Ö, Çelebi G, Atabek E, et al. Zonguldak Bölgesinde Kömür Madeni İşçilerinde Leptospiroz Seroprevalansı. Klimik Dergisi. 2019;32:174-177.
15. Sharma S, Vijayachari P, Sugunan AP, et al. Seroprevalence of leptospirosis among high-risk population of Andaman Islands, India. Am J Trop Med Hyg. 2006;74:278-283.
16. Dreyfus A, Benschop J, Collins-Emerson J, et al. Sero-prevalence and risk factors for leptospirosis in abattoir workers in New Zealand. Int J Environ Res Public Health. 2014;11:1756-1775.
17. Alavi SM, Khoshkho MM. Seroprevalence Study of Leptospirosis Among Rice Farmers in Khuzestan Province, South West Iran. Jundishapur J Microbiol. 2014;7:e11536.
18. Poepl W, Orola MJ, Herkner H, et al. High prevalence of antibodies against *Leptospira* spp. in male Austrian adults: a cross-sectional survey, April to June 2009. Euro Surveill. 2013;18.pii: 20509.
19. Cook EA, Glanville WA, Thomas LF, et al. Risk factors for leptospirosis seropositivity in slaughterhouse workers in western Kenya. Occup Environ Med. 2017;74:357-365.
20. Kenar B, Ozdemir V. The seroprevalence of leptospirosis in Anatolian buffaloes in Turkey. Revue Med Vet. 2013;164:331-335.
21. Özdemir V, Erol E. Leptospirosis in Turkey. Veterinary Record. 2002;150:248-249.
22. Yeşilmen S, Arserim NB, Işık N, et al. Determination of Prevalence of Pathogenic *Leptospira* spp. by Real-Time PCR in Cattle in Diyarbakır. YU Veteriner Fakültesi Dergisi. 2012;23:137-139.

Tokat İlinde Fatal ve Fatal Olmayan Olgularda Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsünün Moleküler Analizi

Molecular Analysis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Among Fatal and Non-fatal Cases in Tokat Province

© Dilek Yağcı Çağlayık¹, © Fatma Bayraktar²

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı, Ankara, İstanbul

Öz

Amaç: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), ülkemizde 2002'den beri görülmekte ve %5 ölüm oranı ile seyretmektedir. Çalışmada, Türkiye'de en çok olgu bildirimini yapan il olan Tokat'ın ilçelerinden toplanan hasta serumlarında saptanan KKKA virüslerinin genomlarının M segmentlerinde fataliteden sorumlu olabilecek herhangi bir farklılık olup olmadığının ortaya çıkarılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: KKKA olgularının en çok görüldüğü Mart-Ağustos 2014 döneminde Tokat'ın ilçelerinden başvuran dokuzu eks olan, 10'u şifa ile taburcu olan 19 hasta çalışmaya alındı. Viral RNA elde edilerek, M segment bölgesi PCR ile çoğaltılarak saflaştırıldı ve sekans analizine tabi tutuldu.

Bulgular: Elde edilen M segment dizileri Avrupa grubuna girmektedir, Rusya ve Kosova virüsleri ile yakın ilişki saptandı, hatta filogenetik ağaçta aynı dal altında toplandı. Ancak 19 alttıpten yedisi ayrı bir grup oluşturdu. Bu yedi alt tipte Kosova Hoti genotipinde olduğu gibi R1532K mutasyonu, yine Kosova ve Rusya genotiplerinde bulunan ancak Türkiye'den bildirilen diğer genotiplerde bulunmayan L1601F mutasyonu gözlemlendi ve bu nedenle ayrı bir alt grup olarak tanımlandı.

Sonuç: Bu çalışmada Almus'ta yaşayan ve karı koca olan; M segment analizi Turkey/Almus01/2014 olarak aynı çıkan hastalardan birinin eks olması diğerinin şifa ile taburcu olması fataliteden sadece viral suşun değil bireysel faktörlerin de olduğu görüşünü desteklemektedir. Belli dönemlerde fatalite oranının arttığı şüphesi doğsa da her sezon bitiminde fatalite oranının aynı kalması virüste fataliteyi arttıracak bir mutasyonun henüz gelişmediğini düşündürmektedir, bu çalışmada elde edilen veriler bu görüşü desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: KKKA, Tokat, Sekans Analizi

Abstract

Objectives: Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is seen in our country with fatality rate of 5% since 2002. It was aimed to reveal if there were any differences responsible from fatalities in M segments of CCHF viruses detected in patients' sera in Tokat province, reporting the most of the cases in Turkey.

Materials and Methods: Nineteen patients, applying to hospital whom, nine were later ex and 10 were discharged with cure, from the same regions of Tokat districts between March to August 2014, which is the period of most number of CCHFV cases reported, were included. Viral RNA was isolated, M segment region was amplified and sequence analysis was performed.

Results: Obtained M segment nucleotide sequences were found to be in Europe clade having close relation with Russian and Kosovo strains on the same branches of the phylogenetic tree. Seven out of 19 viruses were in a different group because they had R1532K mutation like Russian and Kosovo strains and L1601F mutation which was not found to exist in the genotypes reported from Turkey, before.

Conclusion: In this study, Turkey/Almus01/2014 M segment analysis was found identical in a couple living in Almus, whom one of them had died while one was discharged from hospital with cure, suggesting individual factors were also responsible from fatality, not only viral strain. On certain periods although suspicion of high mortality rate occurs, at the end of each disease season, fatality stays on the same rate, suggesting there are not any viral mutations increasing fatality. Data on this study support this hypothesis.

Key Words: CCHFV, Tokat, Sequence Analysis

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Dilek Yağcı Çağlayık,
Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 216 625 45 45 E-posta: dilekyagcicaglayik@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3473-8073

Geliş Tarihi/Received: 04.11.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 13.11.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi virüsü (KKKAV); Bunyavirales takımı, Nairoviridae ailesi ve Orthonairovirus cinsine mensup bir virüs olup zarflı, heliksel yapılı, 90-100 nm çapında, tek iplikli, negatif polariteli bir RNA virüsüdür. Genomu üç segmentli olup S (Small) genom segmenti; nükleokapsid proteinini, M (Medium) segmenti; tek bir açık okuma çerçevesi (ORF) kodlar ve daha sonra ayrılarak zarf glikoproteinleri olan Gn (G1) ve Gc (G2)'yi ve 250 aminoasitlik mûsin benzeri birimi (mucin like domain) kodlar. L (Large) segmenti ise; RNA bağımlı RNA Polimeraz enzimini kodlamaktadır (1,2).

Hücre üzerindeki reseptörüne, KKKAV Gc glikoproteinini ile bağlanır. DC-SIGN (kalsiyum bağımlı lektin hücre yüzey molekülü) molekülü KKKAV'nin hücreye girişinde rol oynamaktadır (3).

Filogenetik analizler KKKAV'nin; hat I (Asya I), hat II (Asya II), hat III (Afrika III), hat IV (Avrupa I), hat V (Afrika II), hat VI (Avrupa II) ve hat VII (Afrika I) olmak üzere yedi hattının (genotip, clade) olduğunu ortaya koymuştur. Bu farklılık virüsün yaygın olarak dolaştığının göstergesidir. İklim ve bitki örtüsü farklılaştıkça KKKAV farklı kene ve omurgalı türlerine uyum sağlamış ve bu durum lokal varyantların ortaya çıkmasını sağlamıştır. Keneye özgü virüs hatlarının mevcudiyeti virüsün konakçı ile evriminin beraber gerçekleştiğinin kanıtı olarak düşünülmektedir (1,2,4).

Balkanlar, Rusya ve Türkiye'de bulunan virüsler Avrupa 1 hattında sıralanmaktadır. Yunanistan, Türkiye ve İran'da bulunan AP92 ve AP92 benzeri suşlar Avrupa II hattını oluşturur. Asya I, Orta doğu'daki virüsleri, Asya II; Çin, Kazakistan, Tacikistan, Özbekistan'daki virüsleri kapsamaktadır (1,5,6).

Türkiye'de KKKA nedeniyle ölüm oranı %5 ile seyretmektedir. Viremi düzeyinin 108 kopya/mL'den fazla olması KKKA'da mortaliteyi etkileyen faktörlerden biri olarak bildirilmiştir (7).

Tıbbi bakım ve dolaşan viral suşlardaki farklılığın mortalitede farklılığa neden olduğu düşünülmekte fakat bununla ilgili dökümente edilmiş bilgiye ulaşılamamaktadır (1,8).

Bu çalışmada 2014 yılında aynı dönem içinde aynı bölgeden başvuran PCR pozitifliğiyle tanı konmuş, fatal seyreden ve fatal seyretmeyen olgular alındı. Bu olgularda tespit edilen virüslerin M segmentlerinde fataliteden sorumlu olabilecek bir farklılık olup olmadığının ortaya çıkarılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için etik kurul onayı, Ankara 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30.09.2009 tarih ve 20090928 karar numarası ile alınmıştır. Retrospektif olduğundan hastalardan onam alınmamıştır.

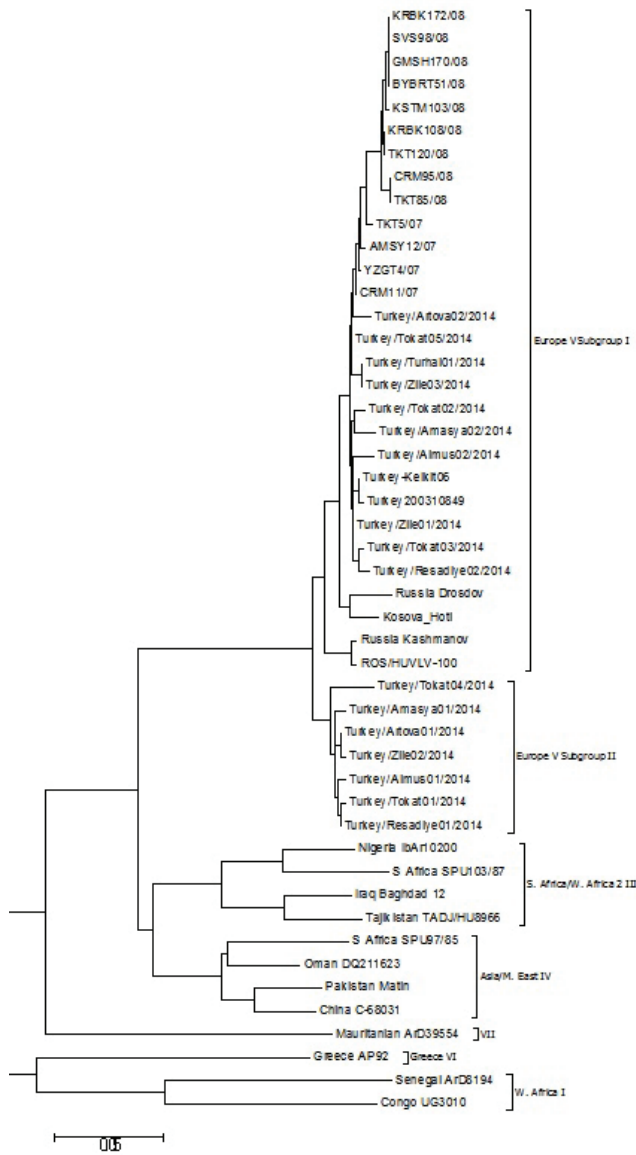
2014 yılı içinde KKKA olgularının en çok görüldüğü Mart-Ağustos döneminde Tokat'ın ilçelerinden başvuran 19 hasta, 2014 KKKA sezonu bitimi olan Ekim ayında çalışmaya alındı. Dizi analizi çalışması, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Viroloji laboratuvarında yapılmış olup, serumlar Samsun Halk Sağlığı Laboratuvarından soğuk zincirle taşınarak, çalışma gününe dek -80°C'de bekletilmiştir. Ortalama yaş 58,5 (27-82) idi. On dokuz hasta da Tokat'ta hastaneye başvurmuştu fakat ikisi Amasya'da 17'si Tokat'ta ikamet etmekte idi. Kene tutunmasından şikayetlerin başlamasına kadar geçen süre ortalama 4,2 gündü (0-15 gün) (Tablo 1).

KKKAV Moleküler Analizi

Viral RNA; Qiagen EZ1 Virus Mini Kit v2.0 ile üretici önerilerine uygun şekilde elde edildi. M segment bölgesi (nucleotide [nt] 4578-5140) Qiagen One-step RT-PCR Kit (Qiagen, Almanya) kullanılarak daha önce tanımlanmış (22F 5' AGRAARCTGAATTTGGGACAGA-3' ve 23R 5' CCAATGTGTGYTTKGTRGAGAACA-3') primer çiftleriyle çoğaltıldı (9). M segment PCR ürünleri Qiaquick PCR purification kit ile saflaştırıldı ve BigDye v 3,1 sekans kiti ve ABI 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, ABD) ile sekans analizine tabi tutuldu. Benzer sekansların ortaya çıkarılmasında DAMBE software, version 5.3.10 kullanıldı (10). Filogenetik analiz MEGA version 6 ile yapıldı (11). Dataların analizi için referans almak amacıyla daha önce M segmentiyle ilgili olarak verileri girilmiş olan Yunanistan AP92-DQ211625; Kongo UG3010-DQ211637, Senegal ArD8194- DQ211626; Nijerya IbAr10200-AF467768; Moritanya ArD39554-DQ211628; Güney Afrika SPU97/85-DQ211633, Güney Afrika SPU103/85-DQ211634; Irak Bağdat-12-AJ538197; Pakistan Matin-AF467769; Umman-DQ211632; TacikistanTADJ-HU8966-AY179962; Çin C-68031-DQ211629; Rusya Drosdov-DQ211630; Rusya Kaşmanov-DQ211631; Rusya VLV-100-DQ206448; Türkiye 200310849-DQ211636; Türkiye-Kelkit06-GQ337054; Kosova 9553-01-AY675511 ve parisysel M segment GU320678-GU320691) olarak tespit edilmiş suşların gen dizilimi NCBI (Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi) GenBank'tan temin edildi. Fasta formatına çevrilen tüm verilere Neighbor-Joining metoduna göre Bootstrap analizi (1000 tekrar) yapıldı. Mesafeler Kimura 2 modeli kullanılarak hesaplandı. Bu çalışmada elde edilen suşların nükleotid gen dizilimleri KT266832-KT266848 numarası ile NCBI GenBank kaydı yapıldı (12,13).

Tablo 1: Hastalara ait demografik veriler

Özellikler	Sayı
Toplam hasta sayısı (Erkek/Kadın)	19 (11/8)
Ortalama yaş (minimum-maksimum)	58 (27-82)
Kene teması olan hasta sayısı	9
Takibin başladığı gün (ortalama)	4 (0-15)
Şifa ile taburcu olan hasta oranı	10/19 (%53)



Şekil 1: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virusu M Segmentine göre filogenetik ağaç. Elde edilen örneklerin genom dizilimi "Turkey/Almus 01/2014", "Turkey/Almus 02/2014", "Turkey/Amasya 01/2014", "Turkey/Amasya 02/2014", "Turkey/Artova 01/2014", "Turkey/Artova 02/2014", "Turkey/Resadiye 01/2014", "Turkey/Resadiye 02/2014", "Turkey/Tokat 01/2014", "Turkey/Tokat 02/2014", "Turkey/Tokat 03/2014", "Turkey/Tokat 04/2014", "Turkey/Tokat 05/2014", "Turkey/Turhal 01/2014", "Turkey/Zile 01/2014", "Turkey/Zile 02/2014", "Turkey/Zile 03/2014", olarak isimlendirildi

İstatistiksel Analiz

Çalışma kapsamında toplanan veriler IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 21.0 paket programı ile analiz edildi. Kesikli veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için ortalama olmak üzere tanımlayıcı veriler kullanıldı.

Bulgular

Tokat ilinde çalışmaya dahil edilen 19 hastanın takip sonucu dokuzunun eks olduğu, 10'unun şifa ile taburcu olduğu

belirlendi (Tablo 1). Elde edilen M segmentinin G1 bölgesine ait kısmi M segment sekans dizileri ([Int] 4578-5140) çıkartıldı, tümü Avrupa I hattına girmektedir. Türkiye genelinde 2006-2008 arasında M sekansı yapılan virüs izolatları, Turkey-Kelkit06 ve Turkey200310849 virüsleri, Rusya ve Kosova virüsleri ile bu çalışmada elde ettiğimiz virüs izolatları arasında yakın ilişki saptandı hatta filogenetik ağaçta aynı dal altında toplandığı görüldü (Şekil 1) (6). Amino asit dizisine baktığımızda Türkiye'den daha önce bildirilen izolatlarda 1532. Amino asitte herhangi bir mutasyon gözlenmezken bu yedi izolatta aynı Kosova Hoti izolatında olduğu gibi R1532K mutasyonu, yine Kosova ve Rusya izolatlarında bulunan ancak Türkiye'den bildirilen diğer izolatlarda bulunmayan L1601F mutasyonu gözlenmiştir (Şekil 2). Yeni genotip kriterlerine göre- %70-100 bootstrap değeri ve aynı filogenetik kümedeki diğer tüm üyelerine en az 0,07 p-mesafe ile kümelenen sekanslar nedeniyle bu yedi virüs izolatını alt grup olarak ayırmak gerekmektedir (14). Bu nedenle 19 alt tipten yedisi ayrı bir grup oluşturdu. Turkey/Almus01/2014 genotipi, Tokat'ın Almus ilçesi Oğulbey köyünde Nisan 2014'te aynı gün hastaneye başvuran evli çiftte saptandı. Erkek olan hasta eks olurken kadın hasta şifa ile taburcu edildi. Turkey/Artova01/2014 genotipi ise farklı coğrafi yapılarla ayrılmış ve birbirinden 40 km uzaklıkta bulunan Tokat ili Artova ilçesi Gürardıç köyü ve Tokat ili Pazar ilçesi Ocaklı köyünde ikamet eden ve Mayıs ayında her ikisi de eks olan 80 yaşındaki erkek ve 27 yaşındaki kadın hastada tespit edildi (Tablo 2).

Tartışma

Ülkemizde daha önce yapılan M segment dizi analizi çalışmalarında bulunana benzer şekilde dolaşan genotiplerin birbiriyle yakın ilişki içinde olduğu ve Güneydoğu Rusya ve Kosova virüslerine yakınlık göstermekte olduğu saptandı (6,15). Kosova'da yapılan 50 hastanın M segment sekansında bu durum tam tersi bulunmuş olup, ekolojik ya da coğrafi engeller bulunmadığı halde çok sayıda varyanta rastlanmış olunması açıklanamamıştır (16). Bizim çalışmamızda ise tam tersi bir durum olmak üzere iki ilçe arasında bir tabiat parkı ve dağlık arazi yapısı olmasına rağmen her iki olguda da mortaliteyle sonuçlanan Tokat/Artova01/2014 olarak adlandırılan aynı viral suş gözlenmiştir. Bu konuda parçalı arazi yapısı suçlanmakta olup zaten var olan viral varyantların taşınmalarından ziyade değişen fiziki koşullar nedeniyle aynı varyantların farklı yerlerde ortaya çıkma ihtimalleri üzerinde durulmaktadır (17). Bununla beraber yüksek viral yükte enfekte keneleri üzerlerinde taşıyan omurgalıların ve kuşların hareketlerinin, yine yüksek viremik büyük baş ve küçük baş hayvanların insanlar tarafından taşınmalarının da KKKA insidansında artışa neden olabileceği savunulmaktadır (18). Küçük coğrafi alanlarda farklı KKKAV alt gruplarının görülebilir olması farklı ülkelere ithal edilen enfekte hayvanlara da bağlanabilmektedir (19).

	1516	1526	1536	1546
Nigeria IbAr10200	A	F S A M P K T S L C	F Y I V E R E H C	K S C S E E D T K K C V N T P
Senegal ArD8194	.	S . . . N D Y . S . . .	T D D . Q . . . D I .
Greece AP92	.	S . . . D D Y . N . . .	K N . E . Q R . . . A .
Mauritanian ArD39554	.	S . . . D K D Y . S . . .	K . . . Q . . . Q . . . A .
S Africa SPU97/85 Y R Q
S Africa SPU103/87 Y Q
Pakistan Matin Y K . . . Q
Iraq Baghdad_12 Y K . . . Q
Oman DQ211623 Y K . . . Q A .
Tajikistan TADJ/HU8968 Y R K . . . Q
China C-88031 Y K . . . Q
Congo UG3010	.	S N D Y . S	T N D . Q D . . .
Turkey-Kelkit06 Y D . . . Q D . F
Turkey200310849 Y D . . . Q D . F
Russia Kas hmanov Y Q D .
Russia Dros dov Y D . . . Q D .
ROS/HUVLV-100 Y Q . . . Q D .
Kosova_Hoti K . Y D . . . Q D .
Turkey/Almus 01/2014 K . Y N . . . D . . . Q D .
Turkey/Tokat01/2014 K . Y G . . . N . . . D . . . Q D .
Turkey/Artova01/2014 R K . Y N . . . D . . . Q D .
Turkey/Amasya01/2014 K . Y N . . . D . . . Q D .
Turkey/Reşadiye01/2014 K . Y G . . . N . . . D . . . Q D .
Turkey/Zile02/2014 K . Y N . . . D . . . Q D .
Turkey/Tokat04/2014 K . Y D . . . Q D .
Turkey/Turhal01/2014 T Y D . . . Q D .
Turkey/Zile01/2014	P Y D . . . Q D .
Turkey/Almus 02/2014 Y D . . . Q D .
Turkey/Tokat02/2014 Y N . . . D . . . Q D .
Turkey/Tokat03/2014 Y D . . . Q D .
Turkey/Reşadiye02/2014 Y D . . . Q D .
Turkey/Artova02/2014 Y D . . . Q D .
Turkey/Zile03/2014 Y D . . . Q D .
Turkey/Amasya02/2014 Y D . . . Q R D .
Turkey/Tokat05/2014 Y D . . . Q D .
AMSY12/07 Y D . . . Q D .

Şekil 2: İncelenen virüslerin aminoasit dizilimi

Tablo 2: Virüslere ait dizi analizine göre eks ve şifa olan hasta dağılımı

	Genotip	Eks/şifa	Hasta sayısı
1	Turkey/Tokat 05/2014	Eks	1
2	Turkey/Turhal 01/2014	Eks	1
3	Turkey/Zile 03/2014	Şifa	1
4	Turkey/Almus 02/2014	Şifa	1
5	Turkey/Zile 01/2014	Eks	1
6	Turkey/Tokat 03/2014	Şifa	1
7	Turkey/Reşadiye 02/2014	Eks	1
8	Turkey/Artova 02/2014	Şifa	1
9	Turkey/Tokat 02/2014	Şifa	1
10	Turkey/Amasya 02/2014	Eks	1
11	Turkey/Tokat 04/2014	Şifa	1
12	Turkey/Tokat 01/2014	Eks	1
13	Turkey/Reşadiye 01/2014	Şifa	1
14	Turkey/Almus 01/2014	Eks/şifa	2
15	Turkey/Amasya 01/2014	Şifa	1
16	Turkey/Artova 01/2014	Eks/Eks	2
17	Turkey/Zile 02/2014	Şifa	1

Sonuç

Bu çalışmada Almus'ta yaşayan ve karı koca olan; M segment analizi Turkey/Almus01/2014 olarak aynı çıkan

hastalardan birinin eks olması diğerinin şifa ile taburcu olması fataliteden viral suşun yanısıra bireysel faktörlerin de sorumlu olabileceği görüşünü desteklemektedir. Belli dönemlerde fatalite oranının arttığı şüphesi doğsa da her sezon bitiminde fatalite oranının Türkiye için %4-5 olmak üzere aynı kalması virüste fataliteyi arttıracak bir mutasyonun henüz gelişmediğini düşündürmektedir, fakat aynı zamanda birbirinden yaklaşık 40 km uzaklıktaki Tokat'ın Pazar ve Artova ilçelerinde aynı viral suşla hastaların eks olması da bu çalışma ile ortaya çıkmıştır. Aynı genotipin farklı ilçelerde görülebiliyor olması kontrolsüz hayvan hareketlerine ve kenelerin göçebe kuşlar vasıtasıyla yer değiştirmesine bağlanabileceği gibi parçalı arazi yapısının artmasından kaynaklı zaten var olan virüslerin ortaya çıkmasından da kaynaklanmış olabilir.

Bu çalışmamız sayesinde konakçı faktörünün önemine dair önemli bir veri elde edilmiştir. Bu çalışma ile yapılarına benzer şekilde aynı il, ilçe ve köylerden her sezon ölen ve yaşayan olguların sekans analizlerinin sistematik yapılması ile viral suş, konakçı ve mortalite konusunda daha çok veri sağlanıp, ilişki daha net ortaya konabilecektir.

Teşekkür

Bu çalışmada 2014 yılında Tokat ilinde hasta takibi sırasında fatalite oranında artma farkedip bildiren Tokat GOP Üniversitesini Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümüne, hasta serumlarını ileri moleküler analiz için gönderen Samsun Halk

Sağlığı laboratuvarına, destekleri için HSGM viroloji laboratuvar sorumlusu Doç. Dr. Gülay Korukluoğlu'na ve Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı'na teşekkür ederiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik kurulu'ndan 30.09.2009 tarih ve 20090928 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif olduğundan onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Dizayn: D.Y.Ç., Veri Toplama: F.B., D.Y.Ç., Analiz veya Yorumlama: F.B., D.Y.Ç., Literatür Arama: F.B., D.Y.Ç., Yazan: D.Y.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma, Avrupa birliği 7. Çerçeve Programı kapsamında kabul edilmiş 2010-260427 sayılı Proje desteği ile desteklenmiştir.

Kaynaklar

- Bente DA, Forrester NL, Watts DM, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: History, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antivir Res.* 2013;100:159-189.
- Lukashev AN, Klimentov AS, Smirnova SE, et al. Phylogeography of Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus. *PLoS One.* 2016;11:e0166744.
- Papa A, Tsergouli K, Tsioka K, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Tick-Host-Virus Interactions. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:213.
- Ergonul O, Whitehouse Ca. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective. The Netherlands. Springer. 2007;219-212.
- Salehi-Vaziri M, Baniyasi V, Jalali T, et al. The first fatal case of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever due to AP92 like strain of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever virus. *Jpn J Infect Dis.* 2016;69.
- Ozkaya E, Dincer E, Carhan A, et al. Molecular epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Turkey: Occurrence of local topotype. *Virus Res.* 2010;149:64-70.
- Hasanoglu I, Guner R, Carhan A, et al. Crucial parameter of the outcome in Crimean Congo hemorrhagic fever: Viral load. *J Clin Virol.* 2016;75:42-46.
- Hawman DW, Feldmann H. Recent advances in understanding Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *F1000Res.* 2018;7. pii: F1000 Faculty Rev 1715.
- Kuhn JH, Seregin SV, Morzunov SP, et al. Genetic analysis of the M RNA segment of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strains involved in the recent outbreaks in Russia. *Archives of Virology.* 2004;149:pp2199-2213.
- Xia X. DAMBE5: A comprehensive software package for data analysis in molecular biology and evolution. *Mol Biol Evol.* 2013;30:1720-1728.
- Tamura K, Stecher G, Peterson D, et al. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0. *Mol Biol Evol.* 2013;30:2725-2729.
- Bayraktar F, Yagci Caglayik D. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus isolate Turkey/Almus01/2014 glycoprotein precursor, gene, partial cds GenBank: KT266832.1 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/KT266832>
- Bayraktar F, Yagci Caglayik D. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus isolate Turkey/Tokat05/2014 glycoprotein precursor, gene, partial cds GenBank: KT266848.1 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/KT266848>
- Venter M, Madhi SA, Tiemessen CT, et al. Genetic diversity and molecular epidemiology of respiratory syncytial virus over four consecutive seasons in South Africa: identification of new subgroup A and B genotypes. *J Gen Virol.* 2001;82:2117-2124.
- Ozdarendeli A, Aydin K, Tonbak S, et al. Genetic analysis of the M RNA segment of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strains in Turkey. *Arch Virol.* 2008;153:37-44.
- Fajs L, Jakupi X, Ahmeti S, et al. Molecular Epidemiology of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Kosovo. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e2647.
- Estrada-Peña A, Vatansever Z, Gargili A, et al. The trend towards habitat fragmentation is the key factor driving the spread of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Epidemiol Infect.* 2010;138:1194-1203.
- Gargili A, Estrada-Peña A, Spengler JR, et al. The role of ticks in the maintenance and transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: A review of published field and laboratory studies. *Antiviral Res.* 2017;144:93-119.
- Rodriguez LL, Maupin GO, Ksiazek TG, et al. Molecular investigation of a multisource outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in the United Arab Emirates. *Am J Trop Med Hyg.* 1997;57:512-518.

Sağ ve Sol Ventrikül Çıkış Yolu Kaynaklı Ventriküler Erken Vuruların Ablasyonunda Lokal Aktivasyon Süresi ve İndeksinin Karşılaştırılması

Comparison of Local Activation Time and Index in Ablation of Premature Ventricular Complexes Originating From Right and Left Ventricular Outflow Tract

© Veysel Kutay Vurgun

Liv Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmamızda, sağ ve sol ventrikül çıkış yolu kaynaklı ventriküler erken vuru (VEV) ablasyonunda lokal aktivasyon sürelerini (LAT) karşılaştırmayı ve yeni bir parametre olarak lokal aktivasyon indeksini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2017-2019 yılları arasında sağ ventrikül çıkış yolu (RVOT) ve sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) kaynaklı VEV'lere başarılı ablasyon uygulanan eşleştirilmiş 90 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların klinik, demografik özellikleri ve işlem sırasında saptanan elektrofizyolojik parametreleri karşılaştırılmıştır. Ablasyon sırasında ölçülen klinik VEV LAT, kateterle indüklenen VEV LAT ve lokal aktivasyon indeksleri (klinik VEV LAT/ kateter indüklenen VEV LAT) gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya RVOT ve LVOT gruplarında 45'er hasta olmak üzere toplam 90 hasta dahil edilmiştir. Ortalama yaş $43,1 \pm 14,9$ 'dir. İki grup arasında yaş, cinsiyet, günlük VEV yükü, ejeksiyon fraksiyonu, işlem süresi ve kateterle indüklenen VEV LAT değerleri açısından fark izlenmemiştir. İki grup arasında VEV QRS süresi, klinik VEV LAT ve lokal aktivasyon indeksi açısından anlamlı fark bulunmuştur. RVOT grubunda klinik VEV LAT $30,9 \pm 3,4$ msn iken, LVOT grubunda $40,02 \pm 4,6$ msn ölçülmüştür ($p < 0,0001$). RVOT grubunda lokal aktivasyon indeksi $0,97 \pm 0,05$ iken, LVOT grubunda $1,35 \pm 0,16$ ölçülmüştür ($p < 0,0001$).

Sonuç: VEV ablasyonunda, LVOT VEV'lerinde RVOT VEV'lerine göre daha negatif LAT değerleri ve daha yüksek lokal aktivasyon indeksi saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Lokal Aktivasyon Süresi, RF Ablasyon, Sağ Ventrikül Çıkış Yolu, Sol Ventrikül Çıkış Yolu, Ventriküler Erken Vuru

Abstract

Objectives: We aim to investigate the local activation time (LAT) and local activation index as a new parameter in ablation of premature ventricular complexes (PVCs) arising from right and left ventricular outflow tract.

Materials and Methods: The data of 90 patients who underwent successful ablation of PVCs originating from the right ventricular outflow tract (RVOT) and the left ventricular outflow tract (LVOT) between 2017 and 2019 were retrospectively reviewed. The clinical and demographic characteristics and electrophysiological parameters of the patients were compared. Clinical PVC LAT, catheter-induced PVC LAT and local activation index (clinical PVC LAT/catheter-induced PVC LAT), measured during ablation were compared between the groups.

Results: A total of 90 patients, 45 of whom were in the RVOT and LVOT groups, were included in the study. The mean age was 43.1 ± 14.9 years. There was no difference between the two groups in terms of age, gender, daily PVC burden, ejection fraction, procedure duration, and catheter-induced PVC LAT values. There was a significant difference between the two groups in terms of PVC QRS duration, clinical PVC LAT, and local activation index. Clinical PVC LAT was 30.9 ± 3.4 m/sec in the RVOT group and 40.02 ± 4.6 msn in the LVOT group ($p < 0.0001$). The local activation index was 0.97 ± 0.05 in the RVOT group and 1.35 ± 0.16 in the LVOT group ($p < 0.0001$).

Conclusion: LVOT PVCs had more negative LAT values and higher local activation index than RVOT PVCs in ablation procedure.

Key Words: Local Activation Time, RF Ablation, Right Ventricular Outflow Tract, Left Ventricular Outflow Tract, Premature Ventricular Complex

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Veysel Kutay Vurgun,

Liv Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 595 6159 E-posta: kutayvurgun@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5822-5259

Geliş Tarihi/Received: 11.11.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 26.11.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Ventriküler erken vurular (VEV), 48 saatlik Holter elektrokardiyogram (EKG) monitörizasyonunda sağlıklı kişilerin %75'inde saptanabilen, sık izlenen bir ritm bozukluğudur (1). Radyofrekans (RF) kateter ablasyonunun, VEV'lerin ortadan kaldırılmasında farmakolojik tedaviden çok daha etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (2,3). VEV ablasyonunda kullanılan elektrofizyolojik parametrelerden en önemlisi lokal aktivasyon süresidir (LAT). Bu süre, ablasyon kateterinin uç bölgesinden alınan bipolar ventriküler sinyalin başlangıcından 12 derivasyonlu yüzeysel EKG'deki QRS süresinin başlangıcına kadar geçen süreyi ifade etmektedir. Uygun ablasyon noktasında -30 msn altında bir değer olması beklenir (4).

Çalışmamızda sağ ventrikül çıkış yolu (RVOT) ve sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) kaynaklı VEV'lerin başarılı ablasyonunda LAT'lerini karşılaştırmayı ve ayrıca, başarılı ablasyon noktasındaki klinik VEV'lere ait LAT ile işlem sırasında kateterin dokunmasıyla oluşan VEV'lere ait LAT'sini oranlayarak, her hasta için lokal aktivasyon indeksi hesaplayarak, iki grup arasında karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Özel Ankara Liv Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Aritmi-Elektrofizyoloji laboratuvarında 01.01.2017-01.01.2019 tarihleri arasında, RVOT veya LVOT kaynaklı VEV ablasyonu uygulanan ve ablasyon işleminin başarılı olduğu hastaların kayıtları ve dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamız etik kurul tarafından onaylanmıştır (Etik kurul onay numarası: Liv-B-2019/172).

Çalışmamıza, yapısal kalp hastalığı olmayan, 24 saatlik Holter EKG'de VEV yükü %20'nin üzerinde olan, idiyopatik VEV hastaları dahil edilmiştir. Yapısal kalp hastalığı olanlar, kalp pili bulunanlar, öncesinde kateter ablasyonu veya koroner girişim hikayesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. RVOT grubuna, anteroseptal, posteroseptal ve serbest duvar kaynaklı VEV ablasyonu yapılan toplamda 45 hasta dahil edilmiştir. LVOT grubuna, sağ koroner kusp, sol koroner kusp, sağ ve sol koroner kusp bileşkesi ve aortomitral devamlılık kaynaklı VEV ablasyonu yapılan toplamda 45 hasta dahil edilmiştir. İki grup yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş hastalardan oluşturulmuştur. Haritalama sonrasında, en iyi lokalizasyonun belirlenerek yapılan RF ablasyon uygulamasının (irrigasyonsuz RF kateteri ile 50W, 60°C/irrigasyonlu RF kateteri ile 35W, 40°C) ilk 10 saniyesi içinde VEV'lerin kaybolduğu ve tekrar izlenmediği hastalar başarılı ablasyon kabul edilerek çalışmaya dahil edilmişlerdir. Hastaların demografik özellikleri, kullanılan ilaçlar, Ekokardiyografik parametreler, 24 saat EKG Holter parametreleri, işlem süreleri,

haritalama sırasında ölçülen klinik VEV LAT, kateterle indüklenen VEV LAT ve lokal aktivasyon indeksleri (klinik VEV LAT/ kateter indüklenen VEV LAT) hesaplanarak kaydedilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical PackageForSocialSciences (SPSS version 15.0, SPSS, Chicago, ABD) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan numerik değişkenler için ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. İki grup arasındaki kategorik değişkenler ki-kare testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği, Student's t-testi ile araştırıldı. P değerinin 0,05' in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 90 hasta dahil edilmiştir. RVOT ve LVOT gruplarında 45'er hasta bulunmaktadır. Ortalama yaş $43,1 \pm 14,9$ 'dir. Çalışmaya alınan hasta özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların %46,6'sı erkektir. Ortalama ejeksiyon fraksiyonu (EF) $63,8 \pm 2,9$, 24 saat Holter EKG ile saptanan günlük VEV yükü $27536,51 \pm 5222,21$ adet/gün, VEV QRS süresi $148,5 \pm 8,2$ msn idi. Hastaların %45,6'sı beta-bloker tedavi kullanmaktayken, %25,6'sı anti-aritmik ilaç kullanmaktaydı.

Tablo 1: Çalışmaya alınan hasta özellikleri (n=90)

Özellik	Hasta sayısı (%)
Yaş	43,1 \pm 14,9
Cinsiyet (erkek/kadın)	42/48
VEV lokalizasyonu	
RVOT	45 (50)
Anteroseptal	15 (16,7)
Posteroseptal	15 (16,7)
Serbest duvar	15 (16,7)
LVOT	45 (50)
RCC	11 (12,2)
LCC	11 (12,2)
RCC-LCC komissür	12 (13,3)
AMC	11 (12,2)
EF (%)	63,8 \pm 2,9
VEV yükü (adet/gün)	27536,51 \pm 5222,21
VEV QRS süresi (msn)	148,5 \pm 8,2
Medikal tedavi	
Beta-bloker	41 (45,6)
Anti-aritmik ilaç	23 (25,6)
Aile öyküsü	18 (20)
İşlem süresi (dakika)	66,94 \pm 19

AMC: Aortomitral devamlılık, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LCC: Sol koroner kusp, LVOT: Sol ventrikül çıkış yolu, RCC: Sağ koroner kusp, RVOT: Sağ ventrikül çıkış yolu, VEV: Ventriküler erken vuru

Hastaların %20'sinde aile hikayesi bulunmaktaydı. Ortalama işlem süresi 66,9±19 dakikaydı.

RVOT ve LVOT grupları arasında klinik ve elektrofizyolojik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmektedir. İki grup arasında yaş, cinsiyet, EF, medikal tedaviler, işlem süresi ve kateterle indüklenen VEV LAT açısından fark izlenmemiştir. LVOT grubunda VEV'lerin ortalama QRS süresi 148,2±5,9 msn iken, RVOT grubunda 144,5±3,9 msn ölçülmüştür ($p<0,0001$). İki grup arasında klinik VEV LAT ve lokal aktivasyon indeksi parametreleri açısından anlamlı fark bulunmuştur. RVOT grubunda klinik VEV LAT 30,9±3,4 msn iken, LVOT grubunda 40,02±4,6 msn ölçülmüştür ($p<0,0001$). RVOT grubunda lokal aktivasyon indeksi 0,97±0,05 iken, LVOT grubunda 1,35±0,16 ölçülmüştür ($p<0,0001$).

Tablo 2: RVOT ve LVOT gruplarında klinik ve elektrofizyolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	RVOT (n=45)	LVOT (n=45)	p
Yaş	43,2±15,4	43,02±14,6	0,933
EF	63,5±2,9	64,1±2,8	0,368
VEV QRS süresi (msn)	144,5±3,9	148,2±5,9	<0,0001
Cinsiyet (erkek)	21 (46,7)	21 (46,7)	1,0
Beta-bloker	21 (46,7)	20 (44,4)	0,832
Anti-aritmik ilaç	10 (22,2)	13 (28,9)	0,468
İşlem süresi (dk)	66,2±19,4	67,6±18,9	0,1
Klinik VEV LAT (msn)	30,9±3,4	40,02±4,6	<0,0001
Kateterle indüklenen VEV LAT (msn)	31,2±3,02	30,7±2,4	0,05
Lokal aktivasyon indeksi	0,97±0,05	1,35±0,16	<0,0001

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LAT: Lokal aktivasyon süresi, LVOT: Sol ventrikül çıkış yolu, RVOT: Sağ ventrikül çıkış yolu, VEV: Ventriküler erken vuru

Tartışma

VEV'ler klinik pratikte en sık karşılaşılan ritim bozukluğudur. RVOT ve LVOT, bu aritmilerin en sık köken aldığı bölgeler olarak tanımlanmıştır (5,6,7). VEV yükü ile sol ventrikül sistolik disfonksiyonu arasında ilişki tanımlanmış olup, günlük VEV yükünün %20 (>20000 adet/gün) üzerinde olması sol ventrikül sistolik disfonksiyonu gelişimi açısından risk taşımaktadır (8). Kateter ablasyonu, hem semptom kontrolü ve yaşam kalitesinin artırılması, hem de kardiyomiyopati gelişiminin önlenmesi açısından küratif bir tedavi seçeneği sunmaktadır ve VEV'lerin ortadan kaldırılmasında farmakolojik tedaviden çok daha etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (2,3). Tecrübeli merkezlerde, çıkış yolu VEV'lerinde ablasyon tedavisinin başarı oranı yüksek (%90-95), rekürrens riski (%5) ve majör komplikasyon oranı düşük (<%1) olarak ifade edilmektedir

(9,11). Çalışmamıza dahil edilen hastaların tümünde sol ventrikül fonksiyonları normal, günlük VEV yükü ortalama 28000 adet/gün (>%20) ve çarpıntı semptomu bulunmaktaydı ve işlem sonrası hiçbir hastada komplikasyon izlenmedi.

Çalışmamızda, başarılı ablasyon noktasında saptanan ortalama LAT'lerini karşılaştırdığımızda, LVOT kaynaklı VEV'lerde -40msn, RVOT kaynaklı VEV'lerde -30msn olarak saptadık. Buna ek olarak, haritalama sırasında ablasyon kateterinin dokunmasıyla oluşan VEV'lere ait LAT'sini kullanarak, her hasta için lokal aktivasyon indeksi oluşturduk ve bu indeks RVOT VEV'lerinde 0,97 iken, LVOT VEV'lerinde 1,35 olarak hesaplanmıştır.

Başarılı ablasyon noktasında, LVOT (özellikle aortik kusp) kaynaklı VEV'lerde LAT'nin -30 msn altında olması beklenmektedir (4). Yamada ve ark. (9), LVOT kaynaklı VEV'lerde, fibroelastik aort yapısı içinde bulunan miyokardiyal liflerin yapısal özellikleri nedeniyle yavaş iletinin izlendiğini ve LAT'lerinin -30msn ile -100 msn arasında olabileceğini ifade etmişlerdir (11). Benzer şekilde, çalışmamızda LVOT kaynaklı VEV'lerin başarılı ablasyon noktasında LAT -40 msn altında ölçülmüştür ve lokal aktivasyon indeksi 1,35 bulunmuştur. Ek olarak, çalışmamızda RVOT VEV'lerinde lokal aktivasyon indeksi 0,97 ölçülmüştür ve bu durum LVOT VEV'lerinde aort kapakların içine doğru ilerlemiş olan miyokardiyal kas liflerinde yavaş iletinin bulunduğunu desteklemektedir.

Lokal aktivasyon indeksi, RVOT ve LVOT VEV'lerinde elektrofizyolojik bir farklılığı ortaya koymaktadır. Bu indekse bakılarak, VEV ablasyonunda haritalama yapılırken kateterle indüklenen VEV'lerin LAT'si ölçülerek öngörülebilir bulunabilir. Başarılı ablasyon noktasında, RVOT VEV'lerinde kateterle indüklenen VEV'lerin LAT'sine yakın değerler beklenirken, LVOT VEV'lerinde daha negatif LAT değerlerinin beklenmesi gereklidir. Bu şekilde, lokal aktivasyon indeksi haritalama ve ablasyon işlemi sırasında operatöre öngörülebilir bulunma şansı sunulabilir.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlar, (1) retrospektif bir çalışma olması, (2) hasta sayısının kısıtlı olması, (3) VEV ablasyonunda sadece çıkış yolu kaynaklı olanların değerlendirilmesi, diğer lokalizasyonların değerlendirilmeye alınmaması, (4) kayıt edilememiş bazı ablasyon parametrelerinin (ortalama ısı, impedans düşüşü, ablasyon süresi gibi) değerlendirmeye alınamaması, olarak sıralanabilir.

Sonuç

VEV ablasyonunda, LVOT VEV'lerinde RVOT VEV'lerine göre daha negatif LAT değerleri ve daha yüksek lokal aktivasyon indeksi saptanmıştır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışma, Ankara Liv Hastanesi yerel etik kurulu tarafından onaylanmıştır (Etik kurul onay numarası: Liv-B-2019/172).

Hasta Onayı: Tüm katılımcılardan yazılı bildirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almamıştır.

Kaynaklar

1. Ng GA. Treating patients with ventricular ectopic beats. *Heart*. 2006;92:1707-1712.
2. Zhong L, Lee YH, Huang XM, et al. Relative efficacy of catheter ablation vs antiarrhythmic drugs in treating premature ventricular contractions: a single-center retrospective study. *Heart Rhythm*. 2014;11:187-193.
3. Ling Z, Liu Z, Su L, et al. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic medication for treatment of ventricular premature beats from the right ventricular outflow tract: prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:237-243.
4. van Huls van Taxis CF, wijnmaalen AP, den Uijl DW, et al. Reversed polarity of bipolar electrograms for predicting a successful ablation site in focal idiopathic right ventricular outflow tract arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2011;8:665-671.
5. Prystowsky EN, Padanilam BJ, Joshi S, et al. Ventricular arrhythmias in the absence of structural heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1733-1744.
6. Santangeli P, Pieroni M, Dello Russo A, et al. Correlation between signal-averaged ECG and the histologic evaluation of the myocardial substrate in right ventricular outflow tract arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:475-483.
7. Herczku C, Berruezo A, Andreu D, et al. Mapping data predictors of a left ventricular outflow tract origin of idiopathic ventricular tachycardia with V3 transition and septal earliest activation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:484-491.
8. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm*. 2010;7:865-869.
9. Yamada T, Litovsky SH, Kay GN. The left ventricular ostium: An anatomic concept relevant to idiopathic ventricular arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:396-404.
10. Latchamsetty R, Yokokawa M, Morady F, et al. Multicenter outcomes for catheter ablation of idiopathic premature ventricular complexes. *J Am Coll Cardiol EP*. 2015;1:116-123.
11. Klein LS, Shih HT, Hackett FK, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients without structural heart disease. *Circulation*. 1992;85:1666-1674.

Prematür Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Tam Kan Viskozitesinin Tıkaçıcı Koroner Arter Hastalığı ile İlişkisi

The Association Between Whole Blood Viscosity and Obstructive Coronary Artery Disease in Patients with Premature Acute Coronary Syndrome

© Bahar Tekin Tak, © Firdevs Ayşenur Ekizler, © Serkan Çay, © Habibe Kafes, © Elif Hande Özcan Çetin, © Nedret Ülvan, © Özcan Özeke, © Fırat Özcan, © Serkan Topaloğlu, © Dursun Aras

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Genç bireylerde Akut Koroner sendrom (AKS) nispeten nadir görülse de son yıllarda sıklığı giderek artmaktadır. Literatürde prematür AKS ve özellikle risk faktörleriyle ilgili veriler kısıtlıdır. Bu çalışmada, yeni tanı prematür AKS olan hastalarda tam kan viskozitesinin (WBV) önemi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya toplam 713 hasta (469 erkek, ortalama yaş; 38,9±2,4 yıl) dahil edildi. Çalışma popülasyonu iki gruba ayrıldı. İlk grup yeni tanı prematür (≤45 yaş) AKS ile başvuran ve koroner arterlerinde kritik lezyonlar saptanan 357 hastadan oluşurken, kontrol grubu elektif koroner anjiyografi sonrası normal koroner arterler saptanan, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 356 hastadan oluşmaktaydı. WBV, Simone formülüne göre hem yüksek kayma hızı hem de düşük kayma hızında hesaplandı ve diğer geleneksel risk faktörleriyle beraber iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Prematür AKS olan hastalarda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde artmış WBV değerleri saptandı. Tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, her iki kayma hızında ölçülen WBV değerleri, diğer geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine göre düzeltilme yapıldıktan sonra bile bağımsız prediktör olarak saptandı.

Sonuç: Sonuç olarak, artmış WBV değeri olan hastalar, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, kritik lezyon saptanan prematür AKS varlığı için daha yüksek risk altındadır.

Anahtar Kelimeler: Akut Koroner Sendrom, Kayma Hızı, Prematür, Tam Kan Viskozitesi

Abstract

Objectives: Acute Coronary syndrome (ACS) in young adults is relatively rare, but it is in an increasing trend in recent years. Few data on ACS in young adults are available in the literature, especially regarding risk factors. In the current study, the importance of whole blood viscosity (WBV) was evaluated in patients with newly diagnosed premature ACS.

Materials and Methods: A total of 713 patients (469 male, mean age: 38.9±2.4 years) were included. The study population was divided into two groups. The first group included 357 patients who presented with newly diagnosed premature ACS (aged ≤45 years and were found to have critical lesions in their coronary arteries, while the control group consisted of 356 patients who were age and gender-matched controls and were found to have normal coronary arteries after elective coronary angiography. WBV was calculated according to the Simone's formula at both high and low shear rates and compared between two groups with other traditional risk factors.

Results: Patients with premature ACS were found to have significantly increased WBV values compared to controls. Univariate and multivariate logistic regression analysis revealed that the WBV at both shear rates was an independent predictor for the presence of critical CAD after adjusted for other traditional cardiovascular risk factors.

Conclusion: Patients with increased WBV values were at greater risk for the presence of premature ACS with critical lesions compared with the control group.

Key Words: Acute Coronary Syndrome, Shear Rate, Premature, Whole Blood Viscosity

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Firdevs Ayşenur Ekizler,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 533 501 92 51 E-posta: firdevs_bsk@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3988-6828

Geliş Tarihi/Received: 24.06.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 23.10.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH) tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir (1). Çalışmalarda yaş sınırı farklı alınsa da genellikle 45 yaş altında KAH başlangıcı, prematür KAH olarak adlandırılır (2). Ateroskleroz yaşamın erken dönemlerinde gelişmeye başlasa da genç bireylerde akut koroner sendrom (AKS) nadiren görülür (3). Ancak son zamanlarda genç yaşlarda da giderek artan insidans bildirilmektedir (4). AKS ile ilgili klinik çalışmaların çoğu, hastalığın daha sık gözlemlendiği orta ve ileri yaş hastalara odaklanmıştır (1,5). Üstelik geleneksel risk faktörleri, klinik prezentasyon ve prognoz AKS'i olan genç ve yaşlı hastalar arasında farklılık göstermektedir. Geleneksel risk faktörlerinin prematür AKS'li hastalarda daha az yaygın olduğu da bilinmektedir (6). Bu nedenle, bu spesifik hasta popülasyonunda patogenezin aydınlatılması ve yeni risk faktörlerinin saptanması çok önemlidir.

Lokal hemodinamik faktörler, özellikle de endotel kayma gerilimi, aterosklerotik hastalık oluşum ve ilerlemesini önemli ölçüde etkiler (7). Tam kan viskozitesi (WBV), endotel kayma (shear) geriliminin (ESS) esas belirteçidir ve çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir prediktör olarak ortaya çıkmıştır (8,9). Aynı zamanda hipertansiyon, hiperlipidemi metabolik sendrom, diyabet gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleriyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Rutin klinik pratikte WBV'nin direk ölçümü, teknik ekipman gerekliliği ve ölçümle ilgili standardizasyonun olmaması nedeniyle sınırlıdır. De Simone ve ark. (11), WBV'nin, bileşenleri olan plazma protein konsantrasyonu ve hematokrit (Htc) değerlerine dayanan bir formülle, istenilen kayma hızlarında hesaplanabileceğini göstermişlerdir. Önceki çalışmalarda, AKS'li hastalarda tam kan viskozitesinin değeri araştırılmıştır (12,13). Ancak, viskozitenin prematür AKS gelişimiyle ilişkisini ortaya koyan veriler bulunmamaktadır. Bu nedenle, biz bu çalışmada, genç yaşta AKS tanısı konulan hastalarda, kritik KAH varlığı ve tam kan viskozitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız geriye dönük, gözlemsel olarak tasarlandı. Aralık 2014-Ocak 2017 tarihleri arasında hastanemiz acil servisine başvuran ve AKS tanısı alan 45 yaş altında ardışık seçilen 357 (246 erkek, ortalama yaş 39,1±2,1 yıl) hasta, çalışma grubu olarak alındı. Benzer yaş ve cinsiyete sahip olan ve göğüs ağrısı ile kardiyoloji polikliniğine başvuran ve/veya yapılan egzersiz testi sonucunda objektif iskemi saptanan, koroner anjiyografi yapılarak normal koroner arter tespit edilen ardışık seçilen 356 (223 erkek, ortalama yaş 38,8±2,6 yıl) hasta ise kontrol grubu olarak belirlendi. Çalışmadan dışlanma kriterleri daha önceden KAH tanısı olması, anjiyografide yavaş koroner akım fenomeni,

koroner ektazi, müküler bridge, koroner vazospazm, spontan koroner diseksiyon saptanması, konjestif kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı, kardiyomyopati, miyoperikardit, böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin >1,5 mg/dL), kronik karaciğer hastalığı, aktif hepatit, kanser, hipotiroidi, hipertiroidi, gebelik, yakın zamanda doğum öyküsünün olması, bilinen bağ dokusu hastalığı, otoimmün hastalıklar ve aktif enfeksiyon varlığı olarak belirlendi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütüldü ve Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (referans no: E.7684).

Açlık plazma glukozunun 126 mg/dL üzerinde olması veya herhangi bir zamanda bakılan kan şekeri düzeyinin 200 mg/dL'nin üzerinde olması veya hastaların antidiyabetik tedavi alıyor olması Diabetes mellitus olarak tanımlandı. Hastalarda hipertansiyon varlığı, sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması veya antihipertansif ilaç kullanıyor olması olarak tanımlandı. On iki saatlik gece açlığı sonrası alınan serum örneklerinde toplam kolesterol değerinin ≥ 200 mg/dL veya trigliserid değerinin ≥ 150 mg/dL olması veya hastanın halihazırda antihiperlipidemik ilaç kullanıyor olması hiperlipidemi varlığı olarak tanımlandı. Hasta tanısında miktarından bağımsız olarak sigara içiyorsa sigara içicisi olarak tanımlandı. Hastaların birinci derece akrabalarında erkekler için 55 yaş altında, kadınlar için 65 yaş altında KAH saptanmışsa, KAH için aile öyküsü varlığı olarak kabul edildi. STEMI tanısı en az 30 dakika süreli tipik göğüs ağrısıyla beraber, elektrokardiyogramda en az ardışık iki derivasyonda ST segment elevasyonu ya da yeni gelişen sol dal bloğu olarak tanımlandı. NSTEMI tipik semptomlar varlığında elektrokardiyogramda ST segment elevasyonu olmaksızın kardiyak biyo-belirteçlerde yükselme olması olarak tanımlandı.

Çalışma ve kontrol grubu hastalarının koroner anjiyografileri radyal ya da femoral arterden girilerek, standart Judkins tekniği ile yapıldı. Koroner anjiyografi cihazı olarak Siemens Axiom-2007 kullanıldı. Tüm hastaların koroner anjiyo-gramları çalışma gruplarından haberi olmayan deneyimli iki girişimsel kardiyolog tarafından ayrı ayrı değerlendirildi. Tıkaçıcı KAH tanımı; sol ana koroner arter için $\geq 50\%$, diğer epikardiyal koroner arterler için $\geq 70\%$ den fazla daralma olarak belirlendi. Normal koroner arter tanımı ise koroner anjiyografide, koroner arter lümeninin tam olarak kontrast madde ile dolması ve koroner arterde herhangi bir duvar düzensizliğinin izlenmemesi olarak tanımlandı.

Periferik venöz kan örnekleri AKS ile başvuran çalışma grubunda acil serviste, elektif koroner anjiyografi yapılan kontrol grubunda ise poliklinik kontrolü esnasında alındı. Örnekler hematolojik testler için etilendiamin tetraasetik asitli tüplerde, biyokimyasal analizler için kuru tüplerde toplandı. Hct, hemoglobin (Hb), platelet, WBC gibi ölçümler otomatik hematoloji analizörü (XE-1200, Sysmex, Kobe, Japonya), biyokimyasal analizler ise moleküler analizör (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) ile gerçekleştirildi.

WBV hesaplaması hem yüksek shear hızda (HSR) (208 s^{-1}) hem de düşük shear hızda (LSR = 0.5 s^{-1}), Hct ve total plazma protein (TP) konsantrasyonundan, daha önce De Simone ve ark. (11,14) önerdiği formüle göre hesaplandı. WBV değerinin HSR'ye (208 s^{-1}) göre hesaplanan formülü $= (0,12 \times \text{Hct}) + 0,17$ (TP-2,07) şeklindeydi. WBV'nin düşük shear hızda (LSR) ($0,5 \text{ s}^{-1}$) göre hesaplanan formülü ise $= (1,89 \times \text{Hct}) + 3,76$ (TP-78,42) şeklindeydi. Total plazma konsantrasyonu Nwose' un önerdiği şekilde, g/L olarak hesaplandı (15).

İstatistiksel Analiz

Veriler, Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) SPSS yazılım sürümü 22.0 ile analiz edildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde frekans, oran, ortalama, ortanca, en düşük, en yüksek ve standart sapma değerleri kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Sayısal verilerin analizinde Independent Student's t-testi ve normal dağılım göstermeyen sayısal verilerin analizinde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Prematür AKS varlığını öngördüren belirteçleri belirlemek adına önce tek değişkenli Lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu analizde $p < 0,05$ olan değişkenler çok değişkenli Lojistik regresyon analizine dahil edildi. Hem yüksek hem de LSR'lerde tam kan viskozitesi değerlerinin öngördürücülüğünü değerlendirmek adına, çok değişkenli analizde iki ayrı model kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların kişisel özellikleri, demografik verileri ve laboratuvar parametreleri Tablo 1'de görülmektedir. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi açısından prematür AKS olan çalışma grubu ve normal koroner arterler saptanan kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (hepsi için $p > 0,05$). Çalışma grubunda sigara içiciliği kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p = 0,022$). Benzer şekilde prematür akut koroner sendromu olanlarda hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi varlığı da kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı (sırasıyla; $p = 0,035$, $p = 0,014$, $p = 0,013$). Koroner arter hastalığı için aile öyküsü varlığı çalışma ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmadı ($p = 0,773$). Prematür AKS grubu ile kontrol grubu laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında; açlık plazma glukozu, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), kreatinin, Hb, trombosit sayısı, lenfosit sayısı açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (hepsi için; $p > 0,05$) (Tablo 1). TP düzeyi, Hct sayısı, yüksek kayma hızında ölçülen WBV-HSR ve düşük kayma hızında ölçülen WBV-LSR prematür akut sendrom grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (hepsi için $p < 0,05$) (Tablo 1). Çalışma popülasyonunun %68,5'ini erkek hastalar oluşturmaktaydı. Erkek hastalarda risk faktörlerinden

sigara içiciliği kadın hastalar göre daha fazlayken ($p < 0,001$), kadın hastalarda hipertansiyon sıklığı daha fazlaydı ($p = 0,021$). Diyabet, hiperlipidemi ve aile öyküsü ise her iki cinsiyette benzer düzeyde saptandı (hepsi için $p > 0,05$).

ROC eğri analiziyle, tam kan viskozitesinin her iki kayma hızında da prematür AKS'i en iyi öngördüren kestirim değerleri saptandı (Şekil 1). Ardından, tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizleriyle, olası risk faktörlerinin prematür AKS gelişimiyle olan ilişkisi hesaplandı. Tek değişkenli analizde; hipertansiyon, sigara içiciliği, diyabet, hiperlipidemi, total protein konsantrasyonu, Hct düzeyi, yüksek ve LSR'lerinde ölçülen tam kan viskozite değerleri prematür AKS varlığıyla anlamlı olarak ilişkili saptandı (hepsi için $p < 0,05$). Daha sonra tam kan viskozitesinin her iki kayma hızındaki öngördürücülüğünü de saptamak için iki ayrı çok değişkenli model oluşturuldu. Her iki modelde de hiperlipidemi varlığı, sigara içiciliği ve tam kan viskozitesi bağımsız prediktörler olarak belirlendi (hepsi için $p < 0,05$) (Tablo 2).

Tartışma

Çalışmamızda, genç yaşta AKS gelişen hastalarda tam kan viskozitesi (hem HSR hem de LSR'de) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Üstelik WBV, diğer klasik kardiyovasküler risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra bile prematür AKS için bağımsız bir prediktör olarak saptandı. Çalışmadan elde edilebilecek diğer bir çıkarım da, zaten mevcut olan laboratuvar parametreleriyle, basit bir formülle hesaplanan tam kan viskozitesinin, rutin pratikte prematür KAH hastalarında kullanılabilirliğinin gösterilmesi olmuştur. Mevcut bilgilerimize göre genç yaşta AKS geçiren hastalarda formülize tam kan viskozitesinin araştırıldığı literatürdeki ilk çalışmadır.

Prematür KAH'de etiyoloji ve risk faktörleri ileri yaş hastalardan farklıdır. Bu farklılık hastalığın ilerlemesi ve prognozunda da farklılıklarla sonuçlanır (16). Ne yazık ki literatürde, genç popülasyonda KAH risk faktörleri, klinik gidiş ve sonlanımlarla ilgili sınırlı veri mevcuttur. Erken dönem çalışmalarda, prematür AKS'nin hastane içi ve kısa dönem mortaliteleri ileri yaşlara göre daha olumlu bulunmuştur (17). Ancak uzun dönem mortalite çalışmaları aksini söylemektedir. Cole ve ark. (18), 843 prematür KAH hastasında uzun dönem mortaliteyle ilgili olumsuz sonuçlara varmışlar ve 15 yıllık mortalite oranını %30 ve miyokart enfarktüsü geçirenlerde ise %45 olarak raporlamışlardır. Bu nedenle genç popülasyonda KAH'nin erken tanı ve tedavisi ve yeni risk faktörlerinin saptanması oldukça önemlidir.

ESS ve hemoreolojik parametreler AKS'de yeni prediktörler olarak gündeme gelmiştir (19,20). Önceki çalışmalar, ESS'de artışla sonuçlanan hemoreolojik değişikliklerin; aterosklerotik plak rüptürü için potansiyel bir uyarıcı olduğunu ve trombüs

oluşumuna neden olduğunu göstermiştir (12,21). ESS'nin ana belirteci olan tam kan viskozitesi, endotelin normal işlevi için kritik bir rol oynar. Aynı zamanda yüksek kan viskozitesinin, vasküler remodeling ve endotelial enflamasyonda da rolü olduğu gösterilmiştir (22). Viskozitesi artmış kan, akımın türbülans olmasına neden olup, endotelin bozulmasını ağırlaştırır ve bu da endotelin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün bozulmasına yol açar. Artmış viskozite ve aterosklerotik olaylarla ilişkili diğer bir öne sürülen mekanizma da, arter duvarı yakınında lökosit ve plateletler daha yüksek konsantrasyonda bulunur ve bu stratejik lokalizasyon adezyon ve agregasyonla sonuçlanır (23).

Bu tespitler çeşitli çalışmalarla da desteklenmiştir. Yagi ve ark. (24), endotel fonksiyon belirteci olarak brakial arter akım-aracılı vazodilatasyonunu ölçmüşler ve kan hemoreolojisiyle endotel fonksiyonu arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Tripolino ve ark. (25) yapmış olduğu çalışmada ise, kan viskozitesi ve karotis arter elastisitesi arasında yakın

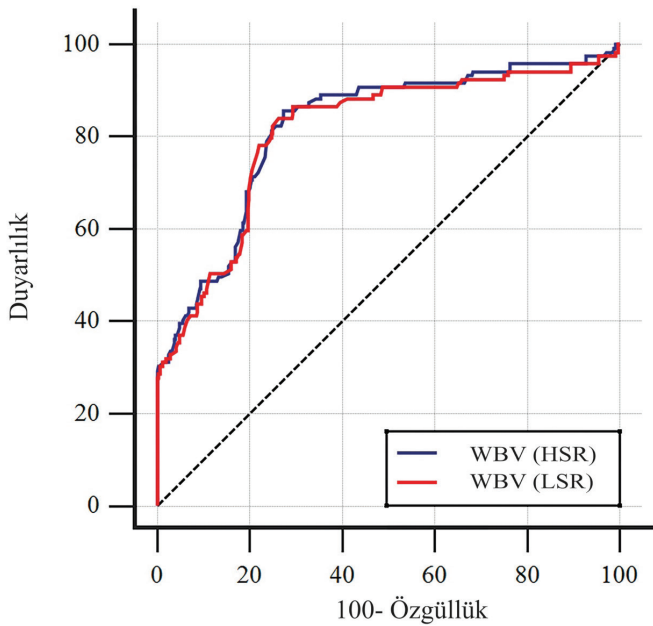
ilişki saptanmıştır. Üstelik, kan viskozitesinin iyi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri olan hipertansiyon, hiperglisemi, metabolik sendrom ve obeziteyle de ilişkisi gösterilmiş olup, indirekt olarak da AKS'ya sebep olabileceği gösterilmiştir (10,26). Toth ve ark. (27), AKS'i da içeren çeşitli kardiyovasküler hasta popülasyonlarında, hemoreolojisiyle KAH ciddiyeti arasında yakın ilişki olduğunu göstermişlerdir. Çalışma bulgularına dayanarak, hemoreolojideki değişimlerin, iskemik kalp hastalıklarının klinik ciddiyeti ile kuvvetli korelasyon gösterdiğini raporlamışlardır. Böylece miyokart iskemisinin patogenezinde hemoreolojinin önemini sonuçlarıyla desteklemişlerdir.

Prematür AKS ve tam kan viskozitesine dair literatürde bilinen bir veri yoktur. De Backer ve ark. (28), anjina pektoris şikayeti olan ve koroner risk faktörü açısından yüksek riskli olan kadın hastaları araştırmışlar ancak tam kan viskozitesini bağımsız bir belirteç olarak bulamamışlardır. Ancak bu çalışmada prematür AKS değerlendirilmemiş olup, prematür KAH grubu

Tablo 1: Prematür akut koroner sendrom olan ve olmayan hastaların bazal klinik ve laboratuvar özellikleri

	Total n=713	Prematür AKS grubu n=357	Kontrol grubu n=356	p
Yaş	38,9±2,4	39,1±2,1	38,8±2,6	0,185
Cinsiyet, erkek, n (%)	469 (%65,8)	246 (%68,9)	223 (%62,6)	0,078
Hipertansiyon, n (%)	212 (%29,7)	119 (%30,3)	93 (%26,1)	0,035
Diyabet, n (%)	125 (%17,5)	75 (%21,0)	50 (%14,0)	0,014
Hiperlipidemi, (n%)	147(%20,6)	87 (%24,4)	60 (%16,9)	0,013
Sigara, n (%)	327 (%45,9)	179 (%50,1)	148 (%41,6)	0,022
Aile öyküsü, n (%)	184 (%25,8)	101 (%28,3)	83(%23,3)	0,773
Vücut-kitle indeksi (kg/m ²)	24,1±3,0	24,0±3,1	24,2±2,9	0,431
Hemoglobin (g/dL)	13,6±1,6	13,7±1,5	13,5±1,7	0,297
Hematokrit (%)	41,1±4,8	41,5±4,6	40,7±5,0	0,023
WBC (×10 ³ µL)	8,2±1,5	8,2±1,4	8,1±1,6	0,297
Nötrofil (×10 ³ µL)	5,1 (4,0-6,0)	5,1 (4,0-6,0)	5,0 (4,5-6,0)	0,717
Lemfosit (×10 ³ µL)	2,3 (2,0-3,0)	2,1 (2,0-3,0)	2,2 (1,8-2,6)	0,456
Monosit (×10 ³ µL)	0,7±0,3	0,7±0,1	0,7±0,4	0,874
Platelet (×10 ³ µL)	84±75	285±68	283±82	0,711
Glukoz, mg/dL	117±44	120±49	114±38	0,069
Üre (mg/dL)	35 (28-47)	34 (28-45)	36 (28-46)	0,724
Kreatin (mg/dL)	0,9 (0,7-1,1)	0,9 (0,7-1,1)	0,9 (0,7-1,1)	0,835
Total kolesterol (mg/dL)	175 (47-205)	180 (150-202)	173 (147-207)	0,078
Trigliserit (mg/dL)	149 (116-181)	148 (102-190)	149 (120-180)	0,310
LDL kolesterol (mg/dL)	113 (93-130)	115 (94-131)	112 (93-130)	0,111
HDL kolesterol (mg/dL)	40,5±10,3	40,1±10,3	40,8±10,4	0,320
Total protein (g/L)	74,0±7,7	74,6±8,3	73,4±7,0	0,032
Albumin (g/dL)	3,68±3,8	3,67±4,0	3,69±3,5	0,631
WBV (LSR)	60,0±14,3	61,4±18,2	58,6±8,6	0,010
WBV (HSR)	17,4±0,9	17,9±0,9	16,8±0,5	0,005

AKS: Akut koroner sendrom, WBC: Beyaz kan hücresi, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, HSR: Yüksek kayma hızı, LSR: Düşük kayma hızı, WBV: Tam kan viskozitesi



Şekil 1: ROC eğri analizi

ROC: Alıcı işletim karakteristik eğrisi, HSR: Yüksek kayma hızı, LSR: Düşük kayma hızı, WBV: Tam kan viskozitesi

Tablo 2: Çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	OR	95%CI	p
Model 1			
Hipertansiyon	1,360	0,971-1,904	0,074
Diyabet	1,470	0,975-2,217	0,066
Hiperlipidemi	1,626	1,114-2,374	0,012
Sigara	1,571	1,156-2,134	0,004
WBV (HSR)	1,323	1,059-1,623	0,014
Model 2			
Hipertansiyon	1,358	0,970-1,902	0,075
Diyabet	1,491	0,989-2,246	0,056
Hiperlipidemi	1,639	1,122-2,393	0,011
Sigara	1,591	1,171-2,162	0,003
WBV (LSR)	1,013	1,003-1,024	0,015

CI: güven aralığı, OR: Odds oranı, HSR: Yüksek kayma hızı, LSR: Düşük kayma hızı, WBV: Tam kan viskozitesi

da anjiyografi olmadan klinik risk faktörleri ve semptomlarına göre oluşturulmuştur. Üstelik hasta sayısı bağımsız bir ilişkiyi göstermek için nispeten az olup, AKS açısından daha riskli olan erkek hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu yönleriyle bizim çalışmamızdan farklılıklar göstermektedir. Bizim çalışmamızda diyabet ve hipertansiyon tek değişkenli analizde prematür AKS'i öngördürse de çok değişkenli analizde anlamlılığını kaybetmiştir. Sigara kullanımı, önceki çalışmalara da paralel olarak prematür AKS için bağımsız bir belirteç olarak bulunmuştur (29). Çalışmamızda hiperlipidemi varlığı çok değişkenli analizde,

tam kan viskozitesinin yanı sıra bağımsız bir prediktör olarak saptanmıştır. Ancak LDL düzeyleri her iki grup arasında benzer düzeyde ölçülmüştür. AKS seyrinde, LDL düzeylerinde fazik değişiklikler olduğu ve ilk 24 saat içerisinde LDL düzeylerinde azalmalar başladığı bilinmektedir (30). Çalışmamızda prematür AKS hastalarında acile ilk başvuru esnasında kan örnekleri alınsa da hastaların ilk semptom başlangıcından itibaren geçen süre dikkate alındığında LDL düzeylerinde düşüşün görüldüğü zaman aralığına denk gelmesi muhtemeldir. Prematür AKS hastalarında kontrol grubuna göre benzer LDL düzeylerinin saptanması bu fazik düşüş ile açıklanabilir.

Rutin klinik pratikte, tam kan viskozitesinin ölçümü çeşitli ekipmanlar ve standardizasyon eksikliği nedeniyle kısıtlıdır. De Simone ve ark. (11,14) tarafından yapılan çalışma sonucu, tam kan viskozitesinin total protein ve Hct'yi baz alan basit bir formülle hesaplanabileceği gösterilmiştir. Bu formül yine aynı çalışmada ve büyük popülasyon çalışmalarında valide edilmiştir (31). HSR; büyük arterlerde, pik-sistolde, yüksek velositeli akım durumlarını yansıtırken, LSR; end-diyastolde düşük akım velositeli durumları ifade eder. Bu değerler, epikardiyal koroner arterlerde, sistolik ve diyastolik, sırasıyla 208 s⁻¹ ve 0.5 s⁻¹'ye tekabül eder ki bu da bizim çalışmamızda kullandığımız formülle uyumludur.

Çalışmamız önceki çalışmaları destekler niteliktedir ve artmış viskozite ve KAH, AKS konusundaki literatürel bilgiyi genç popülasyona da genişletmiştir. Simone formülüne göre hesaplanan tam kan viskozitesi, basit ve maliyetsiz bir gösterge olarak, prematür KAH ve AKS gelişimi açısından yüksek riskli genç hastaların belirlenmesinde ve takibinde kullanılabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. En önemlisi tam kan viskozitesinin direk ölçümünde viskometre kullanılmamasıdır. Ancak çalışmamızda kullandığımız formül daha önce başka çalışmalarda valide edilmiş ve direk viskozite ölçümü ve formülle hesaplanan viskozite ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Yine de bu spesifik hasta popülasyonunda tam kan viskozitesinin direk ölçümünün de yapılarak her iki değerlerin karşılaştırılması çalışma bulgularını güçlendirmede faydalı olacaktır. İkinci kısıtlılık platelet ve eritrosit agregabilitesi ve rijiditesi gibi viskoziteyi etkileyebilecek diğer hemoreolojik faktörler ve homosistein düzeyleri bu çalışmada değerlendirilmemiştir. Ayrıca tam kan viskozite ölçümleri sadece başvuru esnasında yapılmıştır bu nedenle zamansal trendine dair bir yorum yapılamaz. Ayrıca çalışmada intravasküler ultrason ve optik koherans tomografisi gibi yöntemler kullanılmamıştır. Diğer bir önemli kısıtlılık da kontrol grubunda kardiyak sendrom X hastaları ve dolayısıyla mikrovasküler bozukluğu olan hastaların da bulunması muhtemel olduğundan tam olarak sağlıklı bir kontrol grubunun oluşturulamamasıdır ki bu durum risk faktörlerinin analizinde etkilenmeye yol açmış olabilir. Elde

ettiğimiz bulguları konfirme etmek ve tam kan viskozitesinin prediktivitesini kesinleştirmek için, büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Bizim çalışmamızda prematür AKS geçiren hastalarda Simone formülüyle hesaplanan tam kan viskozitesi anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Ayrıca, diğer klasik risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra, prematür AKS için bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı. Basit, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir parametre olarak tam kan viskozitesi, AKS gelişimi açısından yüksek riskli genç bireylerin belirlenmesinde faydalı olabilir. Yine bu hastaların daha yakından takibi ve geleneksel risk faktörleriyle yakın ilişkisi sebebiyle daha agresif risk modifikasyonuna imkan sağlayabilir. Ancak, erken yaşta gelişen AKS ve tam kan viskozitesi arasındaki ilişkinin daha net olarak ortaya konulabilmesi için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (referans no: E.7684).

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif bir çalışma olduğundan bilgilendirilmiş onam formuna gerek yoktur.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun içinden ve dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.T.T., F.A.E, S.Ç., F.A.E, E.H.Ö.Ç., Dizayn: B.T.T, F.A.E, S.Ç., H.K., Ö.Ö., F.Ö., S.T., D.A., N.Ü., S.T., Veri Toplama veya İşleme: B.T.T., S.Ç., F.A.E, Analiz veya Yorumlama: B.T.T., A.E., S.Ç., Literatür Arama: B.T.T., H.K., Yazan: B.T.T, F.A.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J*. 2006;27:2285-2293.
2. Egred M, Viswanathan G, Davis GK. Myocardial infarction in young adults. *Postgrad Med J*. 2005;81:741-745.
3. Panduranga P, Sulaiman K, Al-Zakwani I, et al. Acute coronary syndrome in young adults from oman: results from the gulf registry of acute coronary events. *Heart Views*. 2010;11:93-98.
4. Carro A, Bastiaenen R, Kaski JC. Age related issues in reperfusion of myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2011;25:139-148.
5. Jha AK, Li Z, Orav EJ, et al. Care in U.S. hospitals--the Hospital Quality Alliance program. *N Engl J Med*. 2005;353:265-274.
6. Rathod KS, Jones DA, Gallagher S, et al. Atypical risk factor profile and excellent long-term outcomes of young patients treated with primary

percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:23-32.

7. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2379-2393.
8. Cetin EH, Cetin MS, Canpolat U, et al. Prognostic significance of whole blood viscosity estimated by de Simone's formula in ST-elevation myocardial infarction. *Biomark Med*. 2016;10:495-511.
9. Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Canpolat U, et al. An overlooked parameter in coronary slow flow phenomenon: whole blood viscosity. *Biomark Med*. 2015;9:1311-1321.
10. Fossum E, Hoiegggen A, Moan A, et al. Whole blood viscosity, blood pressure and cardiovascular risk factors in healthy blood donors. *Blood Press*. 1997;6:161-165.
11. De Simone G, Devereux RB, Chien S, et al. Relation of blood viscosity to demographic and physiologic variables and to cardiovascular risk factors in apparently normal adults. *Circulation*. 1990;81:107-117.
12. Dintenfass L, Julian DG, Miller GE. Viscosity of blood in normal subjects and in patients suffering from coronary occlusion and arterial thrombosis. An in vitro study in the absence of anticoagulants, by means of a rotational cone-in-cone trolley viscometer. *American Heart Journal*. 1966;71:587-600.
13. Wasilewski J, Turczynski B, Slowinska L, et al. Haemorheological factors and myocardial reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Kardiol Pol*. 2007;65:778-785; discussion 786-787.
14. De Simone G, Devereux RB, Chinali M, et al. Association of blood pressure with blood viscosity in american indians: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2005;45:625-630.
15. Nwose EU. Whole blood viscosity assessment issues IV: Prevalence in acute phase inflammation. *N Am J Med Sci*. 2010;2:353-358.
16. Chan MY, Woo KS, Wong HB, et al. Antecedent risk factors and their control in young patients with a first myocardial infarction. *Singapore Med J*. 2006;47:27-30.
17. Klein LW, Agarwal JB, Herlich MB, et al. Prognosis of symptomatic coronary artery disease in young adults aged 40 years or less. *Am J Cardiol*. 1987;60:1269-1272.
18. Cole JH, Miller JI, 3rd, Sperling LS, et al. Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:521-528.
19. Cecchi E, Giglioli C, Valente S, et al. Role of hemodynamic shear stress in cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2011;214:249-256.
20. Kim J, Chung H, Cho M, et al. The role of critical shear stress on acute coronary syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2013;55:101-109.
21. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, et al. Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. *Circulation*. 1999;99:1972-1977.
22. Silber HA, Bluemke DA, Ouyang P, et al. The relationship between vascular wall shear stress and flow-mediated dilation: endothelial function assessed by phase-contrast magnetic resonance angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1859-1865.
23. Marossy A, Svorc P, Kron I, et al. Hemorheology and circulation. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2009;42:239-258.
24. Yagi H, Sumino H, Aoki T, et al. Impaired blood rheology is associated with endothelial dysfunction in patients with coronary risk factors. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2016;62:139-150.
25. Tripolino C, Irace C, Carallo C, et al. Association between blood viscosity and common carotid artery elasticity. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2016;62:55-62.
26. Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, et al. Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. *Br J Haematol*. 1997;96:168-173.

27. Toth A, Papp J, Rabai M, et al. The role of hemorheological factors in cardiovascular medicine. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014;56:197-204.
28. De Backer TL, De Buyzere M, Segers P, et al. The role of whole blood viscosity in premature coronary artery disease in women. *Atherosclerosis.* 2002;165:367-373.
29. Hoo FK, Foo YL, Lim SM, et al. Acute coronary syndrome in young adults from a Malaysian tertiary care centre. *Pak J Med Sci.* 2016;32:841-845.
30. Pitt B, Loscalzo J, Ycas J, et al. Lipid levels after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1440-1445.
31. Tamariz LJ1, Young JH, Pankow JS, et al. Blood viscosity and hematocrit as risk factors for type 2 diabetes mellitus: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol.* 2008;168:1153-1160.

Hashimoto Tiroidili Çocuk ve Adolesanların Tanı Anındaki ve İzlemdaki Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Clinical and Laboratory Characteristics of Children and Adolescents with Hashimoto Thyroiditis at Diagnosis and During Follow-up

Özlem Kara

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

Öz

Amaç: Hashimoto tiroiditi (HT) tanısı ile izlenen çocuk ve adolesanların tanı anındaki ve izlemdaki klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çocuk endokrinoloji kliniğinde Ocak 2015-Ocak 2019 tarihleri arasında HT tanısı ile takip edilen, yaşları 4-18 yıl arasında değişen toplam 181 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastaların tanı anında ve izlemdaki oksolojik, klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri dosya kayıtlarından değerlendirildi.

Bulgular: Tüm hastaların %85'i kızdı. Hastaların yaş ortalaması $13,4\pm 3,2$ yılı ve %77'si pubertaldi. Hastaların takip süreleri $22,5\pm 10,3$ ay (4-54 ay) idi. Tanı sırasında tiroid fonksiyonuna göre %35'inde ötiroidi, %29'unda subklinik hipotiroidi, %22'sinde hipotiroidi, %4'ünde subklinik hipertiroidi ve %10'unda hipertiroidi saptandı. Hastaların en sık başvuru şikayetleri arasında halsizlik (%44), saç dökülmesi (%25), kabızlık (%23) ve boyunda şişlik (%21) geliyordu. Hastaların başvurudaki USG görüntülemesinde %13'ünde nodül saptandı. Ötiroidili hastalarda nodül sıklığı fazlayken, boyut artışı hipertiroidili olgularda daha fazla saptandı. İzlemda hastaların %6'sında izlemda nodül gelişimi gözlemlendi. Subklinik hipertiroidili hastaların hepsi izlemda ötiroid oldu. Ötiroidili hastaların ise %13'ünde hipotiroidi geliştiği gözlemlendi. En sık eşlik eden hastalıklar polikistik over sendromu ve vitiligo idi.

Sonuç: HT'li hastaların geliş şekilleri oldukça değişken olup, izlemda de klinik değişiklikler devam etmektedir. Bu nedenle bu hastaların tanıdan itibaren yakın takip edilmesi ve ilişkili diğer hastalıklar açısından dikkat edilmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto Tiroidi, Ötiroidi, Subklinik Hipertiroidi, Tiroid Fonksiyonu, Uzun Dönem Prognoz

Abstract

Objectives: The aim of this study was to evaluate the clinical and laboratory findings of children and adolescents with Hashimoto thyroiditis (HT) at diagnosis and during follow-up.

Materials and Methods: Between January 2015 and January 2019, a total of 181 patients aged between 4 and 18 years who were followed in the pediatric endocrinology department were evaluated. All patients were evaluated at the time of diagnosis and during follow-up with the clinical, laboratory and radiological data.

Results: Female patients constituted 85% of all patients. Mean age at diagnosis was 13.4 ± 3.2 years and 77% of patients were pubertal. The follow-up period was 22.5 ± 10.3 months (4-54 months). At the time of diagnosis 35% of patients were euthyroid, 29% had subclinical hypothyroidism, 22% had overt hypothyroidism, 4% had subclinical hyperthyroidism and 10% had overt hyperthyroidism. The common complaints of the patients were fatigue (44%), hair loss (25%), constipation (23%) and goitre (21%). In the ultrasonographic imaging of the patients, nodule was detected in 13% of the patients. The frequency of nodules was higher in patients with euthyroidism. Increased size of the thyroid gland was common in patients with hyperthyroidism. In follow-up, nodule development was observed in 6% of patients. All patients with subclinical hyperthyroidism became euthyroid during follow-up. Hypothyroidism developed in 13% of euthyroid patients during follow-up. The most common concomitant diseases were polycystic ovary syndrome and vitiligo.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Özlem Kara,
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Bursa, Türkiye
Tel.: +90 533 257 91 45 E-posta: dr.ozlemkara@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0915-5546

Geliş Tarihi/Received: 28.05.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 09.08.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Conclusion: The admission of patients with HT is highly variable and clinical changes have continued during follow-up. Therefore these patients should be followed closely from the diagnosis and attention should be paid to other related diseases.

Key Words: Hashimoto Thyroiditis, Euthyroidism, Subclinical Hyperthyroidism, Thyroid Function, Long-term Prognosis

Giriş

Hashimoto tiroidi (HT) iyot eksikliği olmayan bölgelerde kazanılmış hipotiroidinin en sık nedenidir (1,2). Tiroid bezinin otoimmün yıkımı sonucu oluşmaktadır. Çoğu hastada otoimmünitenin göstergesi olarak serumda yüksek seviyelerde tiroglobulin ve tiroid peroksidaz antikörleri bulunmaktadır (3,4). En sık görülen otoimmün hastalık olup guatrli veya guatsız farklı derecelerde tiroid fonksiyon testlerinde bozulma ile karakterizedir. Özellikle kızlarda daha sık görülmektedir ve erkeklere göre yaklaşık 6-7 kat daha fazladır (5). Tanıda ötiroidi, hipotiroidi ve hipertiroidi gibi farklı klinik tablolar saptanmaktadır (6). Ayrıca bu hastaların izleminde tedavi değişikliğini gerektirecek klinik tablo değişikliği olabilmektedir. Bu nedenle hastaların uzun dönem izlemleri çok önemlidir. Bu çalışmada HT tanısı almış hastaların başvuru klinik ve laboratuvar özelliklerinin yanında uzun dönem izlem sonuçlarının sunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ocak 2015-Ocak 2019 tarihleri arasında Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümünde HT tanısı alan ve yaşları 4-18 yıl arasında değişen toplam 181 hasta alındı. Çalışma protokolü hastanenin yerel etik kurul Komitesi tarafından Helsinki beyannamesi esaslarına uygun olarak onaylandı (Etik kurul protokol kodu: 2011-KAEK-25 2019/03-02). Çalışma retrospektif olduğundan hasta onayı alınmamıştır. Hastaların tanı yaşı, cinsiyet, puberte durumu, guatr varlığı, başvuru şikayeti, aile öyküsü, takip süreleri, oksolojik verileri, laboratuvar ve radyolojik bulguları dosya kayıtlarından geriye dönük olarak incelendi. Guatr varlığı palpasyon ile değerlendirildi ve üç evrede sınıflandırıldı. Görülen veya palpe edilen guatrın olmaması evre 0, boyun normal pozisyondayken görülmeyen ancak palpasyonda ele gelen tiroid bezi evre 1 ve boyun normal pozisyondayken görülen tiroid bezi evre 2 olarak sınıflandırıldı (7). HT tanısı normal olmayan tiroid fonksiyon testleri ve anti-tiroid otoantikör (anti-tiroid peroksidaz, anti-tiroglobulin) pozitifliği ile konuldu. Başvuruda hipertiroidi tablosu ile gelip izlemede hipertiroidik durum devam eden olgulardan Tirotropin (TSH) reseptör antikor düzeyine bakıldı. Tirotropin, tiroid hormonları (tiroksin ve triiyodotironin) ve otoantikörler kemülisans yöntemiyle ölçüldü. Tiroid bez yapısı ultrasonografi (USG) ile değerlendirildi. Hastalar tiroid fonksiyon testlerine göre ötiroidi (TSH ve sT4 düzeyleri normal sınırlarda), subklinik hipotiroidi (yüksek TSH, normal sT4 düzeyi), hipotiroidi

(yüksek TSH ve düşük sT4 düzeyi), subklinik hipertiroidi (düşük TSH ve normal sınırdaki sT4 düzeyi) ve hipertiroidi (düşük TSH ve yüksek sT4 düzeyi) olarak gruplandırıldı.

Subklinik hipotiroidili grup tedavisz izlendi. Ancak izlemede TSH düzeyi 10 µU/mL üzerine çıkan olgulara L-T4 tedavisi başlandı. Tedavi alan olguların tiroid fonksiyon testi 3-4 ay aralıklarla değerlendirildi. Son 2-3 kontroldeki tiroid fonksiyon testleri normal aralıkta olan olguların tedavisi azaltılarak kesildi. Tedavisz izlemede tiroid fonksiyon testleri normal aralıkta seyretmesi durumu ötiroidi olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS-21 paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile incelendi. Çoklu grupların karşılaştırılması parametrik sonuçlara göre Kruskal-Wallis ve One-way ANOVA testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 181 hastanın 154'ü (%85) kız, 27'si (%15) erkekti. Tanı anında hastaların yaş ortalaması $13,4 \pm 3,2$ yıldır ve %77'si pubertaldir. Hastaların takip süreleri $22,5 \pm 10,3$ ay (4-54 ay) idi. Çalışmadaki 38 hastanın (%21) başvuruda herhangi bir yakınması yoktu. Ancak bu hastaların 22'si ailesinde tiroid hastalığı olması nedeni ile değerlendirilmiş ve HT tanısı almıştı. Sonuçta 16 hasta (%9) tesadüfen HT tanısı almıştı. Buna karşın 143 hastanın (%79) başvuruda mevcut bir şikayeti vardı. En sık başvuru şikayetleri arasında halsizlik (%44), saç dökülmesi (%25), kabızlık (%23) ve boyunda şişlik (%21) geliyordu. Toplam 82 hastanın (%45) birinci derece akrabalarında tiroid hastalığı bulunuyordu.

Tanı anında hastaların %35'inde ötiroidi, %29'unda subklinik hipotiroidi, %22'sinde hipotiroidi, %4'ünde subklinik hipertiroidi ve %10'unda hipertiroidi saptandı. Grupların başvuru şikayetleri karşılaştırıldığında hipotiroidili hastaların kabızlık ($p < 0,001$), halsizlik ($p = 0,03$) ve kilo artışı ($p = 0,01$) şikayetinin, subklinik hipertiroidi ve hipertiroidili hastaların terleme, sinirlilik, çarpıntı ve tremor şikayetinin ($p < 0,001$) diğer gruplara göre daha fazla olduğu saptandı. Gruplara göre başvuru şikayetleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Fizik muayenede 91 hastada (%50) guatr saptandı. Guatr saptanan olguların 66'sında (%72) evre 1 ve 25'inde (%28) evre 2 düzeyinde guatr mevcuttu. Geliş şekillerine göre hastaların cinsiyet, yaş, puberte durumu, guatr durumu ve oksolojik verileri tablo 2'de özetlenmiştir. Subklinik hipertiroidili hastaların yaş ortalaması $15,9 \pm 1,1$ yıldır ve diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha büyük yaşta tanı aldıkları

($p=0,02$) ve boylarının diğer gruplara göre daha uzun olduğu ($p=0,006$) saptandı. Özellikle subklinik hipotiroidili grubun ise diğer gruplara göre VKİ sds değerinin daha fazla olduğu görüldü ($p=0,02$). Subklinik hipertiroidili ve hipertiroidili grubun guatr saptanması diğer gruplara göre daha fazlaydı ($p=0,002$).

Hastaların %21'inde boyunda şişlik şikayeti vardı. Ancak hastaların %50'sinde fizik muayenede guatr saptandı. Guatr varlığı ile klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında; cinsiyet, yaş ve puberte durumu ile guatr durumu arasında bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Geliş şikayetinden tremor ve çarpıntı olanlarda guatr anlamlı olarak fazla saptandı ($p=0,01$). Guatr durumu ile tiroid otoantikör düzeyi arasında bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tanı anındaki ortalama laboratuvar bulgularından TSH $15,9\pm 28,8$ μ IU/mL, sT4 $1,18\pm 0,69$ ng/dL, anti-tiroid peroksidaz (AntiTPO) $828,46\pm 506,6$ IU/mL ve anti-trigliserid (AntiTG) $234,21\pm 173,63$ IU/mL olarak saptandı. Tiroid otoantikör düzeyinde gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların başvurudaki USG görüntülemesinde %13'ü normal bulunurken, %12'sinde boyut artışı, %62'sinde heterojenite ve

%13'ünde nodül saptandı. Ötiroidili hastalarda nodül sıklığı, hipertiroidili hastalarda boyut artışı daha fazlaydı ($p=0,002$). Nodül saptanmayan hastaların %6'sında izlemde nodül gelişimi gözlemlendi. Hastaların izlem süresince klinik değişimleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

İzlem süresince semptomatik tedavi alan subklinik hipertiroidili grubun %100'ü ötiroid oldu. Yine ötiroidi ile takip edilen hastaların %13'ünde tedavi gerektiren hipotiroidi geliştiği gözlemlendi.

Eşlik edebilecek diğer hastalıklar değerlendirildiğinde tip 1 diyabet ($n=2$), çölyak ($n=3$), vitiligo ($n=4$), alopesi ($n=2$), otoimmün hepatit ($n=1$), polikistik over sendromu (PCOS) ($n=5$), down sendromu ($n=1$) ve astım ($n=2$) saptandı.

Tartışma

Bu çalışmada HT tanısı almış çocuk ve adolesanların tanı anındaki klinik ve laboratuvar bulgularının yanında izlem süresince gözlenen klinik ve laboratuvar değişiklikleri

Tablo 1: Gruplara göre başvuru yakınmaları

(n)	Ötiroidi n (%)	Subklinik hipotiroidi n (%)	Hipotiroidi n (%)	Subklinik hipertiroidi n (%)	Hipertiroidi n (%)
Halsizlik (80)	12 (15)	22 (26)	39 (49)	3 (4)	4 (6)
Saç dökülmesi (46)	11 (24)	13 (28)	14 (30)	4 (9)	4 (9)
Kabızlık (41)	7 (17)	12 (29)	21 (51)	0 (0)	1 (3)
Boyunda şişlik (38)	16 (42)	6 (16)	9 (24)	0 (0)	7 (18)
Kilo artışı (31)	7 (23)	8 (25)	16 (52)	0 (0)	0 (0)
Sinirlilik (19)	1 (5)	4 (21)	1 (5)	6 (32)	7 (37)
Çarpıntı (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (33)	10 (67)
Adet düzensizliği (13)	1 (8)	3 (23)	6 (46)	0 (0)	3 (23)
Terleme (12)	0 (0)	2 (17)	2 (17)	3 (25)	5 (41)
Tremor (12)	1 (8)	0 (0)	0 (0)	3 (25)	8 (67)
Boy kısalığı (11)	2 (18)	3 (27)	6 (55)	0 (0)	0 (0)

Tablo 2: Grupların fizik muayene bulgularının ve oksolojik verilerinin karşılaştırılması

	Ötiroidi	Subklinik hipotiroidi	Hipotiroidi	Subklinik hipertiroidi	Hipertiroidi	p
Hasta sayısı n (%)	63 (35)	52 (29)	40 (22)	7 (4)	19 (10)	
Yaş (yıl)	$13,5\pm 3,1$	$12,8\pm 3,5$	$12,7\pm 3,1$	$15,9\pm 1,1$	$14,8\pm 2,5$	0,02 [†]
Erkek n (%)	8 (13)	11 (21)	5 (12)	2 (29)	1 (5)	>0,05 [*]
Prepubertal n (%)	12 (19)	15 (29)	11 (28)	0 (0)	3 (16)	>0,05 [*]
Guatr olanlar n (%)	27 (43)	19 (37)	24 (60)	6 (86)	15 (79)	0,004 [*]
VA (kg)	$49,1\pm 17,7$	$49,4\pm 21,4$	$46,8\pm 16,8$	$63\pm 13,1$	$53,9\pm 16,6$	>0,05 [†]
VA sds	$-0,21\pm 1,6$	$0,44\pm 1,7$	$0,60\pm 1,4$	$-1,58\pm 1,96$	$0,17\pm 1,59$	>0,05 [†]
Boy (cm)	$154,6\pm 14,8$	$148,7\pm 16,2$	$148,3\pm 14,4$	$166,3\pm 9,1$	$155,6\pm 10,3$	0,006 [†]
Boy sds	$0,05\pm 1,1$	$-0,23\pm 1,1$	$-0,38\pm 1,1$	$-0,03\pm 1,3$	$-0,25\pm 1,1$	>0,05 [†]
VKİ (kg/m ²)	$19,8\pm 5,0$	$21,7\pm 5,6$	$20,6\pm 4,4$	$22,6\pm 3,5$	$21,7\pm 4,9$	>0,05 [†]
VKİ sds	$-0,35\pm 1,5$	$0,54\pm 1,5$	$0,30\pm 1,3$	$-1,19\pm 1,5$	$0,19\pm 1,5$	0,02 [†]

VA: Vücut ağırlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi

[†] One-way ANOVA testi ^{*} ki-kare testi

Tablo 3: Hastaların izlemdeki klinik değişimleri

Başvuruda (n)	İzlemde				
	Ötiroidi	Subklinik hipotiroidi	Hipotiroidi	Subklinik hipertiroidi	Hipertiroidi
Ötiroidi (63)	50 (%79)	5 (%8)	8 (%13)	0	0
Subklinik hipotiroidi (52)	16 (%30)	27 (%52)	9 (%18)	0	0
Hipotiroidi (40)	6 (%15)	0	34 (%85)	0	0
Subklinik hipertiroidi (7)	7 (%100)	0	0	0	0
Hipertiroidi (19)	10 (%53)	0	2 (%11)	0	7 (%36)

değerlendirildi. HT'li 181 hasta ortalama 22,5 ay (4-50 ay) süresince takip edildi. Kızlarda erkeklere göre HT 5,7 kat daha fazlaydı. Yapılmış benzer çalışmalarda kızlardaki HT sıklığının 2-9 kat arasında arttığı gözlenmiştir (5,8-10). Kızlarda HT ve diğer birçok otoimmün hastalık sıklığı erkeklere göre fazla olduğu bilinmektedir. Ancak altta yatan mekanizmalar net değildir. Özellikle X kromozomunun rolü (çarpık X kromozom inaktivasyonu), kadın cins steroidleri, genetik yatkınlık durumları ile açıklanmaya çalışılmaktadır (11,12).

Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşları $13,4 \pm 3,2$ yıldır. Adolesan dönemde sıklığı artmaktadır. Pubertal grubun prepubertal gruba göre HT 3,4 kat fazla idi. Süt çocukluğu döneminde bile bildirilen olgular olmasına rağmen 4 yaş altında oldukça nadirdir (8,13-15).

HT'nin tanı öncesi yakınmaları oldukça değişkenlik göstermektedir. Çalışmada hastaların çoğunun (%79) tanıdan önce birtakım şikayetleri mevcuttu. Hastaların yaklaşık 1/5'inde ise herhangi bir semptom yoktu. Semptomu olmayan hastaların çoğu ötiroidi ve subklinik hipotiroidi grubundaydı. de Vries ve ark. (8) yaptıkları çalışmada da yaklaşık 1/5 hastanın hiçbir semptomu yoktu. Ayrıca klinik ve laboratuvar olarak herhangi bir farklılık saptanmamıştı. Sonuçta tiroid fonksiyon bozukluğu durumunda sıklıkla semptom oluşmaktadır. Bu nedenle tiroid fonksiyon bozukluğu ile ilgili semptomlar sorgulanmalı ve gerekirse tiroid fonksiyon testlerini değerlendirmeliyiz.

Hastalarda en sık halsizlik yakınması mevcuttu. Özellikle bu yakınma hipotiroidi grubunda daha fazlaydı. Ayrıca hipotiroidi grubunda diğer gruplara göre kabızlık yakınması da fazlaydı. Demirbilek ve ark. (16) yaptıkları benzer bir çalışmada hipotiroidizm bulguları hastaların %18,6'sında olup, saptanan en sık bulgu %55 oranında guatrdu. Bu çalışmada ise hastaların %21'inde gelişen yakınması olarak boyun şişliği varken fizik muayene ile %50'sinde guatr saptanmıştır. Benzer bir çalışmada boyun şişliği yakınması %39,5 iken fizik muayene ile %77,2'sinde guatr tespit edilmiştir (8). Özellikle pediatristlerin fizik muayenede guatr varlığına dikkat etmeleri ve tespit edilmesi durumunda tiroid fonksiyon testleri ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmada aile öyküsü pozitifliği %45 saptandı. Yapılan bir çalışmada 98 guatrlı HT tanılı hastaların %18'inde aile öyküsü pozitif iken (17) Sklar ve ark. (18) %27, Desai ve Karandikar

(19) ise %33 oranında saptamıştır. HT de ailesel yatkınlık olduğu iyi bilinmektedir ve birinci derece akrabalarında tiroid otoantikör düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur (20). Aile öyküsü olanlarda rutin tiroid fonksiyon testi değerlendirilmesi önerilmemektedir. Ancak bu olgularda eşlik edebilecek semptomlar sorgulanmalı ve fizik muayenede guatr varlığı ayrıntılı değerlendirilmelidir. Herhangi birinin varlığında tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmelidir.

HT tanılı hastaların tanı anında tiroid fonksiyon testleri değişiklik göstermektedir. Bunlar subklinik hipotiroidi, hipotiroidi nadiren de hipertiroididir (16,17,21,22). Çalışmada hastaların geliş şekli en sık (%35) ötiroidi idi. Bunu subklinik hipotiroidi (%29), hipotiroidi (%22), hipertiroidi (%10) ve subklinik hipertiroidi (%4) takip etmekteydi. De Luca ve ark. (23) yaptığı çalışmada %52,1 ötiroidi, %41,4 subklinik hipotiroidi ve hipotiroidi, %6,5 oranında ise subklinik hipertiroidi ve hipertiroidi saptanmıştı (23). Yine yapılan benzer çalışmalarda geliş şekli sıklıkla ötiroidi idi (1,18).

HT'nin dinamik seyri iyi bilinmesine rağmen çocukluk çağında prognoz hakkındaki veriler sınırlıdır. Başvuruda ötiroidik olan hastaların izleminde %13'ünde hipotiroidi, %8'inde subklinik hipotiroidi geliştiği gözlemlendi. Yapılan benzer bir çalışmada 129 HT'li hastanın başvuru %77'sinde ötiroidi saptanmış ve izlemde %21'inde hipotiroidi geliştiği gözlenmiştir (16). Hipotiroidiye gidişte hangi mekanizmaların rol aldığı açık değildir. Ancak Radetti ve ark. (24) yaptığı bir çalışmada başvuruda guatr ve Anti TG varlığı ile hem TSH hem de Anti TPO düzeyinin birlikte progresif yükselmesi izlemde hipotiroidi gelişmesinde pozitif öngörü oluşturmaktadır. Yine yapılan çalışmalarda TSH yüksekliğinin izlemde hipotiroidi oluşturabileceği ve bu hastaların daha düzenli takip edilmesi gerekliliği bildirilmektedir (25,26).

HT'li hastalarda hipotiroidinin kalıcı olduğu düşünülmekte ve ömür boyu tedavi verilmektedir. Ancak yetişkinlerin yaklaşık 1/4'ünün hipotiroidi durumunun geçici olabileceği gösterilmiştir (27). Çalışmada hipotiroidili hastaların %15'inin ötiroidik olduğu gözlemlendi. Ayrıca subklinik hipotiroidili hastaların %30'nun da ötiroidik olduğu saptandı. Benzer çalışmada ise %30,5 hastanın hipotiroididen ötiroidiye geçtiği gözlemlendi (16). Bu nedenle bu hastalar yakın takip edilmeli, klinik ve laboratuvar gidişine göre tedavi kesimi denemelidir.

Başvuruda toplam yedi subklinik hipotiroidili olgunun hepsi ötiroidik olmuş, 19 hipertiroidili olgunun ise 10'u ötiroidik, ikisi hipotiroidik olurken yedisinde hipertiroidi kliniği devam etmiştir. Özellikle HT'de doku yıkımına bağlı tiroid hormonlarının dolaşımına girmesiyle tanıda veya izlemde hipertiroidi kliniği gözlenmektedir (28). Sıklıkla Graves hastalığından başta klinik olmak üzere TSH reseptör antikörünün düşük olması ile ayırt edilebilmektedir (29). Çalışmada subklinik hipertiroidi ve hipertiroidi %14 oranında saptandı. Bu hastalar semptomatik takip edilmiş, izlemde hipertiroidi durumu devam eden hastalardan TSH reseptör antikör düzeyleri bakılmıştır. Hiçbir hastanın TSH reseptör antikör düzeyi pozitif değildi. Wasniewska ve ark. (30) yaptığı bir çalışmada başvuru şeklinin hipertiroidi olduğu HT'li hastaların iyileşmesi olgular arasında değişkenlik gösterse de (3-23 ay) ortalama sekiz ay olarak belirtilmiştir. Çalışmada hipertiroidik kalan yedi hastanın ortalama takip süresi 13,4 ay idi. İzlem süresinin yetersiz olması nedeni ile prognozları hakkında bir yorum yapılamamaktadır.

HT'de tipik USG görüntüsünde yaygın heterojenite, hipoekoik görünüm, pseudonodüler görünüm dikkati çekmektedir (2,9,31). Çalışmada %87'sinde USG'de patolojik görünüm saptanmıştır. Toplam %13 hastada tanı anında nodül saptanmıştır. Nodül saptanmayan olguların %6'sında nodül gelişimi gözlenmiş olup bunların iki tanesine ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmış olup herhangi bir malignite gözlenmemiştir. Bu durum HT tanılı hastaların başvuru ve izleminde USG'nin önemini ortaya koymaktadır.

HT otoimmün bir hastalıktır ve diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği sıktır (9,15,28). Bu nedenle otoimmün bir hastalığın teşhisi konulduğunda ilişkili hastalıklar değerlendirilmelidir. Vitiligo ve alopesi gibi kolayca tanınabilen durumlar olabildiği gibi diğer hastalıkları dışlamak gerekmektedir (28). En sık ilişkili hastalıklar alopesi, vitiligo, çölyak hastalığı ve tip 1 diyabetir. Ayrıca bazı kromozomal hastalıklarda (Turner, Down sendromu gibi) HT'nin sıklığı artmaktadır (32). Çalışmada HT'li bir hasta Down sendromuydu. Otoimmün hastalıklardan tip 1 diyabet (n=2), çölyak (n=3), vitiligo (n=4), alopesi (n=2) ve otoimmün hepatit (n=1) saptandı. Özellikle eşlik eden diğer otoimmün hastalık varlığında otoimmün poliglandüler sendromun bir parçası olabileceği akılda tutulmalıdır (33). Çalışmada en sık eşlik eden hastalık PCOS (n=5) idi. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda PCOS'lu hastalarda HT sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir (34,35). Polikistik over sendromlu hastaların HT açısından izlenmesi gerekmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak HT sürekli değişen klinik seyir göstermektedir. Bu nedenle bu olguların yakın izlemi çok önemlidir. HT'ye eşlik

edebilecek hastalıklar açısından dikkat edilmelidir. Ayrıca bazı hastalıkların HT'ne yakınlık yarattığı unutulmamalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma protokolü Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komitesi tarafından Helsinki beyannamesi esaslarına uygun olarak onaylandı (Etik kurul protokol kodu: 2011-KAEK-25 2019/03-02).

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif olduğundan hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, et al. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr.* 1975;86:675-682.
- Setian NS. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. *J Pediatr.* 2007;83:209-216.
- Matsuoka N, Unger P, Ben-Nun A, et al. Thyroglobulin-induced murine thyroiditis assessed by intrathyroidal T cell receptor sequencing. *J Immunol.* 1994;152:2562-2568.
- Kotani T, Umeki K, Hirai K, et al. Experimental murine thyroiditis induced by porcine thyroid peroxidase and its transfer by the antigen-specific T cell line. *Clin Exp Immunol.* 1990;80:11-18.
- Davies TF. Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis). www.uptodate.com 2019.
- Huber G, Staub JJ, Meier C, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3221-3226.
- World Health Organization. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control programmes: report of a joint WHO/UNICEF/ICCIDD consultation; 1993. https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/iodine_deficiency/WHO_NUT_93.1/en/
- de Vries L, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child.* 2009;94:33-37.
- Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, et al. Hashimoto's thyroiditis. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2003;1 Suppl 2:205-11; discussion 211.
- Markovic S, Kostic G, Igrutinovic Z, et al. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Srp Arh Celok Lek.* 2008;136:262-266.
- Ozcelik T, Uz E, Akyerli CB, et al. Evidence from autoimmune thyroiditis of skewed X-chromosome inactivation in female predisposition to autoimmunity. *Eur J Hum Genet.* 2006;14:791-797.
- Ansar Ahmed S, Young PR, Penhale WJ. The effect of female sex-steroids on the development of autoimmune thyroiditis in thymectomized and irradiated rats. *Clin Exp Immunol.* 1983;54:351-358.
- Foley TP Jr, Abbassi V, Copeland KC, et al. Brief report: hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. *N Engl J Med.* 1994;330:466-468.
- Dündar B, Boyacı A, Sangün Ö, ve ark. Çocuk ve ergenlerde Hashimoto tiroiditi: klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Türk Ped Arş.* 2011;46:318-322.
- Fava A, Oliverio R, Giuliano S, et al. Clinical Evolution of Autoimmune Thyroiditis in Children and Adolescents. *Thyroid.* 2009;19:361-367.

16. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, et al. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20:1199-1205.
17. Gopalakrishnan S, Chugh PK, Chhillar M, et al. Goitrous Autoimmune Thyroiditis in a Pediatric Population: A Longitudinal Study. *Pediatrics.* 2008;122:e670-674.
18. Sklar CA, Qazi R, David R. Juvenile autoimmune thyroiditis. Hormonal status at presentation and after long-term follow-up. *Am J Dis Child.* 1986;140:877-880.
19. Desai MP, Karandikar S. Autoimmune thyroid disease in childhood: a study of children and their families. *Indian Pediatr.* 1999;36:659-666.
20. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med.* 1996;335:99-107.
21. Zak T, Noczynska A, Wasikowa R, et al. Chronic autoimmune thyroid disease in children and adolescents in the years 1999-2004 in Lower Silesia, Poland. *Hormones (Athens).* 2005;4:45-48.
22. Skarpa V, Kappaousta E, Tertipi A, et al. Epidemiological characteristics of children with autoimmune thyroid disease. *Hormones.* 2011;10:207-214.
23. De Luca F, Santucci S, Corica D, et al. Hashimoto's thyroiditis in childhood: presentation modes and evolution over time. *Ital J Pediatr.* 2013;39:8.
24. Radetti G, Gottardi E, Bona G, et al. Study group for thyroid diseases of the Italian society for pediatric endocrinology and diabetes (SIEDP/ISPED): the natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr.* 2006;149:827-832.
25. Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, et al. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160:417-421.
26. Wasniewska M, Corrias A, Aversa T, et al. Comparative evaluation of therapy with L-thyroxine versus no treatment in children with idiopathic and mild subclinical hypothyroidism. *Horm Res Paediatr.* 2012;77:376-381.
27. Takasu N, Komiya I, Asawa T, et al. Test for recovery from hypothyroidism during thyroxine. *Lancet.* 1990;336:1084-1086.
28. Radetti G. Clinical Aspects of Hashimoto's Thyroiditis. *Endocr Dev.* 2014;26:158-70
29. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2000;343:1236-1248.
30. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, et al. Outcomes of children with hashitoxicosis. *Horm Res Paediatr.* 2012;77:36-40.
31. Vlachopapadopoulou E, Thomas D, Karachaliou F, et al. Evolution of sonographic appearance of the thyroid gland in children with Hashimoto's thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22:339-344.
32. Aversa T, Lombardo F, Valenzise M, et al. Peculiarities of autoimmune thyroid diseases in children with Turner or Down syndrome: an overview. *Ital J Pediatr.* 2015;41:39.
33. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med.* 2018;378:1132-1141.
34. Arduc A, Dogan BA, Bilmez S, et al. High prevalence of Hashimoto's thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome: does the imbalance between estradiol and progesterone play a role? *Endocr Res.* 2015;40:204-210.
35. Ganie MA, Marwaha RK, Aggarwal R, et al. High prevalence of polycystic ovary syndrome characteristics in girls with euthyroid chronic lymphocytic thyroiditis: a case-control study. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:1117-1122.

Geriatrik Diyabetik Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Quality of Life in Geriatric Diabetic Patients

✉ Muharrem Bayrak, ✉ Kenan Çadırıcı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

Öz

Amaç: Tip 2 Diabetes Mellitus ileri yaşla artan bir insidansa sahiptir. Geriatrik diyabetik hastaların yaşam kalitelerini birçok faktör etkilemektedir. Bu çalışma ile diyabetik hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi ve diyabetik komplikasyonlar, biyokimyasal parametreler ve sosyodemografik özelliklerin yaşam kalitesine olan etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği'ne 1 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında başvurmuş 65 yaş ve üstü 208 diyabetik hastanın, biyokimyasal parametreleri, sosyodemografik özellikleri ve klinik özellikleri, Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalite Ölçeği (WHOQOL-BREF) yaşam kalite ölçeği kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmaya, %50'si (n=104) erkek ve %50'si (n=104) kadın toplam 208 olgu dahil edildi. Çalışmaya katılan olguların yaşları 65 ile 88 arasında değişmekte olup, ortalama $70,82 \pm 5,25$ yaş olarak saptanmıştır. Olguların glikozile hemoglobin (HbA1C) ölçümleri 5,9 ile 14,5 arasında, ortalama $8,33 \pm 1,86$ idi. Olguların WHOQOL-BREF (TR) Yaşam Kalite Ölçeği "Genel Sağlık Durumu" alt boyutundan aldıkları puanlar 2 ile 9, ortalama $5,52 \pm 1,75$, "Fiziksel Sağlık" alt boyutundan aldıkları puanlar 7 ile 28, ortalama $16,63 \pm 4,52$, "Psikolojik" alt boyutundan aldıkları puanlar 6 ile 26, ortalama $15,26 \pm 4,08$, "Sosyal İlişkiler" alt boyutundan aldıkları puanlar 3 ile 13, ortalama $6,40 \pm 1,94$, "Çevre" alt boyutundan aldıkları puanlar 9 ile 31 ortalama $19,55 \pm 4,58$ ve ölçek toplamından aldıkları puanlar 34 ile 97, ortalama $63,56 \pm 15,23$ saptanmıştır. Diyabetik komplikasyonu olan olguların WHOQOL-BREF (TR) Yaşam Kalitesi Ölçeği "Genel Sağlık Durumu", "Fiziksel Sağlık", "Psikolojik", "Sosyal İlişkiler" ve "Çevre" alt boyutundan aldıkları puanlar, komplikasyon olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Sonuç: Geriatrik diyabetik hastalarda diyabetik komplikasyonlar, yaş, vücut kitle indeksi, eğitim düzeyi, medeni durum, diyabet süresi, tedavi şekli, ek sistemik hastalık, HbA1C, açlık ve tokluk şekeri, glomerüler filtrasyon hızı, düşük serum albümin düzeyi ve düşük hemoglobin düzeyleri yaşam kalitesini etkileyen faktörlerdir. Geriatrik diyabetik hastalarda etkin tedavi ve diyabetik komplikasyonlar için hastaların yakın takip ve kontrollerinin yapılmasının yaşam kalitesini artıracağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Geriatrik Hasta, Diabetes Mellitus, Komplikasyon, Yaşam Kalitesi

Abstract

Objectives: Type 2 diabetes mellitus has an incidence that increases with age. Many factors affect the life qualities of geriatric diabetic patients. The aim of this study was to evaluate the quality of life in diabetic patients and to examine the effects of diabetic complications, biochemical parameters, and socio-demographic features on the quality of life.

Materials and Methods: Biochemical parameters, socio-demographic features, and clinical characteristics of 208 diabetic patients at or above 65 years of age who were admitted to the Department of Internal Medicine of Erzurum Regional Research and Education Hospital between January 1st 2018 and December 31st 2018 were evaluated with the short version of the World Health Organization Quality of Life Scale (WHOQOL-BREF).

Results: This study included 208 subjects; 50% (n=104) of them were male and 50% (n=104) were female. The ages of the cases included in this study were between 65 and 88, and the mean age was 70.82 ± 5.25 years. The mean glycosylated hemoglobin (HbA1C) of the subjects was 8.33 ± 1.86 (range: 5.9-14.5). The mean score of the cases from the General Health dimension of WHOQOL-BREF (TR) was 5.52 ± 1.75 (range: 2-9), from Physical Health dimension was 16.63 ± 4.52 (range: 7-28), from Psychological Health dimension was 15.26 ± 4.08 (range: 6-26), from Social Relations dimension was

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Muharrem Bayrak,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye
Tel.: +90 442 232 5555 E-posta: muhabayrak@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2760-4181

Geliş Tarihi/Received: 18.07.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 02.12.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



6.40±1.94 (range: 3-13), from environmental quality of life was 19.55±4.58 (range: 9-31), and from the total scale was 63.56±15.23 (range: 34-97). The mean scores of the subjects that have diabetic complications from general health, physical health, psychological health, social relations, and environmental quality of health were higher than cases without complications (p=0.001, p=0.001, p=0.001, p=0.001, p=0.001, respectively).

Conclusion: In geriatric diabetic patients, diabetic complications, age, body mass index, level of education, marital status, duration of diabetes, treatment type, comorbid systemic illness, HbA1C, fasting and postprandial plasma glucose level, glomerular filtration rate, low serum albumin level, and low hemoglobin levels are the factors that affect the quality of life. We believe that effective treatment and close follow up of the patients with geriatric diabetes will increase the quality of life of geriatric diabetic patients.

Key Words: Geriatric Patient, Diabetes Mellitus, Complication, Quality of Life

Giriş

Tip 2 diyabet 65 yaş ve üstü hastalarda önemli bir sağlık problemidir. Altmış beş yaş üstü hastaların yaklaşık %25'i tip 2 diyabet tanısına sahiptir. Bu popülasyonunun %50'si prediyabetiktir ve bu oran yıllar içinde artmaktadır (1). TURDEP II çalışmasında Türkiye'de diyabet prevalansı %13,7 olarak tespit edilmiştir (2). Tip 2 diyabet mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara bağlı yüksek maliyetlere ve kötü yaşam kalitesine neden olmaktadır (3). Dünya Sağlık Örgütü tarafından sağlık "sadece hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, beden ve ruhen ve sosyal yönden tam iyilik halidir" şeklinde tanımlanmıştır (4). Bu tanımdan sonra birçok kronik hastalıkta olduğu gibi diyabet hastalığında da yaşam kalitesi kavramı daha önemli duruma gelmiştir. Tedavi kılavuzlarında tip 2 diyabet tedavisinde temel amaç yaşam kalitesini artırmak olduğu vurgulanmaktadır (5). Tip 2 diyabet yaşam kalitesini birçok kronik hastalıktan daha çok düşürmektedir. Diyabetik hastalarda kullanılan ilaçlar, ağır diyet programları, eşlik eden hastalıklar, akut ve kronik komplikasyonlar hastaların yaşam kalitesinde ciddi problemlere yol açmaktadır (6). Geriatrik diyabet hastalarında sosyal ve fonksiyonel kısıtlılık normal topluma göre daha sık ve yüksek oranda görülmektedir (7). Yeni tanı almış tip 2 diyabet hastalarının 10 yıl izlendiği Birleşik Krallık prospektif diyabet çalışmasında (UKPDS) HbA1C değerinde %1 artış miyokart enfarktüsünde %14, kalp yetmezliğinde %16, inmede %12, mikrovasküler komplikasyonlarda %37, periferik vasküler hastalıklardan ölümden %43 oranında risk artışına yol açtığı bildirilmiştir (8). Geriatrik diyabetik hastalarda diyabete bağlı retinopati, nöropati, nefropati gibi kronik komplikasyonlar sık görülmektedir (9). Diyabetik komplikasyonlarla birlikte geriatrik hastalarda yaşam kaliteleri negatif şekilde etkilenmektedir. Sistemik hastalıklar ve kan şekerinin yüksekliği yaşam kalitesi üzerine olumsuz bir etki oluşturmaktadır (10). İdeal kan glikozu ve HbA1C değerlerinin sağlanması geriatrik diyabetik hastalarda yaşam kalitesini olumlu yönde etkilemektedir (11). Yaşam kalitesindeki bozulmalar aile, toplum ve sosyal güvenlik kurumları başta olmak üzere toplumun geniş bir bölümünü olumsuz yönde etkilemektedir (12). Literatürde birçok çalışma diyabetik hastalarda yaşam kalitesini incelemiştir. Dünya Sağlık

Örgütü Yaşam Kalite Ölçeği (WHOQOL-BREF) WHO tarafından geliştirilmiştir. Çok boyutlu bir ölçek olması nedeni birçok hastalık grubunda kullanılmıştır (13). WHOQOL-BREF (TR) Fidaner ve ark. (14) tarafından Türkçe'ye çevrilmiş, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Geriatrik diyabetik hastalarda yaşam kalitesini ve buna etki eden faktörleri değerlendirerek literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Polikliniği'ne 1 Ocak-31 Aralık 2018 tarihleri arasında başvurmuş 65 yaş ve üstü 208 diyabetik hasta çalışmaya dahil edildi. İleri düzeyde görme ve işitme engeli olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların elektronik ve hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), eğitim durumu, sigara kullanım öyküsü, medeni durum, diyabetik hastalık süresi, ek sistemik hastalık varlığı, diyabetik komplikasyonlar detaylı olarak incelendi. Hastaların son üç ay içinde biyokimyasal ve diğer parametrelerinden HbA1C, açlık ve tokluk glikoz, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), düşük yoğunluklu lipoprotein, trigliserid, total kolesterol, albumin, tiroid stimulan hormon, B12 vitamini, ferritin, hemoglobin değerleri incelendi. Çalışma protokolü, gözden geçirildi ve Helsinki Bildirgesi uyarınca (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2018/18-182 kararı) etik kurul tarafından onayı alındı.

WHOQOL-BREF (TR), WHO tarafınca geliştirilen (13) ve orijinal versiyonu 26 maddeden oluşan ölçeğin Türkçe versiyonu beş alan ve 27 maddeden oluşmaktadır. Fidaner ve ark. (14) tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır. Sorulara verilen cevaplar beş şıklıdır. Çok kötü (1 puan), biraz kötü (2 puan), ne iyi ne kötü (3 puan), oldukça iyi (4 puan) ve çok iyi (5 puan). Yaşam kalitesi toplam puanı minimum 27, maksimum 135 arasında değişebilir. Ölçek genel sağlık durumu (2 madde), fiziksel sağlık (yedi madde), psikolojik (altı madde), sosyal ilişkiler (üç madde) ve çevre (sekiz madde) alanlarını içermektedir (Ek 1). WHOQOL-BREF yaşam kalite ölçeği tüm hastalarla yüz yüze görüşülerek yapılmıştır. Okuma yazma bilmeyen hastalara tek tek okunarak cevaplar kayıt edilmiştir.

Ek 1: Dünya sağlık örgütü yaşam kalite ölçeği türkçe versiyonu [WHOQOL-BREF (TR)]

Alt Parametre	Oluşturan sorular
Genel sağlık durumu	1 ve 2. Soruların toplamı
Fiziksel sağlık	3, 4, 10, 15, 16, 17, 18. soruların toplamı
Psikolojik	5, 6, 7, 11, 19, 26. soruların toplamı
Sosyal ilişkiler	20,21,22. soruların toplamı
Çevre	8, 9, 12, 13, 14, 23, 24, 25. soruların toplamı

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS 20 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student's t-testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Oneway ANOVA ve Games-Howell ve Bonferroni düzeltmeli ikili değerlendirmeler kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde; Pearson korelasyon analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Yüz dört (%50) erkek ve 104 (%50) kadın olmak üzere toplam 208 olgu çalışmaya alındı. Çalışmaya katılan olguların yaşları 65 ile 88 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $70,82 \pm 5,25$ olarak saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan olguların sırası ile diyabet süresi ve yaşları ile WHOQOL-BREF yaşam kalite ölçeği toplamından aldıkları puanlar arasında negatif yönlü (diyabet süresi ve yaş arttıkça ölçek toplam puanı azalan) düzeyindeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; $p = 0,001$, $r = -0,419$, $p = 0,001$, $r = -0,217$).

Hastaların medeni durumları ile kullanmakta olduğu tedavi şekillerinin WHOQOL-BREF yaşam kalite ölçeği toplamından aldıkları puanlara göre değerlendirildiği analizde, evli olguların dul olgulara göre ve sadece oral diyabetik kullanımının insülin kullanımına kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek yaşam kalitesi puanına sahip olduğu tespit edilmiştir ($p = 0,001$, $p < 0,01$).

Çalışmaya katılan olguların sırası ile VKİ ölçümleri, eğitim durumları ve sigara kullanımı ile WHOQOL-BREF yaşam kalite ölçeği "Genel Sağlık Durumu", "Fiziksel Sağlık", "Psikolojik", "Sosyal İlişkiler", "Çevre" alt boyutlarından ve ölçek toplamından aldıkları puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p = 0,163$, $p = 0,968$ ve $p > 0,05$).

Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Bonferroni test sonuçlarına göre; tedavisi oral anti diyabetik olan olguların ölçek toplam puanı, tedavisi insülin ve oral anti diyabetik ile insülin olanlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla;

Tablo 1: Hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin WHOQOL-BREF yaşam kalite ölçeği toplam puanları ile olan istatistiksel ilişkisi

		n (%)	p
Yaş (yıl)	Min-maks (Medyan)	65-88 (69)	0,001
	Ort. \pm SS	$70,82 \pm 5,25$	
Cinsiyet	Erkek	104 (50,0)	0,232
	Kadın	104 (50,0)	
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	Min-maks (medyan)	18,6-50,2 (27,2)	0,163
	Ort. \pm SS	$27,85 \pm 3,79$	
Eğitim durumu	Yok	4 (1,9)	0,968
	İlköğretim	169 (81,3)	
	Lise	32 (15,4)	
Sigara kullanımı	Yok	155 (74,5)	0,725
	Var	53 (25,5)	
	Medeni durum	Evli	145 (69,7)
Diyabetik süre (yıl)	Dul	63 (30,3)	
	Min-maks (medyan)	1-28 (9)	0,001
Tedavi	Ort. \pm SS	$9,29 \pm 4,97$	
	Oral anti diyabetik	103 (49,5)	0,001
	İnsülin	22 (10,6)	
	Oral anti diyabetik + insülin	52 (25,0)	
Sistemik hastalık	Diyet	31 (14,9)	
	Yok	39 (18,8)	0,001
	Hipertansiyon	99 (47,6)	
	Koroner arter hastalık	31 (14,9)	
	Serebrovasküler hastalık	18 (8,7)	
	Kronik renal yetmezlik	12 (5,8)	
	Malignite	1 (0,5)	
	KOAH	6 (2,9)	
Kalp yetmezliği	5 (2,4)		
Hiperkolesterolemi	110 (52,9)	0,001	
Hipoglisemi	51 (24,5)	0,001	
Diyabetik ayak	13 (6,3)	0,003	
Gaita inkontinansı	14 (6,7)	0,001	
İdrar inkontinansı	31 (14,9)		
Retinopati	61 (29,3)		
Nöropati	110 (52,9)		
Nefropati	71 (34,1)		

WHOQOL-BREF: Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalite Ölçeği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Min: Minimum, Maks: Maksimum, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, n: Sayı

$p=0,001$; $p=0,005$; $p<0,01$). Tedavisi diyet olan olguların ölçek toplam puanı, oral anti diyabetik, insülin ve oral anti diyabetik ile insülin tedavisini birlikte alanlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,001$, $p=0,014$, $p=0,001$, $p<0,05$). Sistemik hastalıklarla WHOQOL-BREF yaşam kalite ölçeği toplamından aldıkları puanlar arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptandı ($p=0,001$). Hastalarda diyabetik ayak muayenelerinde altı erkek ve yedi bayan hastada toplam 13 (%6,3) diyabetik ayak tespit edildi. Bu hastaların Wagner evresi en yüksek evre 3'tü. Hiçbir hastada diyabetik ayağa bağlı ampütasyon dahil operasyon ve yatış öyküsü saptanmadı. Diyabetik ayakla WHOQOL-BREF yaşam kalite ölçeği toplamından aldıkları puanlar arasında negatif yönlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$; $r=-0,752$). Elli bir (%24,5) hastada ömründe en az bir kez hipoglisemi öyküsü tespit edildi. Oral anti diyabetik kullananlarda 16 (%7,7), insülin sekiz (%3,8), oral anti diyabetik ile insülin kullananlarda 25 (%12) ve diyet alanlarda iki (%1) hipoglisemi saptandı. Hipoglisemi ile WHOQOL-BREF yaşam kalite ölçeği toplamından aldıkları puanlar arasında negatif yönlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$;

Tablo 2: Biyokimyasal parametrelerin sonuçları

	Min-maks (medyan)	Ort. ± SS
HbA1c (%)	5,9-14,5 (7,75)	8,33±1,86
Açlık glikoz (mg/dL)	81-295 (151)	156,15±47,94
Tokluk glikoz (mg/dL)	156-504 (213,5)	234,71±66,19
GFR (mL/dk/1,73m ²)	6-107 (72,5)	67,87±20,72
LDL (mmol/L)	41-257 (131)	128,45±38,42
Trigliserid (mg/dL)	32-584 (158)	177,91±91,25
Total kolesterol (mg/dL)	93-371 (204,5)	206,29±51,84
Albümin (g/dL)	2,22-4,83 (4,16)	4,07±0,45
TSH (mu/L)	0,01-35,3 (1,38)	1,99±3,23
B12 vitamini (pg/L)	71-725 (293,5)	327,53±134,60
Ferritin (mg/L)	1,3-393 (53,95)	69,20±65,68
Hemoglobin (g/dL)	6,4-83 (14,5)	14,44±5,16

HbA1c: Glikozile hemoglobin, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, Min: Minimum, Maks: Maksimum, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

$r=-0,784$). Yüz on (%52,9) diyabetik hastada hiperkolesterolemi sıklığı saptanmıştır. Hiperkolesterolemi ile WHOQOL-BREF yaşam kalite ölçeği toplamından aldıkları puanlar arasında negatif yönlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=<0,001$, $r=-0,841$) (Tablo 1'de özetlenmiştir).

Olguların HbA1C ölçümleri 5,9 ile 14,5 arasında, ortalama $8,33\pm1,86$, açlık glikoz ölçümleri 81 ile 295 mg/dL arasında, ortalama $156,15\pm47,94$ mg/dL, tokluk glikoz ölçümleri 156 ile 504 mg/dL arasında, ortalama $234,71\pm66,19$ mg/dL arasında tespit edilmiştir (Tablo 2'de özetlenmiştir).

Olguların WHOQOL-BREF yaşam kalite ölçeği alt boyut puan dağılımı incelendiğinde; "Genel Sağlık Durumu" alt boyutundan aldıkları puan ortalaması $5,52\pm1,75$, "Fiziksel Sağlık" puan ortalaması $16,63\pm4,52$, "Psikolojik" puan ortalaması $15,26\pm4,08$, "Sosyal İlişkiler" puan ortalaması $6,40\pm1,94$, ve "Çevre" puan ortalaması $63,56\pm15,23$ saptanmıştır (Tablo 3'te özetlenmiştir).

Diyabetik komplikasyon olan olguların WHOQOL-BREF yaşam kalite ölçeği "Genel Sağlık Durumu", "Fiziksel Sağlık", "Psikolojik", "Sosyal İlişkiler" ve "Çevre" alt boyutundan aldıkları puanlar, komplikasyon olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p<0,01$) (Tablo 4'te özetlenmiştir).

Olguların HbA1C ölçümleri ile WHOQOL-BREF yaşam kalitesi ölçeği toplamından aldıkları puanlar arasında negatif yönlü (HbA1C değeri arttıkça ölçek toplam puanı azalan) istatistiksel ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,259$, $p=0,001$, $p<0,01$). Olguların açlık glikoz ölçümleri ile WHOQOL-BREF yaşam kalitesi ölçeği toplamından aldıkları puanlar arasında negatif yönlü (açlık glikoz değeri arttıkça ölçek toplam puanı azalan) istatistiksel ilişki anlamlı bulunmuştur ($r=-0,145$, $p=0,037$, $p<0,05$). Olguların tokluk glikoz ölçümleri ile WHOQOL-BREF yaşam kalitesi toplamından aldıkları puanlar arasında negatif yönlü

Tablo 3: WHOQOL-BREF yaşam kalite ölçeği alt boyut ve toplam puan dağılımı

	Min-maks (medyan)	Ort. ± SS
Genel sağlık durumu	2-9 (6)	5,52±1,75
Fiziksel sağlık	7-28 (17)	16,63±4,52
Psikolojik	6-26 (15)	15,26±4,08
Sosyal ilişkiler	3-13 (6)	6,40±1,94
Çevre	9-31 (20)	19,55±4,58
Toplam puan	34-97 (64)	63,56±15,23

WHOQOL-BREF: Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalite Ölçeği, Min: Minimum, Maks: Maksimum, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

(tokluk glikoz değeri arttıkça ölçek toplam puanı azalan) ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,260$, $p=0,001$, $p<0,01$) (Tablo 5'te özetlenmiştir).

Tartışma

Tip 2 diyabet öz bakım, yakın klinik takip ve tedavi gerektiren kronik bir hastalıktır. Doğru tedavi ve iyi klinik takiple birçok komplikasyon önlenir. Geriatrik diyabetik hastaların insidansı artmaktadır. Geriatrik diyabetik hastaların prevalansı arttıkça yaşam kalitesinin önemi artmaktadır (12,15,16) ve buna paralel olarak son yıllarda diyabetik hastalarda yaşam kalitesi çalışmaları artmaktadır. Çalışmamızda diyabetik hastalarda

WHOQOL-BREF(TR) yaşam kalitesi ölçeği toplamından aldıkları puan ortalaması $63,56\pm 15,23$, diyabetik komplikasyonu olan hastalarda daha düşük puan ortalaması hesaplanmıştır (sırasıyla; $51,77\pm 11,1$, $57,52\pm 13,74$, $52,07\pm 11$). Eren ve ark. (17) yapmış oldukları diyabetik hastalarda yaşam kalitesi çalışmasında, elde ettikleri toplam puanlar diyabetik komplikasyonu olmayan grupta $75,93\pm 15,84$ ve komplikasyon olan grupta $62,22\pm 17,81$ olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda puanların daha düşük olması ileri yaş grubunda yapılmış olması ve farklı sosyodemografik özellikleri, diyabetik süre, ek sistemik hastalıkların varlığı gibi çeşitli faktörlere bağlanmıştır. Shamshirgaran ve ark. (18) İran'da yapmış oldukları 300 tip 2 diyabetik hastanın WHOQOL-

Tablo 4: Tedavi şekline göre WHOQOL-BREF yaşam kalite ölçeği/Alt boyut ve toplam puanların değerlendirilmesi

		Genel sağlık durumu	Fiziksel sağlık	Psikolojik	Sosyal ilişkiler	Çevre	Toplam puan	
Gaita kontinansı	Yok (n=194)	Min-maks (medyan) Ort.± SS	2-9 (6) 5,97±1,53	9-28 (18) 17,67±4,13	8-26 (16) 16,21±3,72	4-13 (6) 6,76±1,9	9-31 (21) 20,54±4,22	34-97 (69) 67,27±13,68
	Var (n=14)	Min-maks (medyan) Ort. ± SS	2-5 (3) 3,29±0,79	7-16 (12) 11,46±2,19	6-13 (11) 10,6±2,08	3-6 (5) 4,66±0,87	11-22 (14) 14,66±2,82	34-67 (44) 45,23±7,1
	Test değeri		t=15,161	t=12,809	t=12,450	t=10,169	t=10,249	t=13,876
	p		^a 0,001**	^a 0,001**	^a 0,001**	^a 0,001**	^a 0,001**	^a 0,001**
İdrar kontinansı	Yok (n=177)	Min-maks (medyan) Ort. ± SS	3-9 (7) 6,44±1,31	10-28 (19) 18,8±3,72	10-26 (17) 17,11±3,35	4-13 (7) 7,13±1,92	11-31 (21) 21,47±3,81	38-97 (73) 70,91±12,11
	Var (n=31)	Min-maks (medyan) Ort. ± SS	2-7 (4) 4,07±1,34	7-22 (12) 13,22±3,42	6-26 (12) 12,37±3,38	3-10 (5) 5,26±1,31	9-26 (16) 16,54±4,05	34-86 (50) 52,05±12,23
	Test değeri		t=12,611	t=10,857	t=9,917	t=8,361	t=8,874	t=10,906
	p		^a 0,001**	^a 0,001**	^a 0,001**	^a 0,001**	^a 0,001**	^a 0,001**
Retinopati	Yok (n=147)	Min-maks (medyan) Ort. ± SS	2-9 (7) 6,08±1,61	8-28 (19) 18,14±4,23	6-26 (17) 16,59±3,78	3-12 (7) 6,8±1,91	11-31 (21) 20,71±4,24	36-97 (71) 68,46±14,01
	Var (n=61)	Min-maks (medyan) Ort. ± SS	2-8 (4) 4,16±1,29	7-19 (13) 12,97±2,76	6-19 (12) 12,07±2,79	3-13 (5) 5,44±1,65	9-27 (16) 16,77±4,18	34-84 (51) 51,77±11,1
	Test değeri		t=9,041	t=10,431	t=9,541	t=5,163	t=6,118	t=9,112
	p		^a 0,001**	^a 0,001**	^a 0,001**	^a 0,001**	^a 0,001**	^a 0,001**
Nöropati	Yok (n=98)	Min-maks (medyan) Ort. ± SS	3-9 (7) 6,38±1,57	10-28 (20) 18,84±4	8-26 (17) 16,79±3,75	4-12 (7) 7,12±1,95	11-31 (21) 20,88±4,4	37-97 (74) 70,35±13,98
	Var (n=110)	Min-maks (medyan) Ort. ± SS	2-8 (5) 4,75±1,55	7-27 (14) 14,65±4,02	6-26 (13,5) 13,91±3,88	3-13 (5) 5,76±1,69	9-29 (19) 18,37±4,43	34-94 (56) 57,52±13,74
	Test değeri		t=7,504	t=7,506	t=5,418	t=5,339	t=4,082	t=6,669
	p		^a 0,001**	^a 0,001**	^a 0,001**	^a 0,001**	^a 0,001**	^a 0,001**
Nefropati	Yok (n=137)	Min-maks (medyan) Ort. ± SS	2-9 (7) 6,2±1,56	10-28 (19) 18,53±4,04	8-26 (17) 16,88±3,68	4-12 (7) 6,93±1,91	11-31 (21) 20,99±4,21	37-97 (72) 69,52±13,65
	Var (n=71)	Min-maks (medyan) Ort. ± SS	2-8 (4) 4,21±1,32	7-19 (13) 12,94±2,77	6-19 (12) 12,14±2,79	3-13 (5) 5,39±1,56	9-27 (16) 16,79±3,98	34-84 (51) 52,07±11
	Test değeri		t=9,173	t=11,719	t=10,387	t=6,207	t=6,941	t=9,966
	p		^a 0,001**	^a 0,001**	^a 0,001**	^a 0,001**	^a 0,001**	^a 0,001**

WHOQOL-BREF: Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalite Ölçeği, Min: Minimum, Maks: Maksimum, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

^aStudent's t-test, **p<0,01 kullanılmıştır

Tablo 5: Biyokimya Sonuçları ile WHOQOL-BREF yaşam kalite ölçeği alt boyut ve toplam puanları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Genel sağlık durumu		WHOQOL-BREF yaşam kalite ölçeği					Toplam puan
		Fiziksel sağlık	Psikolojik	Sosyal ilişkiler	Çevre		
HbA1c	r	-0,280 ^b	-0,326 ^b	-0,189 ^b	-0,174 ^b	-0,182 ^b	-0,259 ^b
	p	0,001**	0,001**	0,006**	0,012*	0,009**	0,001**
Açlık glikoz	r	-0,136 ^c	-0,164 ^c	-0,095 ^c	-0,090 ^c	-0,121 ^c	-0,145 ^c
	p	0,049*	0,018*	0,171	0,197	0,081	0,037*
Tokluk glikoz	r	-0,267 ^b	-0,277 ^b	-0,192 ^b	-0,201 ^b	-0,222 ^b	-0,260 ^b
	p	0,001**	0,001**	0,006**	0,004**	0,001**	0,001**
GFR	r	0,496 ^b	0,512 ^b	0,491 ^b	0,353 ^b	0,377 ^b	0,474 ^b
	p	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**
LDL	r	0,106 ^c	0,074 ^c	0,047 ^c	0,126 ^c	0,118 ^c	0,094 ^c
	p	0,128	0,289	0,498	0,069	0,090	0,179
Trigliserid	r	0,016 ^b	0,016 ^b	0,000 ^b	0,047 ^b	0,058 ^b	0,049 ^b
	p	0,823	0,823	0,996	0,497	0,408	0,483
Total kolesterol	r	0,086 ^c	0,051 ^c	0,021 ^c	0,122 ^c	0,116 ^c	0,084 ^c
	p	0,214	0,461	0,767	0,078	0,095	0,227
Albümin	r	0,440 ^b	0,426 ^b	0,378 ^b	0,345 ^b	0,371 ^b	0,425 ^b
	p	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**
TSH	r	0,010 ^b	-0,008 ^b	0,006 ^b	0,084 ^b	0,045 ^b	0,021 ^b
	p	0,888	0,907	0,928	0,227	0,519	0,768
B12 vitamin	r	0,010 ^c	0,004 ^c	0,050 ^c	0,048 ^c	0,039 ^c	0,048 ^c
	p	0,882	0,956	0,473	0,492	0,575	0,495
Ferritin	r	0,149 ^b	0,096 ^b	0,153 ^b	0,141 ^b	0,105 ^b	0,134 ^b
	p	0,032*	0,168	0,027*	0,042*	0,132	0,055
Hemoglobin	r	0,222 ^b	0,169 ^b	0,185 ^b	0,184 ^b	0,185 ^b	0,207 ^b
	p	0,001**	0,015*	0,007**	0,008**	0,008**	0,003**

WHOQOL-BREF: Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalite Ölçeği, HbA1c: Glikozile hemoglobin, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TSH: Tiroid uyarıcı hormon
^br=Spearman's korelasyon katsayısı, ^cr=Pearson korelasyon katsayısı, *p<0,05, **p<0,01 kullanılmıştır

BREF yaşam kalitesi çalışmasında, elde ettikleri toplam puanlar retinopati, nöropati, nefropatisi olan grupta (sırasıyla; 49,8, 49,64,40,63) olarak hesaplanmıştır. İki çalışma arasında farklılık çalışmaya alınan hasta sayısı, sosyodemografik özellikler, komorbid hastalıklar gibi farklılıklara bağlanmıştır. Çalışmamızda erkek hastalar yaşam kalite ölçeğinde genel sağlık durumu puanı, bayan hastalara oranla daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,009). Fiziksel sağlık, çevre, psikolojik, sosyal ilişkiler parametrelerinde ortalama puanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Lesman-Leegte ve ark. (19) geriatrik grupta yapmış oldukları çalışmada bayan hastaların yaşam kalitesinin daha düşük olduğunu saptamışlardır. Ülkemizde ileri yaş bayan hastaların sosyodemografik özelliklerinin yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini düşünmekteyiz. Eğitim durumu lise ve üzeri olan olguların WHOQOL-BREF yaşam kalitesi ölçeği "Sosyal İlişkiler" alt boyutundan aldıkları puanlar, eğitim durumu ilköğretim ve altı olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,024, p<0,05). Genel toplam puanda eğitimle yaşam kalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı

bir ilişki saptanmamıştır. Dos Santos ve ark. (20) 273 geriatrik diyabetik hastada yapmış oldukları yaşam kalitesi çalışmasında eğitim düzeyi yüksek olan kişilerde sosyal alan puanları yüksek saptanmıştır. Huang ve Hung. (21) 131 orta yaş tip 2 diyabetik hastanın yaşam kalite çalışmasında WHOQOL-BREF yaşam kalitesi ölçeği genel ortalama puanları ile eğitim düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda benzer bir sonuç elde edilmiştir. Evli kişilerin toplam yaşam kalite ölçeğindeki puanları dul olan hastalara göre daha yüksek olarak görülmüştür. Tchicaya ve ark. (22) 319 geriatrik diyabetik hastada yapmış oldukları çalışmada evlilikle yaşam kalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızın bu yönü ile farklı sonucunun, ülkemizin sosyodemografik özellikleri tarafından oluşturulduğunu düşünmekteyiz. Diyabet hastalığı süresi ile WHOQOL-BREF yaşam kalite ölçeği toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ve negatif bir korelasyon vardır (p=0,001, r=-0,419). Fal ve ark. (23) yapmış oldukları ve 200 tip 2 diyabetik hastanın dahil edildiği çalışmalarında yaşam kalitesi ile diyabet süresi arasında negatif bir istatistiksel ilişki

saptanmıştır. Diyabet süresi ile artan kronik komplikasyonların ve ek sistemik hastalıkların artmasının yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda oral anti diyabetik ilaç tedavisi kullanan hastaların yaşam kalitesi ölçeği puanları daha yüksek saptandı. Williams ve ark. (24) tarafından 286 tip 2 diyabetik hasta ile yapılan çalışmalarında, tedavi ile yaşam kalitesi ölçeği puanları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadığı belirtildi. Bizim çalışmamızda insülin tedavisi kullanan hastaların çoklu enjeksiyon yapması ve hipoglisemi riskinin yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini sonucuna vardık. Gaita ve idrar inkontinansı olan hastaların toplam puanlarında ciddi ve istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandı (sırasıyla; $p=0,001$, $p=0,001$). Gaita inkontinansı olan 15 hastada serebrovasküler hastalık mevcut iken idrar inkontinansı olan 17 hastada serebrovasküler hastalık mevcut idi. İnkontinans saptanan hastaların serebrovasküler patolojilerinin olması kan şekeri kontrolünün kötü hastalar olmasının yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini düşünmekteyiz.

Geriatrik diyabetik hastalarımızın HbA1C değerleri ile WHOQOL-BREF yaşam kalite ölçeği arasında negatif bir istatistiksel ilişki saptandı ($p=0,001$). Martínez ve ark. (25) 238 tip 2 diyabetik hastanın yaşam kalitesi çalışmasında HbA1C ile yaşam kalitesi arasında negatif bir istatistiksel ilişki olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Shim ve ark. (26) 301 tip 2 diyabetik hastanın HbA1C ile yaşam kalitesi arasında olumsuz istatistiksel ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda HbA1C ortalamasının $8,33\pm 1,86$ olması ve kan şekeri kontrollerinin kötü olması ve bu hasta gruplarında kronik komplikasyonları daha çok olması yaşam kalitesini olumsuz etkilediği sonucuna vardık. Albümin düzeyleri ve WHOQOL-BREF yaşam kalitesi ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,001$). Landman ve ark. (27) 1353 tip 2 diyabetik hastanın yaşam kalitesi çalışmasında albümin ve yaşam kalitesi arasında pozitif istatistiksel ilişki izlendi. Albüminin hastaların nütrisyonel durumu göstermesi açısından yaşam kalitesine olumlu bir katkı sağladığını belirtmek istemekteyiz. Açlık ve tokluk şekerlerinin yüksekliği WHOQOL-BREF yaşam kalite ölçeğinde yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Tedavi seçiminde ve hastanın tedavi takibinde önemli parametreler olduğunu düşünmekteyiz. Yapmış olduğumuz çalışmada geriatrik diyabetik hastalarda WHOQOL-BREF yaşam kalite ölçeğinin sosyodemografik ve biyokimyasal parametreleri ile olan ilişkisini ve etkilerini inceledik.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif ve az sayıda hastada yapılmış olması, tüm makrovasküler komplikasyonlara bakılamaması olması ve geriatrik hastaların yaşam kalitesini etkileyen polifarmasi, demans, depresyon, düşme, malnütriyon gibi faktörlerin değerlendirilememiş olması çalışmanın kısıtlılıkları olarak görülmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak hastaların diyabet süreleri, ek sistemik hastalıklar, kronik diyabetik komplikasyonların varlığı, HbA1C, açlık ve tokluk kan glikoz düzeyleri, GFR değeri, hipoglisemi, diyabetik ayak varlığı, hiperkolesterolemi, düşük albümin düzeyi ve düşük hemoglobin düzeylerinin yaşam kalitesi üzerine etkili olduğu ve hastaların yakın takip ve tedavi izleminin yaşam kalitesine olumlu etki edeceğini düşünmekteyiz. Fazla sayıda hastada prospektif çalışmaların yapılmasının literatüre katkı sağlayacağını belirtmek istiyoruz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma protokolü, gözden geçirildi ve Helsinki Bildirgesi uyarınca (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2018/18-182 kararı) etik kurul tarafından onay alındı.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun içinden ve dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.B., Konsept: M.B., K.Ç., Dizayn: M.B., K.Ç., Veri Toplama veya İşleme: M.B., Analiz veya Yorumlama: M.B., K.Ç., Literatür Arama: M.B., K.Ç., Yazan: M.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. American Diabetes Association. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):139-147.
2. Satman I, Imamoglu S, Yilmaz C; ADMIRE Study Group. A patient-based study on the adherence of physicians to guidelines for the management of type 2 diabetes in Turkey. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;98:75-82.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2016 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2016;34:3-21.
4. Arcaya MC, Arcaya AL, Subramanian SV. Inequalities in health: definitions, concepts, and theories. *Glob Health Action*. 2015 Jun 24;8:27106.
5. Bradley C, de Pablos-Velasco P, Parhofer KG, et al. PANORAMA: a European study to evaluate quality of life and treatment satisfaction in patients with type-2 diabetes mellitus--study design. *Prim Care Diabetes*. 2011;5:231-239.
6. Al Hayek AA, Robert AA, Al Saeed A, et al. Factors associated with health-related quality of life among Saudi patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional survey. *Diabetes Metab J*. 2014;38:220-229.
7. Bourdel-Marchasson I, Helmer C, Fagot-Campagna A, et al. Disability and quality of life in elderly people with diabetes. *Diabetes Metab*. 2007;33 Suppl 1:S66-74.
8. Clarke P, Gray A, Legood R, et al. The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: results from the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS Study No. 65). *Diabet Med*. 2003;20:442-450.

9. Lotfy M, Adeghate J, Kalasz H, et al. Chronic Complications of Diabetes Mellitus: A Mini Review. *Curr Diabetes Rev.* 2017;13:3-10.
10. Ahn S, Song R. Effects of Tai Chi Exercise on Glucose Control, Neuropathy Scores, Balance, and Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes and Neuropathy. *J Altern Complement Med.* 2012;18:1172-1178.
11. van Son J, Nyklíček I, Pop VJ, et al. The effects of a mindfulness-based intervention on emotional distress, quality of life, and HbA(1c) in outpatients with diabetes (DiaMind): a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2013;36:823-830.
12. Kargar Jahromi M, Ramezanli S, Taheri L. Effectiveness of diabetes self-management education on quality of life in diabetic elderly females. *Glob J Health Sci.* 2014;7:10-15.
13. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med.* 1998;28:551-558.
14. Fidaner H, Elbi H, Fidaner C, et al. WHOQOL-100 ve WHOQOL-BREF'in psikometrik özellikleri. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi.* 1999;7(Ek 2):23-40.
15. American Diabetes Association. Introduction: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care.* 2018;41(suppl 1):1-2.
16. Nezu S, Okamoto N, Morikawa M, et al. Health-related Quality of Life (HROOL) Decreases Independently of Chronic Conditions and Geriatric Syndromes in Older Adults With Diabetes: The Fujiwara-kyo Study. *J Epidemiol.* 2014;24:259-266.
17. Eren İ, Erdi Ö, Çivi İ. Tip II Diabetes Mellitus Hastalarında Yaşam Kalitesi ve Komplikasyonların Yaşam Kalitesine Etkisi. *Klinik Psikiyatri.* 2004;7:85-94.
18. Shamshirgaran SM, Ataei J, Iranparvar Alamdari M, et al. Predictors of health-related quality of life among people with type II diabetes Mellitus in Ardabil, Northwest of Iran, 2014. *Prim Care Diabetes.* 2016;10:244-250.
19. Lesman-Leegte I, Jaarsma T, Coyne JC, et al. Quality of life and depressive symptoms in the elderly: a comparison between patients with heart failure and age- and gender-matched community controls. *J Card Fail.* 2009;15:17-23.
20. dos Santos EA, Tavares DM, Rodrigues LR, et al. Morbidity and quality of life of elderly individuals with diabetes mellitus living in urban and rural areas. *Rev Esc Enferm USP.* 2013;47:393-400.
21. Huang MC, Hung CH. Quality of life and its predictors for middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *J Nurs Res.* 2007;15:193-201.
22. Tchicaya A, Lorentz N, Demarest S, et al. Relationship between self-reported weight change, educational status, and health-related quality of life in patients with diabetes in Luxembourg. *Health Qual Life Outcomes.* 2015;13:149.
23. Fal AM, Jankowska B, Uchmanowicz I, et al. Type 2 diabetes quality of life patients treated with insulin and oral hypoglycemic medication. *Acta Diabetol.* 2011;48:237-242.
24. Williams SA, Pollack MF, Dibonaventura M. Effects of hypoglycemia on health-related quality of life, treatment satisfaction and healthcare resource utilization in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;91:363-370.
25. Martínez YV, Prado-Aguilar CA, Rascón-Pacheco RA, et al. Quality of life associated with treatment adherence in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res.* 2008;8:164.
26. Shim YT, Lee J, Toh MP, et al. Health-related quality of life and glycaemic control in patients with Type 2 diabetes mellitus in Singapore. *Diabet Med.* 2012;29:e241-248.
27. Landman GW, Van Hateren KJ, Kleefstra N, et al. Health-related quality of life and mortality in a general and elderly population of patients with type 2 diabetes (ZODIAC-18). *Diabetes Care.* 2010;33:2378-2382.

Does the Reduction of the Local Anesthetic Dose Provide Surgical Anesthesia While Avoiding Maternal Hypotension in Obese Pregnant Women for C/S with Single-shot Spinal Anesthesia?

Lokal Anestezik Dozun Azaltılması, Tek Doz Spinal Anestezi ile C/S Uygulamasında Obez Gebelerde Maternal Hipotansiyonu Önlerken Cerrahi Anestezi Sağlar Mı?

Çiğdem Yıldırım Güçlü, Süheyla Karadağ Erkoç, Başak Ceyda Meço, Volkan Baytaş, Ali Abbas Yılmaz, Hanife Asuman Uysalel

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Anesthesia for pregnant patients requires attention because it affects two healthy people: the mother and the baby. Both general and regional anesthesia are options, although regional anesthesia is generally favored. Avoiding maternal hypotension is an important issue during regional anesthesia, and lowering the dose of local anesthetic is one method for this complication. This study was designed to assessment whether a low-dose regimen provides surgical anesthesia in obese pregnant patients while avoiding maternal hypotension.

Materials and Methods: After informed consent was received from 130 patients, they were randomized to four groups according to their body mass index and received 10 mg hyperbaric bupivacaine or 7.5 mg hyperbaric bupivacaine+25 mcg fentanyl for spinal anesthesia. Hypotension after spinal anesthesia, need for additional anesthetic, technical difficulty with regional anesthesia, Bromage scale score, surgery time, and postoperative analgesic requirements were recorded. Complications and Apgar scores were also recorded.

Results: General anesthesia was administered only to two patients in group II because of ineffective spinal anesthesia. The hemodynamic parameters did not differ among the groups. The analysis revealed no difference among groups in recovery from motor block ($p=0.235$), but the groups differed in the duration of postoperative analgesia ($p=0.00$).

Conclusion: Reducing the local anesthetic dose for obese pregnant patients does not lead to significant differences in hypotension compared with spinal anesthesia in non-obese patients. Adding an opioid may also improve postoperative pain control. Even a low dose of local anesthetic with opioid can maintain surgical anesthesia for cesarean section in obese pregnant patients.

Key Words: Local Anesthetic, Low Dose, Spinal Anesthesia, Obese Pregnant

Öz

Amaç: Gebe hastalarda anestezi, iki sağlıklı insanı (anne ve bebek) etkilediği için dikkat gerektirmektedir. Genellikle rejyonel anestezi tercih edilse de, genel ve rejyonel anestezi birer seçenektir. Maternal hipotansiyonu önlemek anestezi sırasında önemlidir ve bu komplikasyonu önlemede lokal anestezik dozunu azaltmak bir yöntemdir. Bu çalışma, obez gebelerde düşük doz rejimin, maternal hipotansiyonu önlerken cerrahi anestezi sağlayıp sağlamadığını değerlendirmek için planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bilgilendirilmiş onam alınan 130 hasta, vücut kitle indekslerine göre dört gruba randomize edildi ve hastalara spinal anestezi için 10 mg hiperbarik bupivakain veya 7,5 mg hiperbarik bupivakain+25 mcg fentanil uygulandı. Spinal anesteziden sonra hipotansiyon, ek anestezik ihtiyacı, rejyonel anestezideki teknik zorluk, Bromage skala skoru, cerrahi süre ve postoperatif analjezik gereksinimler kaydedildi. Komplikasyonlar ve Apgar skorları da kaydedildi.

Bulgular: Genel anestezi, başarısız spinal anestezi nedeniyle sadece grup II'deki iki hastaya uygulandı. Hemodinamik parametreler gruplar arasında farklılık göstermedi. Motor bloğun düzelmesinde gruplar arasında fark olmadığı ($p=0,235$), ancak postoperatif analjezi süresinde farklılık olduğu görüldü ($p=0,00$).

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Öğr. Gör. Süheyla Karadağ Erkoç,
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara, Turkey
Phone: +90 506 399 48 39 E-mail: suheylakaradag@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5086-5916

Received/Geliş Tarihi: 10.10.2019 Accepted/Kabul Tarihi: 21.10.2019

©Copyright 2019 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.



Sonuç: Obez gebelerde lokal anestezi dozunu azaltmak, obez olmayan hastalarda spinal anestezi ile karşılaştırıldığında hipotansiyonda anlamlı farklılıklara yol açmaz. Bir opioid eklemek, ameliyat sonrası ağrı kontrolünü iyileştirebilir. Düşük dozda lokal anestezi ile birlikte opioid uygulaması obez gebelerde sezaryen için cerrahi anestezi de sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Lokal Anestezi, Düşük Doz, Spinal Anestezi, Obez Gebe

Introduction

Anesthesia for cesarean section requires special attention because it can affect both the mother and the baby. Avoiding maternal hypotension related to spinal anesthesia must be the primary objective of anesthetic management in such cases. Many factors influence the effectiveness of sensory nerve block for surgical anesthesia; the local anesthetic dose is the main determinant (1). The use of a lower local anesthetic dose for spinal anesthesia is the most common method for avoiding maternal hypotension during spinal anesthesia (2). Many studies have investigated the use of different dose regimens for cesarean anesthesia.

Another factor that influences the sensory nerve block is the obesity related to pregnancy. Due to the enlargement of the epidural venous plexus during pregnancy, the subarachnoid and epidural space diminishes; hence, the local anesthetic requirement also decreases. Many investigators recommend the use of a lower dose of local anesthetic in obese patients due to their reduced anesthetic requirement (3-5). Although a common approach for the obese patient is to reduce the local anesthetic dose, the literature provides confusing findings (6,7). In a modified up-down method study, the required dose of intrathecal bupivacaine for cesarean was similar for obese and normal-weight women (8).

While reducing the local anesthetic dose, surgical anesthesia becomes another issue. The combination of anesthesia with opioids offers another solution. In addition to maintaining a more intense sensory block, adding opioids, such as fentanyl, to a local anesthetic also decreases maternal hypotension, vasopressor requirements, nausea, and time to discharge from the post-anesthesia care unit (2).

Many studies have examined dosing regimens for cesarean anesthesia, but an ideal dose has not been found. We designed this study to compare the effects of conventional dosing (10 mg bupivacaine) with those of low-dose anesthesia plus fentanyl (7.5 mg bupivacaine+25 mcg fentanyl) in obese and normal-weight pregnant women undergoing cesarean section. Our hypothesis was that the low-dose regimen would provide surgical anesthesia in obese patients while avoiding maternal hypotension.

Materials and Methods

The Institutional Ethics Committee of the Ankara University Ethic Committee (approval number: 46004091-302.14.16) approved the study, and written informed consent was obtained from all participating patients. A total of 130 patients were recruited, and 128 completed the study; data for two of the patients were missing. Exclusion criteria were spinal anesthesia contraindications, thrombocytopenia, coagulation defects, cardiomyopathy, placenta previa, twin pregnancy, hypersensitivity to amide local anesthetics or fentanyl, infection at the injection site, and/or neurologic disease.

Upon arrival in the operating room, a 20-gauge intravenous cannula was inserted, and 10 mL/kg 0.9% NaCl infusion was administered. After routine monitoring, electrocardiogram, non-invasive blood pressure, and peripheral oxygen saturation were monitored, and baseline systolic arterial pressure (mmHg) and heart rate [(HR) (beats.min⁻¹)] were calculated as the mean of three successive measurements taken at intervals of 1 min with a difference of no more than 10%.

Randomization was based on computer-generated codes (SPSS v13, Inc., Chicago, IL, USA) and kept in sequentially numbered opaque envelopes until just before use.

Under aseptic conditions, lumbar puncture was performed using a 25-gauge spinal needle at the level of the L3-4 interspace with the patient in sitting position. After the free flow of cerebrospinal fluid was achieved, the specified drug for each group was injected slowly over 20 s, with the orifice of the spinal needle pointing cephalically. The patients were moved immediately into supine position. An independent investigator blinded to the anesthetic technique evaluated the effects.

The patients were randomized to four groups:

Group I: pregnant with BMI (body mass index) <30 and undergoing spinal anesthesia with 10 mg hyperbaric bupivacaine

Group II: pregnant with BMI <30 and undergoing spinal anesthesia with 7.5 mg hyperbaric bupivacaine+25 mcg fentanyl

Group III: pregnant with BMI ≥30 and undergoing spinal anesthesia with 10 mg hyperbaric bupivacaine

Group IV: pregnant with BMI ≥30 and undergoing spinal anesthesia with 7.5 mg hyperbaric bupivacaine+25 mcg fentanyl

Hypotension, defined as a systolic blood pressure (SBP) <100 mmHg or a 30% decrease from baseline, was treated with 5 mg ephedrine and repeated as required. The number of doses of vasopressors administered and the time from spinal injection to the first appearance of hypotension were documented.

Spinal block was tested using cold water. The time intervals from the completion of the spinal injection to achieving a T6 block (defined as the onset time of anesthesia), duration of surgery, maximal sensory dermatome extension, and end of motor block (Bromage 0) and sensory dermatome extension at the end of surgery were recorded. Lower limb motor blockade was assessed using the modified Bromage scale (0=no impairment; 1=unable to raise extended legs but able to move knees and ankles; 2=unable to raise extended legs or flex knees, able to move feet; 3=unable to flex ankles, knees or hips) immediately before surgical incision and at the end of surgery. Technical difficulty was scored (0: no difficulty, 1: difficulty with palpation, 2: difficulty with puncture, and 3: difficulty with both palpation and puncture), and the values were recorded.

An intraoperative pain assessment was performed using a visual analog scale (VAS) (0-10 cm, where 0=no pain and 10=worst pain ever felt). The duration of effective analgesia was measured from the time of intrathecal injection to a VAS score ≥ 4 , including the post-surgery period. Side effects such as nausea, vomiting, and pruritus were noted. Apgar scores were measured at 1 and 5 min post-delivery.

When VAS >4, a sedative agent (20 mg propofol) was administered; if the patient still experienced pain then general anesthesia was performed.

Statistical Analysis

The data analysis was performed using statistical software (SPSS for Windows, version 15, SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistics with normal distribution are expressed as the mean \pm standard deviation, abnormally distributed descriptive statistics are expressed as median (min-max), and nominal variables are expressed percentages. ANOVA (analysis of variance) was used to evaluate the differences in mean values between groups, and the Kruskal-Wallis test was used

for median values. Nominal variables were evaluated using the Pearson χ^2 test (chi-square test) or Fisher's exact test.

The change between before and after the treatment periods was evaluated using the paired t-test if the disturbance was normal and Wilcoxon's test if the disturbance was not normal. Repeated values according to time were assessed using ANOVA if the disturbance was normal and Friedman's test if the disturbance was not normal. The relationship between continuous variables was examined using Spearman or Pearson correlation tests according to disturbance. Statistical significance was defined as $p \leq 0.05$.

The total sample of 128 subjects was adequate to achieve 78% power to detect differences among the means versus the alternative of equal means according to an F test with a 0.05 significance level for SBP.

Results

The age and gestational age of the pregnant women were similar among the groups (Table 1). The time required to reach T6 sensory nerve block was also similar ($p=0.079$; Table 1). The Bromage scores at the beginning of surgery were as follows: 2 (1-3), 3 (1-3), 3 (1-3), and 3 (2-3) for Groups I, II, III and IV, respectively, $p=0.014$. The differences in scores were significant due to the difference between group I and IV, which had a p value of 0.009 (Table 1).

Regarding technical difficulties, most of the patients in Groups I and II were scored as 1, most patients in Group III were scored as 2, and most of the patients in Group IV were scored as 1 (Table 2).

No statistically significant difference emerged among the groups in the means of vasopressor requirements or in the vasopressor requirements and the time to the beginning of the surgery ($p=0.079$, 0.004, 0.031, and 0.014, respectively; according to the Bonferroni correction, p should be smaller than 0.0125 to be meaningful). Additionally, no relationship was detected between vasopressor administration time and the beginning of surgery in any of the groups.

Table 1: Demographics, spinal anesthesia characteristics, and surgery time

	Group I (n=32)	Group II (n=32)	Group III (n=30)	Group IV (n=33)	p
Age (years) (mean \pm SD)	27.8 \pm 5.13	27.6 \pm 4.4	29.2 \pm 6.2	29.3 \pm 4.8	0.0408
Gestational age (weeks) (mean \pm SD)	37.7 \pm 1.54	38.2 \pm 1.96	38.4 \pm 1.24	38.3 \pm 1.81	0.202
Time required to achieve T6 block (min) (median, min-max)	4 (2-8)	5 (3-8)	4 (2.3-7)	5 (3-8)	0.079
Bromage scale at the beginning of surgery (median, min-max)	2 (1-3)	3 (1-3)	3 (1-3)	3 (2-3)	0.014*
Time between spinal anesthesia and the beginning of surgery (min) (median, min-max)	3 (2-10)	5 (2-10)	3 (2-7)	4 (2-10)	0.000*
Surgery time (min) (median, min-max)	23.5 (14-46)	27.5 (17-55)	30 (16-76)	25 (14-76)	0.02*

SD: Standard deviation, min: Minimum, max: Maximum

The sensory nerve block levels at the end of the surgery were similar for all the groups. The medians of each group were T6 (T3-T10), T7 (T3-T10), T6 (T3-T10), and T6 (T3-T10), respectively ($p=0.049$). The analysis revealed no difference among the groups in the recovery of motor block ($p=0.235$), but the groups differed in the duration of postoperative analgesia ($p=0.00$; Table 3). The need for pain relief was observed at 124.5 min (55-338), 175 min (63-365), 135 min (53-344), and 205 min (93-468) after the surgery, respectively, for Groups I through IV

Table 2: Technical difficulty of spinal anesthesia

Technical difficulty	Group I (n=32)	Group II (n=32)	Group III (n=30)	Group IV (n=33)
0	0 0.0%	0 0.0%	4 13.3%	0 0.0%
1	26 81.2%	31 96.6%	9 30%	23 69.7%
2	3 9.4%	1 3.1%	12 40%	10 30.3%
3	3 9.4%	0 0.0%	5 16.7%	0 0.0%

Table 3: Motor recovery time (Bromage 0) and duration of postoperative analgesia

	Group I (n=32)	Group II (n=32)	Group III (n=30)	Group IV (n=33)	p
Motor recovery time (min) (median, min-max)	172.5 (89-293)	148 (32-338)	146.5 (65-284)	121 (50-333)	0.235
Duration of postoperative analgesia (min) (median, min-max)	124.5 (55-338)	175 (63-365)	135 (53-344)	205 (93-468)	0.000

min: Minimum, max: Maximum

Table 4: Systolic blood pressure values during surgery

	Group I	Group II	Group III	Group IV	p
SBPB	125.9±13.8	127.6±12.4	135.8±14	133.8±13.1	0.009
SBPS	121.7±15	120.5±15.6	130.4±15.8	123.4±15.3	0.056
SBP2	113.5±13.2	105.4±24.6	114.2±19.7	113.1±22.4	0.280
SBP4	136.7±16.4	106±22.2	108.4±21.8	110.7±20.7	0.433
SBP6	107±17	111.9±19	105.7±14.2	111.2±14.2	0.421
SBP8	114±16.2	115.1±17.3	118.8±16.2	111.8±16.2	0.404
SBP10	116.1±14.4	116.4±14.5	120.7±10.9	120.3±20.3	0.499
SBP15	112.8±12.6	120.1±11.5	118.7±15.2	121.4±14	0.057
SBP20	114.5±13.2	117.1±14.7	117.5±14.2	113.3±23.2	0.718
SBPS	111.7±29.5	117.2±10	125.5±11.9	118.8±11.7	0.112

SBP: Systolic blood pressure

($p=0.00$). Statistically significant differences emerged between Groups I and II ($p=0.048$), Groups I and IV ($p=0.001$), and Groups III and IV ($p=0.004$).

The hemodynamic parameters also did not differ among the groups. At all follow up periods, the HR's and mean systolic pressure were similar for all the groups (Table 4).

General anesthesia was administered only to two patients in Group II because of failed spinal anesthesia. Three patients in Group I and two patients in Group III required sedation or supplemental analgesia. None of the patients in Group IV needed any other medication for anxiety or pain.

Complications, such as nausea, vomiting, bradycardia, and itching, were followed up. Nausea was the most common complication in all the groups and was reported by 67.4% of the patients. No statistically significant difference was found in the means of complications across groups ($p=0.072$).

The analysis revealed no significant difference among the groups in Apgar scores at 1 and 5 mins after birth.

Discussion

This study compared the effects of a lower dose of bupivacaine plus fentanyl with those of the conventional dose of bupivacaine in obese and non-obese pregnant patients using surgical anesthesia for cesarean section. The conventional dose is the one we use in our clinical practice during cesarean operations. The aim of using the lower dose was to prevent hypotension related to spinal anesthesia. The rate of maternal hypotension did not differ between the obese and non-obese patients, but the lower dose was able to maintain surgical anesthesia in obese pregnant patients during cesarean section.

Pregnant patients are of special concern because any complication will affect both the mother and the baby. Spinal anesthesia is the preferred method for cesarean section, and hyperbaric bupivacaine being used in many countries

(9). Many dose regimens have been applied with the aim of avoiding maternal hypotension, and while low-dose anesthesia is generally preferred, it may not be suitable for all patients or may be inadequate (10). When minimizing maternal and neonatal side effects by lowering the spinal anesthesia dose, it is important to maintain surgical anesthesia during cesarean section.

In obese patients, spinal anesthesia is suggested to be administered at lower doses for such reasons as increased abdominal pressure from abdominal fat, epidural venous plexus engorgement secondary to compression of the inferior vena cava, and diversion of venous return (11). Studies of obese pregnant patients have provided conflicting results (6,12). The results of this study confirmed that the spinal anesthesia doses for obese and non-obese pregnant women did not differ. Consistent with the finding by Aiono-Le Tagaloa et al. (9), we did not find a significant difference in the mean time to reach the T6 sensory level (13).

In the study by Venkata et al. (14), hyperbaric bupivacaine together with fentanyl reached the T6 sensory level faster compared than other regimens, but the groups in that study were not classified as obese and non-obese as in our study.

The hemodynamics were similar among the groups. Systolic and diastolic blood pressure and HR did not differ significantly. The need for vasopressors, which indicates hypotension after spinal anesthesia, was similar across groups regardless of the anesthesia dose. This issue is still unclear due to different findings. Our study is not the first to show no difference in dosage between obese and non-obese patients. Norris (6) and Hartwell et al. (15) also found that BMI had no effect on spinal anesthesia in women undergoing cesarean section (14). Moreover, in the study by Lee et al. (8), a similar dose requirement was found for obese and non-obese patients undergoing cesarean section.

Technical difficulty is a problem that we can address during anesthesia management for obese patients. Our study showed that a BMI ≥ 30 could affect the performance of spinal anesthesia. We found that having obese patients adopt a sitting position during spinal anesthesia may ease the procedure.

Adding opioids to the local anesthetic could achieve faster recovery from the motor block after spinal anesthesia. In this study, no significant difference was detected between the groups that received added opioid and the local anesthetic-only groups. This result may be related to the low dose of local anesthetic. In fact, Turhanoglu et al. (16) reported results similar to ours with 4 mg bupivacaine. However, adding the opioid affected postoperative pain after the surgery, meaning that the fentanyl groups required analgesia later than the other groups.

Reducing the dose of intrathecal bupivacaine may help to reduce maternal hypotension, decrease vasopressor

requirements, and improve maternal satisfaction, although care must be taken to ensure that anesthesia is maintained during surgery (2). In this study, the spinal anesthesia failed in two patients in Group II, which does not support any of our hypotheses. In these cases, the low anesthesia dose could have been the factor. In Groups III and I, only one patient required additional analgesia. In Group IV, none of the patients required supplemental medication. This result confirmed that low-dose local anesthesia with opioid in obese patients maintains surgical anesthesia for cesarean section. Low doses of 5 mg and 8 mg of intrathecal bupivacaine alone have been associated with visceral pain and discomfort (2,17).

On the other hand, Turhanoglu et al. (16) achieved surgical anesthesia for cesarean section with intrathecal 4 mg bupivacaine and 25 mcg fentanyl.

In the current study, all the groups were similar in terms of patient satisfaction, which is an important issue for the outcome of the study.

Study Limitations

As a limitation of this study, epidural catheter may be used as a rescue technique when spinal anesthesia failed.

Pregnant women who are obese also may have a difficult airway. In addition to the difficulty associated with regional techniques, general anesthesia and airway management may be problematic in these patients. All difficult airway preparations must be ready in case airway management is required.

Conclusion

To conclude, lowering the local anesthetic dose for obese pregnant patients does not lead to significant differences in hypotension related to spinal anesthesia in non-obese patients. Adding opioid medication may also help control postoperative pain. This study highlights that a single shot of spinal anesthesia may offer adequate surgical anesthesia for obese patients undergoing cesarean section. Even a low dose of local anesthetic with opioid can maintain surgical anesthesia for cesarean section in obese pregnant women. However, these results still cannot determine the ideal anesthetic dose for pregnant patients. Future studies are needed to find the best dose regimen for spinal anesthesia for cesarean section, although there may not be a single best regimen for this group of patients, and anesthesia may need to be individualized.

Ethics

Ethics Committee Approval: The Institutional Ethics Committee of the Ankara University Ethic Committee (approval number: 46004091-302.14.16) approved the study.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all participating patients.

Peer-review: Externally peer-review.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Ç.Y.G., S.K.E., H.A.U., Concept: Ç.Y.G., S.K.E., Design: A.A.Y., Data Collection or Processing: Ç.Y.G., S.K.E., Analysis or Ç.Y.G., B.C.M., Writing: Ç.Y.G., B.C.M., A.A.Y., V.B.

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

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

- Hocking G, Wildsmith JA. Intrathecal drug spread. *Br J Anaesth.* 2004;93:568-578.
- Ben-David B, Miller G, Gavriel R, et al. Low-dose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Pain Med.* 2000;25:235-239.
- Roofthoof E. Anesthesia for the morbidly obese parturient. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22:341-346.
- Soens MA, Birnbach DJ, Ranasinghe JS, et al. Obstetric anesthesia for the obese and morbidly obese patient: an ounce of prevention is worth more than a pound of treatment. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52:6-19.
- Brodsky JB, Lemmens HJ. Regional anesthesia and obesity. *Obes Surg.* 2007;17:1146-1149.
- Norris MC. Height, weight, and the spread of subarachnoid hyperbaric bupivacaine in the term parturient. *Anesth Analg.* 1988;67:555-558.
- Norris MC. Patient variables and the subarachnoid spread of hyperbaric bupivacaine in the term parturient. *Anesthesiology.* 1990;72:478-482.
- Lee Y, Balki M, Parkes R, et al. Dose requirement of intrathecal bupivacaine for cesarean delivery is similar in obese and normal weight women. *Rev Bras Anesthesiol.* 2009;59:674-683.
- Aiono-Le Tagaloa L, Butwick AJ, Carvalho B. A survey of perioperative and postoperative anesthetic practices for cesarean delivery. *Anesthesiol Res Pract.* 2009;2009:510642.
- Arzola C, Wiecezorek PM. Efficacy of low-dose bupivacaine in spinal anaesthesia for Caesarean delivery: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2011;107:308-318.
- Hogan QH, Prost R, Kulier A, et al. Magnetic resonance imaging of cerebrospinal fluid volume and the influence of body habitus and abdominal pressure. *Anesthesiology.* 1996;84:1341-1349.
- Taivainen T, Tuominen M, Rosenberg PH. Influence of obesity on the spread of spinal analgesia after injection of plain 0.5% bupivacaine at the L3-4 or L4-5 interspace. *Br J Anaesth.* 1990;64:542-546.
- Carvalho B, Durbin M, Drover DR, et al. The ED50 and ED95 of intrathecal isobaric bupivacaine with opioids for cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2005;103:606-612.
- Venkata HG, Pasupuleti S, Pabba UG, et al. A randomized controlled prospective study comparing a low dose bupivacaine and fentanyl mixture to a conventional dose of hyperbaric bupivacaine for cesarean section. *Saudi J Anaesth.* 2015;9:122-127.
- Hartwell BL, Aglio LS, Hauch MA, et al. Vertebral column length and spread of hyperbaric subarachnoid bupivacaine in the term parturient. *Reg Anesth.* 1991;16:17-19.
- Turhanoglu S, Kaya S, Erdogan H. Is there an advantage in using low-dose intrathecal bupivacaine for cesarean section? *J Anesth.* 2009;23:353-357.
- Choi DH, Ahn HJ, Kim MH. Bupivacaine-sparing effect of fentanyl in spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Pain Med.* 2000;25:240-245.

Diyabetik Ayak Ülseri Nedeniyle Amputasyon Yapılan Hastaların Patoloji Materyalinde Malignite Görülme Sıklığı ve Hastaların Uzun Dönem Sonuçları

The Incidence of Malignancy in the Pathology Materials of the Patients Underwent Amputation due to Diabetic Foot Ulcer and the Long-term Results of the Patients

Ömer Arda Çetinkaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Diyabetik hastalarda yaşam süresi boyunca %25'e varan oranlarda diyabetik ülser gelişim riski mevcuttur. Bu ülselerin bir kısmı takipler sürecinde amputasyon ile sonuçlanmaktadır. Ampute edilen ekstremitte bölümü her zaman patolojik olarak değerlendirilmemektedir. Ancak bu materyallerde malignite ile karşılaşılabilir. Bu çalışmada diyabetik ayak ülseri nedeni ile ampute edilen hastaların patoloji materyalleri değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Diyabetik ayak ülseri nedeniyle Ocak 2007 ile Temmuz 2019 tarihleri arasında amputasyon yapılan 680 hasta ve 688 amputasyon materyali değerlendirilmeye alındı. Toplamda 171 hastadan 174 amputasyon materyalinin patolojik incelemeye gönderildiği belirlendi. Bu hastaların demografik ve klinik özellikleri hastane bilgi yönetim platformu üzerinden retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: İncelenen 171 hastanın dördünde (%2,3) malignite tespit edildi. Bu hastaların ikisi kadın, ikisi erkek iken; yaş ortalaması $64,2 \pm 10,7$ idi. Kronik ülselerin yaşı bu dört hastada sırası ile 122, 245, 187 ve 158 aydı. Ülser, üç hastanın ayak parmağında lokalize iken; birinde topuk bölgesinde idi. Üç hastanın amputasyon materyalinde yassı hücreli karsinom, bir hastanınkinden ise malign melanom tanısı ortaya konuldu. Tanı anında hiçbir hasta metastatik evrede değildi. Hastalar halen yaşamaktadır ve lokal nüks ve uzak metastaz saptanmadan ortalama 72 ± 38 aydır medikal onkolojide takip edilmektedir.

Sonuç: Diyabetik yara zemininde malign lezyon gelişimi nadir görülmekle birlikte, sıklıkla yassı hücreli karsinom, daha nadir olarak ise malign melanom ve bazal hücreli karsinom gelişebilmektedir. Bu nedenle diyabetik ülser nedeniyle amputasyon yapılan tüm hastalarda amputasyon materyalleri patolojiye gönderilmeli; hatta amputasyon gerekmeyen diyabetik ülselerde aşırı granülasyon mevcudiyetinde veya atipik görüntü ile karşılaşıldığında ülsere biyopsi alınarak malignite açısından takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Amputasyon, Diyabetik Ayak Ülseri, Malign Melanom, Marjolin Ülser, Yassı Hücreli Karsinom

Abstract

Objectives: Diabetic patients have a risk of developing diabetic ulcers up to 25% during their lifetime. Some of these diabetic foot ulcers result in amputation during the follow-up period. The amputated limb materials are not always referred for pathological evaluation. However, malignancy can be seen in these materials. In this study, pathology materials of patients who were amputated for diabetic foot ulcers were evaluated.

Materials and Methods: Six hundred and eighty patients who underwent amputation and 688 amputation materials between January 2007 and July 2019 for diabetic foot ulcers were included in the study. From 171 out of 680 patients, 174 amputation materials were sent for pathological examination due to clinical suspicion. The demographic and clinical characteristics of these patients were analysed retrospectively through the hospital information management platform.

Results: Malignancy was detected in four (2.3%) of 171 patients. Two of these patients were female and two were male. The mean age was 64.2 ± 10.7 years. The age of chronic ulcers was 122, 245, 187, and 158 months in these patients, respectively. Ulcer was localized on the toe of three

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Ömer Arda Çetinkaya,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 505 482 8272 E-posta: omerardacetinkaya@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9135-8224

Geliş Tarihi/Received: 08.10.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 16.12.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



patients; one was localized in the heel region. Three patients had squamous cell carcinoma and one patient had malignant melanoma. No patient was in metastatic stage at the time of diagnosis. Patients are still alive and have been followed in medical oncology for a mean of 72 ± 38 months without local recurrence and distant metastasis.

Conclusion: Although the development of malignant lesions on the basis of diabetic wound is rare, squamous cell carcinoma, and more rarely, malignant melanoma and basal cell carcinoma may develop. Therefore, amputation materials should be sent to pathological evaluation in all patients who underwent amputation due to diabetic ulcer; even in the presence of excessive granulation or atypical appearance in diabetic ulcers without amputation, a biopsy of the ulcer should be performed and followed up for malignancy.

Key Words: Amputation, Diabetic Foot Ulcer, Malignant Melanoma, Marjolin's Ulcer, Squamous Cell Carcinoma

Giriş

Diyabetik ayak, alt ekstremitelerde periferik nöropati ve periferik vasküler hastalıkla ilişkili derin dokularda meydana gelen lezyonlardan oluşan ciddi kronik diyabet komplikasyonudur. Diyabetik hastalarda, yaşam süreleri boyunca %10'dan %25'e kadar artan oranlarda diyabetik ülser gelişim riski mevcuttur (1). Diyabetik hastalarda, diyabetik olmayan insanlara göre amputasyon oranı 10-20 kat artmıştır (2). Diyabetik ayağa bağlı dünyada her 30 saniyede bir alt ekstremiten veya alt ekstremitenin bir bölümü ampute edilmektedir (3). Diyabetik ayak ülseri (DAÜ) travmatik olmayan amputasyonun en sık nedenidir ve diyabetik hastaların yaklaşık %1'ine alt ekstremiten amputasyonu yapılmaktadır. Orta ve düşük gelirli ülkelerde bu oranlar daha da yüksektir (4).

Tüm malign neoplazilerin yarısından çoğunu deri kanserleri oluşturmaktadır. Yassı hücreli karsinom (YHK) ve bazal hücreli karsinom bu kanserlerinin büyük çoğunu oluşturmakla birlikte; malign melanom (MM) deri kanseri ile ilişkili ölümün en yaygın nedenidir. YHK gelişiminde ileri yaş, erkek cinsiyet, güneş ışığı, marjolin ülser, iyileşmeyen yaralar zeminindeki kronik enflamasyon ve enfeksiyon (osteomyelit) predispozan etkenler arasındadır. Ek olarak, immüno-supresyon ile ilişkili human papilloma virüs YHK'lerin gelişiminde nedensel bir faktör olarak düşünülmektedir (5).

Marjolin ülserler ise kronik yara zemininde gelişen ve YHK için predispozan faktör olan agresif ülserlerdir. Yüksek oranda nodal metastaz ve kötü prognoz ile ilişkilidir. YHK'nin doğal seyrini neoplazinin yeri ve patolojik karakteri belirleyecektir (6). DAÜ'de gelişen YHK medikal literatürde çok nadir olarak bildirilmektedir (7-11).

Bu çalışmada çeşitli sebeplerle alt ekstremiten amputasyonu yapılan DAÜ'lü olguların kronik yara odaklarında malignite sıklığı değerlendirilmiş ve malign hastaların klinikopatolojik sonuçları tartışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak ve hasta ve/veya hasta yakınlarından yazılı onam alınarak yapıldı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Periferik Damar

Cerrahisi Bilim Dalı'nda Ocak 2007 ile Temmuz 2019 tarihleri arasında DAÜ tanısıyla tedavi gören ve minör/majör ekstremiten amputasyonu yapılan 680 hasta, hastanenin sağlık bilgi yönetim platformu üzerinden retrospektif olarak değerlendirildi. Toplam 680 hastadan yapılan 688 amputasyon materyalinden 174'ünün çeşitli gerekçelerle patolojik incelemeye gönderildiği tespit edildi.

Çalışmaya 18-75 yaş arası hastalardan en az 3 aylık konvansiyonel veya yeni yara tedavi yöntemleri uygulanmasına rağmen iyileşmenin izlenmediği ve amputasyon kararı alınan tip 1 veya tip 2 Diabetes Mellitusa (DM) bağlı ilerlemiş kronik DAÜ'sü olan veya ilerlemiş/tedavi edilemeyen osteomyelit bulunan hastalar dahil edildi ve bilgilendirilmiş onamları alındı. DAÜ'de nekroz dokusu olan hastalar, bilinen malignitesi olanlar, gebeler ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin yanı sıra kronik ülserlerin boyutları ve yaşları değerlendirildi. Amputasyon materyalinde malignite tespit edilen hastalar tanıları, tümör evreleri, semptom süreleri ve metastaz açısından incelendi.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı veri istatistiklerinde ortalama, standart sapma, en düşük, en yüksek ve oran kullanıldı. İstatistiksel değerlendirme, SPSS IBM Statistics, sürüm 22.0 (IBM Inc., Chicago, IL) yazılımı kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Belirlenen süre aralığında toplam 680 hastanın verilerine ulaşıldı. Toplam 680 hastadan yapılan 688 amputasyon materyalinden 174'ünün çeşitli gerekçelerle patolojik incelemeye gönderildiği tespit edildi. Yüz yetmiş dört amputasyonun altısı diz altı, üçü Syme (transmalleolar), ikisi Chopart, üçü Lisfranc, dördü transmetatarsal ve 156'sı ayak parmağı amputasyonu idi. Bir diz altı amputasyon, üç parmak amputasyonu yapılan toplam dört hastada (%2,3) malignite tespit edildi.

Malignite tespit edilen hastaların ikisi kadın, ikisi erkek iken; yaş ortalaması $64,2\pm 10,7$ yıl olarak hesaplandı. Kronik ülserlerde tanı anından cerrahiye kadar geçen süre sırası ile 122, 245, 187 ve 158 aydı. Ülserler, üç hastanın ayak parmağında lokalize iken; birinde topuk bölgesinde lokalize idi. Kronik ülserlerin histopatolojik incelemesinde üç hastada YHK, bir hastada ise

malign melanom tanısı ortaya konuldu. Tanı anında hiçbir hastada lokal veya sistemik metastaz tespit edilmedi (Tablo 1).

Olgu 1

Altmış beş yaşında kadın hasta, 25 yıldır tip 2 DM tanısı ile tedavi altında iken iyileşmeyen DAÜ nedeniyle kliniğimize kabul edildi. Hastanın geçmiş 10 yıllık (122 ay) süreçte DAÜ nedeniyle farklı merkezlerde tedavi öyküsü mevcuttu. Ancak kronik ülserlerde hiçbir zaman tam iyileşme gözlenmemiştir. Fizik muayenede sol alt ekstremitede ayağın ön lateral bölgesinden beşinci parmağa uzanım gösteren diyabetik yarası mevcuttu. Hastaya yaradan alınan kültür sonucuna göre uygun antibiyoterapi başlandı, şeker regülasyonu yapıldı ve onikomikoz nedeniyle ek tedavi planlandı. Doppler ultrasonografi (USG) sonucunda revaskülarizasyon gerektirecek vasküler patoloji saptanmadı. Tetkiklerinde sol ayak beşinci parmak proksimal ve distal falanklarında litik alanlar izlenmesi üzerine parmak amputasyonu yapıldı. Materyalin patolojik incelemesinde perinöral ve vasküler invazyon göstermeyen iyi diferensiyel YHK tespit edildi (T1 evre). Muayenesinde popliteal, femoral veya inguinal yerleşimli lenf nodu tespit edilmeyen evreleme için amputasyon güdüğü çevresine yapılan işaretli radyonüklid enjeksiyonu sonrası gama prob yardımıyla popliteal bölgeden sentinel lenf nodu eksizyonu yapıldı. Ek olarak pozitron emisyon tomografisi (PET) tetkiki yapıldı ve hastanın klinik evresi Evre I (T1-N0-M0) olarak belirlendi. Hasta 110 aydır nüks veya sistemik metastaz olmaksızın takip edilmektedir.

Olgu 2

İkinci hasta, 35 yıldır tip 2 DM ile takip edilen 75 yaşında erkek hasta idi. Başvurusunda, 20 yıldır (245 ay) süregelen ve geleneksel yara bakım yöntemleriyle tedavi edilemeyen enfekte sol ayak topuktan başlayarak bacağına kadar uzanan ülseri mevcuttu. Klinik olarak sepsis ile uyumlu tablosunun nedeninin bu enfekte kronik ülser olduğu düşünüldü. Fizik muayenede sol ayakta diz altına kadar kızarıklık ve krepitasyon mevcuttu. Hastaya acil diz altı amputasyon yapıldı. Topukta yer alan düzensiz sınırlı ülsere lezyonun patolojik incelemesi orta derecede diferensiyel YHK olarak saptandı (T3). Inguinal bölgeden yapılan sentinel lenf nodu biyopsisi benign olarak sonuçlanırken; PET incelemesinde metastaz saptanmadı. Hastanın klinik evresi Evre III (T3-N0-M0) olarak belirlendi. Hasta 67 aydır nüks veya sistemik metastaz olmaksızın takip edilmektedir.

Olgu 3

Elli dokuz yaşında ve 13 yıldır tip 2 DM ile takipli olan erkek hastanın, uzun yıllardır mevcut olan sol ayak dördüncü parmakta DAÜ tüm konvansiyonel tedavilere rağmen 15 yıldır (187 ay) belirgin iyileşme göstermemiştir. Hastaya yaradan alınan kültür sonucuna göre uygun antibiyoterapi başlandı, şeker regülasyonu yapıldı ve onikomikoz nedeniyle ek tedavi planlandı. Sol alt ekstremitede ayak bileği-kol indeksi 0,58 olarak ölçüldü. Doppler USG ve anjiyografik değerlendirmede arteria tibialis anterior'da akım alınamaması üzerine yapıla balon anjioplasti ile revaskülarizasyon sağlandı. Ancak takiplerinde nekrotik bir görünüm alan sol ayak dördüncü parmak proksimal ve distal falanklarda litik lezyonlar görülmesi üzerine hastaya dördüncü parmak amputasyonu yapıldı. İncelenen materyalin patoloji sonucu perinöral ve vasküler invazyon göstermeyen iyi diferensiyel YHK olarak raporlandı. Tümörün en büyük çapı 27 mm idi ve tümör evresi T2 olarak belirlendi. Evreleme için yapılan popliteal sentinel lenf nodu incelemesi ve PET doğrultusunda hastanın klinik evresi Evre II (T2-N0-M0) olarak belirlendi. Hasta 58 aydır nüks veya sistemik metastaz olmaksızın takip edilmektedir.

Olgu 4

Kırk iki yıldır tip 1 DM nedeni ile takipli 58 yaşındaki kadın hastaya sağ ayak birinci parmakta 13 yıldır (158 ay) mevcut olan tedaviye yanıtız DAÜ nedeniyle parmak amputasyonu yapıldı. Patolojik incelemede ülsere görünümdeki lezyonun kalınlığı yaklaşık 3 mm idi ve lezyon malign melanom olarak değerlendirildi (T3b). Inguinal sentinel lenf nodu eksizyonu reaktif olarak değerlendirildi. PET incelemesinde metastazla ilişkili tutulum görülmedi. Hastanın klinik evresi Evre IIB (T3b-N0-M0) olarak belirlendi. Hasta 53 aydır nüks veya sistemik metastaz olmaksızın takip edilmektedir.

Tartışma

Ayak derisinde görülen YHK ve MM genellikle kolay tanı alamaz. Bunun birinci nedeni nadir görülen malignite olmaları, diğer nedeni ise bu iki malignitenin spesifik olmayan klinik özelliklerinin diğer benign ve enflamatuvar hastalıklara benzemesidir (12). Ek olarak alt ekstremitelerde, özellikle ayak derisinde, görülen YHK vücudun diğer kısımlarındaki tümörlere

Tablo 1: Malignite saptanan hastaların temel özellikleri

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Tanı	Yaranın süresi (ay)	Yaranın boyutu (cm ²)	Ampute organ	Sağkalım	Takip süresi (ay)	Metastaz	Nüks
1	65	K	Tip 2 DM	122	6,76	Beşinci parmak	Yaşıyor	110	Yok	Yok
2	75	E	Tip 2 DM	245	17,26	Diz altı	Yaşıyor	67	Yok	Yok
3	59	E	Tip 2 DM	187	5,86	Dördüncü parmak	Yaşıyor	58	Yok	Yok
4	58	K	Tip 1 DM	158	7,24	Dördüncü parmak	Yaşıyor	53	Yok	Yok

K: Kadın, E: Erkek, DM: Diabetes Mellitus

göre daha az agresif seyrederek ve daha az metastaz yapma eğilimindedir. Fakat buna rağmen YHK tanısında geç kalırsa lokal kemik invazyonu ve lenfatik metastazın ilerlemiş hastalıkta ortaya çıkması muhtemeldir (13,14). Bu lezyonlar ayırıcı tanıda sıklıkla fungal enfeksiyon, paronşi, lökonşi, erozyon, ülserasyon veya tırnak distrofisi ile karıştırılabilir. Bu durum tanı ve tedavide gecikmeye yol açabilir (12). Benzer şekilde diyabetik hastaların ayaklarında ortaya çıkan lezyonlar da erozyon, ülser ve akıntı gibi enflamatuvar süreçlerle seyrettiği için sıklıkla klinisyenler tarafından görülme olasılığı daha muhtemel olan DAÜ olarak kabul edilir ve deri maligniteleri ön planda düşünülmez (8).

Kronik iyileşmeyen DAÜ'den gelişen YHK literatürde nadir de olsa bildirilmiştir (7-11). Fakat daha önceki yapılan çalışmalar daha çok olgu sunumu şeklinde olup bizim çalışmamızdaki gibi çok sayıda hasta bulunmamaktadır. Çalışmamızda 680 hasta ve 688 amputasyon materyali çalışmaya dahil edilmiştir, toplamda 171 hastadan 174 amputasyon materyalinin patolojik incelemeye gönderildiği belirlenmiştir. İncelenen 171 hastanın üçünde (%1,75) YHK tespit edilmiştir. Kronik DAÜ sonrasında komplikasyon olarak gelişen kronik akıntılı osteomyelit sinüslerinden de YHK gelişebilmektedir. Ülser zemininde malignite gelişiminde iyileşmeyen enfeksiyonlar, kronik irritasyon, açık yarada sürekli epidermal mitotik aktivite artışı, DM nedenli immünosupresyon bağışıklık sisteminin baskılanışı, bası ve tekrarlayan travmalar suçlanmaktadır (6). Bizim hastalarımızın tümünün diyabet olması halihazırda bir risk faktörüdür. Ayrıca diğer bir risk faktörü olarak hastalarımızın ayak ülserleri kronik ülserdi ve ortalama süreleri 178 aydı (sırasıyla 122, 245, 187 ve 158 ay). Dört hastanın tümü ülser tedavisinde birden çok kez diyabetik ayak enfeksiyonu tanısıyla tedavi görmüştür ve bu durum da risk faktörlerimiz arasındadır.

DM, reaktif oksijen radikalleri ve interlökin-1, interlökin-6, tümör nekrozis faktör-alfa ve transforming growth faktör beta gibi mediatörlerin lokal ve sistemik salınımına katkıda bulunarak insülin direnci ve kronik enflamasyon durumuyla güçlü bir şekilde ilişkilidir (15). Kronik enflamasyon DNA'ya zarar veren ve DNA onarımını önleyen, transkripsiyon faktörlerini değiştirerek apoptozu önleyen ve anjiyogenez uyarıcı ve tüm bu etmenlerin sonucunda kanser oluşumuna neden olan genetik ve epigenetik değişiklikler üretebilir (16-18).

MM, primer olarak deride dermoepidermal bileşkedeki melanositlerden gelişir. Patogenez tam olarak açıklanamasa da dermoepidermal bileşkedeki displastik değişikliklere maruz kalan melanosit yuvalarından orijin aldığı düşünülmektedir. En bilinen risk faktörü ultraviyole radyasyondur, diğer risk faktörleri arasında kişinin daha önce bilinen melanom tanısı olması, displastik nevus ve konjenital nevuslar yer alır (6). Literatürde DAÜ'yü taklit eden ve tanıda DAÜ ile karışabilen malign melanoma nadir de olsa bildirilmiştir (19,20). Bizim

çalışmamızda ise incelenen 171 hastanın birinde (%0,58) MM tespit edilmiştir.

Diyabetik hastalar, ayaklarında gelişen yaralar nedeniyle sağlık kuruluşlarına başvurduklarında klinisyenler ön tanıda genellikle DAÜ düşünmekte olup hastalara bu yönde tedavi planlanmaktadır. Fakat diyabetik ayak ülserleri kronik hastalıklardır ve bu kronik ülser zemininde malignite gelişim riski mevcuttur. Diyabetik ayak yaralarının öncelikli olarak DAÜ olarak değerlendirilmesi, malignite tanısının gecikmesine ve hatta malignitelerin atlanmasına yol açabilmektedir. Her ne kadar DAÜ'nden gelişen maligniteler diğerlerine nazaran iyi prognoza sahip olsa da tanıda gecikme metastatik hastalığa yol açabilmektedir. Bu durumun önlenmesi ve malignite tanısının atlanmaması için DAÜ'lerinde, yeterli tedavi uygulanmasına rağmen ülserde uzun süreli iyileşmeme halinde ve/veya ülser karakterinin değişmesi durumunda biyopsi alınması gerekebilir. Kronik iyileşmeyen DAÜ'den gelişen YHK ile ilgili (7-11) ve DAÜ ile karışabilen MM ile (19,20) ilgili literatürlerin tümünde klinik şüphe ile lezyondan biyopsi alınmıştır.

Bizim çalışmamızdaki DAÜ bulunan 680 hastada, operasyon öncesindeki tedavi periyodunda klinik şüphe oluşmadığı için biyopsi alınmamıştır. Bu hastalarda konvansiyonel ve yeni tüm tedavi yöntemleri denenmesine rağmen DAÜ'nde iyileşme görülmemiş, ekstremitede nekroz gelişmiş ve sonuç olarak amputasyon zorunlu hale gelmiştir. Operasyon esnasında klinik şüphe oluşması nedeniyle 171 hastadan 174 amputasyon materyali patolojik incelemeye gönderilmiştir. Gönderilen amputasyon materyallerinin üçünde YHK ve birinde malign melanom saptanmıştır. Hastaların tümünde cerrahi sınırlar negatif olarak belirtilmiştir. Fakat klinik evreleme için hastalara PET tetkiki ve sentinel lenf nodu eksizyonu yapılmıştır. Sadece klinisyenin isteği ile gönderilen materyallerde bile oran %2 iken patolojiye gönderilmeyen materyallerde bu oranın çok da düşük olmayacağını tahmin ediyoruz. Klinik şüphe ile gönderilen amputasyon materyallerinde %2 gibi yüksek bir oranın bulunması bize DAÜ nedeniyle opere edilen tüm amputasyon materyallerinin patolojik incelemeye gönderilmesi gerekliliğini ortaya çıkarabilmektedir.

Diğer yandan çalışmamızda hastaların patoloji sonucunun malign olduğu ilk operasyondan 20 gün sonra belli olmuş ve hastalar klinik evreleme yapılmak üzere sentinel lenf nodu eksizyonu için tekrar opere edilmiştir. Eğer bu hastalardan preoperatif biyopsi alınıp malignite varlığı gösterilse idi tek bir operasyonda hem amputasyon hem de sentinel lenf nodu örneklemesi yapılabilirdi. Ayrıca çalışmadaki malignite saptanan dört hastanın cerrahi sınırları, tümöre yeterli uzaklıkta negatif olarak saptanmıştır. Eğer cerrahi sınırlarımız pozitif olarak sonuçlansaydı cerrahi sınırı genişletmek zorunda kalabilirdi ve bu durumda hastanın morbiditesini arttırabilirdi.

Çalışmamızda ön ayak, ayak ve diz altı amputasyon sayısının parmak amputasyonuna göre oldukça sınırlı olduğu görülmüştür (174 amputasyonun altısı diz altı, üçü Syme, ikisi Chopart, üçü Lisfranc, dördü transmetatarsal ve 156'sı ayak parmağı amputasyonu idi). Bu durumun sebebi muhtemelen görece daha büyük parçaların, ekstremitenin tamamının veya bir bölümünün patolojiye gönderilmemesi olabilir. Ekstremitayı veya bir bölümünü içeren büyük amputasyon materyallerinin patolojiye gönderilmeyecekse en azından ülser bölgesinden multipl biyopsi alınarak malignite açısından incelenmesi gerekebilir. Fakat böyle durumlarda patoloji bize cerrahi sınır hakkında net bilgi veremeyebilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız retrospektif yapılmıştır, prospektif yapılacak çalışmalar bize daha net veriler sağlayacaktır. Diğer bir sınırlayıcı faktörümüz, DAÜ nedeniyle hastanemizde ayakta ve yatarak tedavi gören hastalarda bu tedavileri esnasında klinik şüphe üzerine biyopsi alınan ve malignite saptanan hastaları çalışmamıza dahil etmedik. Bu hastaların da dahil olduğu daha geniş bir çalışma planlanırsa daha net veriler sağlayacaktır.

Sonuç

Sonuç olarak ayakta yara nedeniyle sağlık kurumlarına başvuran diyabetik hastalarda, konvansiyonel ve yeni tüm tedavi yöntemlerine rağmen diyabetik yaralarında iyileşme görülüyorsa ve/veya ülserin karakterinde değişim fark ediliyorsa, bu yarayı basit bir DAÜ olarak değerlendirmemek ve malignite ön tanısıyla biyopsi almanın yararlı olacağını düşünmekteyiz. Biyopsi ile malignite varlığı saptanırsa erken tanı sayesinde uygun cerrahi ile malignitenin küratif eksizyonunu sağlayarak muhtemelen ekstremitayı amputasyondan koruyabilecek ve metastatik hastalığı önleyebileceğiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışma.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar, bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005;293:217-228.
2. Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ, et al. Lower extremity amputations--a review of global variability in incidence. *Diabet Med*. 2011;28:1144-1153.
3. Bakker K, van Houtum WH, Riley PC. The International Diabetes Federation focuses on the diabetic foot. *Curr Diab Rep*. 2005;5:436-440.
4. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, et al. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16(Suppl 1):S84-92.
5. Kimbrough CW, Urist MM, McMasters KM. Melanoma and cutaneous malignant neoplasm. In: Townsend CM Jr, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. *Sabiston Textbook of Surgery: The biological basis of modern surgical practice*. 20th ed. New York: Elsevier; 2017. pp. 724-754.
6. Khan SA, Bank J, Song DH, et al. The skin and subcutaneous tissue. In: Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE, editors. *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education. 2015. pp. 487-493.
7. Scatena A, Zampa V, Fanelli G, et al. A metastatic squamous cell carcinoma in a diabetic foot: Case report. *Int J Low Extrem Wounds*. 2016;15:155-157.
8. Park HC, Kwon HI, Kim HW, et al. A digital squamous cell carcinoma mimicking a diabetic foot ulcer with early inguinal metastasis and cancer-related lymphedema. *Am J Dermatopathol*. 2016;38:e18-21.
9. Chiao HY, Chang SC, Wang CH, et al. Squamous cell carcinoma arising in a diabetic foot ulcer. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104:e54-56.
10. Cavaliere R, Mercado DM, Mani M. Squamous cell carcinoma from Marjolin's ulcer of the foot in a diabetic patient: Case study. *J Foot Ankle Surg*. 2018;57:838-843.
11. Mantovani A, Teobaldi I, Stoico V, et al. Cutaneous squamous carcinoma in a patient with diabetic foot: an unusual evolution of a frequent complication. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018;2018. pii: 18-0065.
12. Dalle S, Depape L, Phan A, et al. Squamous cell carcinoma of the nail apparatus: clinicopathological study of 35 cases. *Br J Dermatol*. 2007;156:871-874.
13. Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Subungual squamous cell carcinoma of the toe: report on three cases. *Dermatol Surg*. 2004;30:345-348.
14. Huang KC, Hsu RW, Lee KF, et al. Late inguinal metastasis of a well-differentiated subungual squamous cell carcinoma after radical toe amputation. *Dermatol Surg*. 2005;31:784-786.
15. Klil-Drori AJ, Azoulay L, Pollak MN. Cancer, obesity, diabetes, and antidiabetic drugs: is the fog clearing? *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14:85-99.
16. Kawanishi S, Hiraku Y, Pinlaor S, et al. Oxidative and nitrate DNA damage in animals and patients with inflammatory diseases in relation to inflammation-related carcinogenesis. *Biol Chem*. 2006;387:365-372.
17. Kundu JK, Surh YJ. Inflammation: gearing the journey to cancer. *Mutat Res*. 2008;659:15-30.
18. Keibel A, Singh V, Sharma MC. Inflammation, microenvironment, and the immune system in cancer progression. *Curr Pharm Des*. 2009;15:1949-1955.
19. Kaneko T, Korekawa A, Akasaka E, et al. Amelanotic acral lentiginous melanoma mimicking diabetic ulcer: a challenge to diagnose and treat. *Eur J Dermatol*. 2016;26:107-108.
20. Thomas S, Meng YX, Patel VG, et al. A rare form of melanoma masquerading as a diabetic foot ulcer: a case report. *Case Rep Endocrinol*. 2012;2012:502806.

Endoskopik Olarak Konan Gastrit Tanısının Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Reliability of Endoscopic Examination For Determining Gastritis

Özcan Dere, Selami Ilgaz Kayılıoğlu

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışma gastroskopi yapılmış hastalarda endoskopik olarak gastrit tanısının geçerliliğinin değerlendirilmesi ve geniş çaplı bir popülasyon çalışması öncesi mevcut durumun daha iyi ortaya konması ve için planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Cerrahi endoskopi ünitesine dispeptik yakınmalar nedeniyle yönlendirilmiş hastaların dosyaları çalışmaya dahil edildi. Tüm hasta dosyaları hastaların demografik bilgileri, bilinen hastalıkları, başta gastroskopi olmak üzere mideye yönelik yapılan tetkikleri ortaya konmak üzere analiz edildi. Elde edilen veriler üzerinden endoskopik ve patolojik olarak hastalara konan tanılar değerlendirilerek tanımlayıcı istatistik çalışmaları yapıldı.

Bulgular: Toplam 90 hastanın dosyası dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $50,21 \pm 16,26$ olarak tespit edildi. 1. grup endoskopik olarak "Antral gastrit" tanısı alan hastalar, 2. grup endoskopik olarak antrumda gastrit bulgusuna rastlanmayan hastalardan oluşturuldu. Gruplarda yer alan hasta sayıları sırasıyla 72 ve 18 olarak izlendi. Patolojik olarak farklı derecelerde kronik gastrit izlenen hastaların toplam sayısı 83'tü (%92,2). Endoskopik tanının patolojik tanıyla korelasyonu incelendiğinde iki test arasında anlamlı tutarlılık olduğu görüldü ($\kappa=0,392$; $p<0,001$). *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile endoskopik olarak antral gastrit tanısı konması arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p=0,003$).

Sonuç: Çalışmamızda dispepsi nedeniyle endoskopi yapılan hastaların %80'inde kronik gastrit tanısının endoskopik olarak, %92'sinde ise patolojik olarak tespit edildiğini ortaya koyduk. İşlevsel dispepsi oranlarının düşük olmasının altında yatan nedenlerin araştırılması gerekli görünmektedir. Gastroskopik bulguların patolojik gastrit tanısıyla anlamlı şekilde ilişkili olduğu görüldü. Ancak bu ilişkinin hafif şiddetli gastritlerde fazlasıyla zayıfladığı anlaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gastrit, Gastroskopi, Patoloji

Abstract

Objectives: This study was planned for evaluating the reliability of endoscopic examination findings in patients with dyspepsia. It can also be considered as a pilot study for broader, population studies.

Materials and Methods: All files of the patients who underwent upper gastrointestinal endoscopy because of dyspeptic symptoms were included in the study. All files were analysed to acquire data including, demographics, history of the patients, comorbidities, and findings of all medical tests, especially endoscopic findings. Endoscopic and histopathological diagnoses were evaluated with descriptive and comparative statistics.

Results: A total of 90 patient files were included. Mean age of the patients was 50.21 ± 16.26 . Group 1 included all patients who were diagnosed endoscopically as "Antral gastritis", whereas group 2 consisted of the patients with no findings of any gastritis. Group 1 was formed of 72 patients whereas group 2 had 18 patients. Total number of patients with histopathologically diagnosed chronic gastritis was 83 (92.2%). Correlation between endoscopic and histopathological examination of the stomach was found significant ($\kappa=0.392$; $p<0.001$). Endoscopic diagnosis of antral gastritis was also related with *Helicobacter pylori* infection in patients ($p=0.003$).

Conclusion: We found that in our sample, the gastritis detection rate with endoscopic and histopathological examination was 80% and 92%, respectively. It seems that the reasons behind the very low rates of functional dyspepsia should be investigated. Endoscopic mucosal findings are significantly related to histopathological diagnosis of chronic gastritis. However, it is also noted that these relations tends to fade when we exclude cases with mild inflammation.

Key Words: Gastritis, Gastroscopy, Pathology

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Selami Ilgaz Kayılıoğlu,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye
Tel.: +90 533 203 6595 E-posta: kayilioglu@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2933-8983

Geliş Tarihi/Received: 08.10.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 25.11.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Üst gastrointestinal sistem endoskopileri özefagus, mide ve duodenumun mukozal patolojilerinin doğrudan görüntülenmesinin yanı sıra tanı ve tedavide büyük avantajlar sağlamaktadır. 1900'lerin başından beri yıllar içinde ilerleyen teknolojiyle gastroskopi mide mukozal patolojilerinin görüntülenmesinde öncelikli tercih haline gelmiştir (1). Bu patolojilerin en önemlisi hiç kuşkusuz mide maligniteleridir. Mide kanseri, özgül olmaktan çok uzak dispeptik yakınmalarla veya asemptomatik olarak ortaya çıkabilmektedir. Riskli gruplara yapılan gastroskopiler günümüzde mide kanserinin erken tanısında tek kullanılabilir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

Gastroskopin en önemli elektif kullanım alanı olan mide kanserinin erken tespiti için dünyanın farklı bölgelerinde farklı yaklaşımlar benimsenmektedir. Güney Kore'de tüm nüfus iki yılda bir rutin gastroskopi programına alınırken Amerika Birleşik Devletleri'nde gastroskopin yalnızca alarm özellikleri olanlara veya 60 yaş üzeri dispeptik şikayeti olanlara yapılması önerilmektedir (2,3). Ülkemizde ise 40-50 yaş üzerinde dispeptik semptomu olanlara veya alarm özellikleri olanlara gastroskopi yapılması rutini halen hakim gibi görünmektedir.

Diğer yandan dispeptik yakınmaların gerek gastrit gerekse mide kanseri için hassaslık ve özgülük değerlerinin tatmin edici olmaktan çok uzak olduğunu belirtmek gerekir. Dispepsi sıklıkla geçirme, şişkinlik, retrosternal yanma, bulantı veya kusmanın eşlik ettiği epigastrik rahatsızlık olarak tanımlandığında nüfusun yaklaşık dördte birinde karşımıza çıkmaktadır (4). Durumu tanısala başarı açısından daha da zor hale getiren bir diğer etken de tüm dispepsilerin yaklaşık yüzde altmışında hiçbir endoskopik mukozal patolojinin eşlik etmediğinin bildirilmiş olmasıdır. Günümüzde bu hastalar "işlevsel" dispepsi başlığı altında kabul edilmektedir.

Günlük endoskopi pratiğimize bakıldığında ise durum farklı görünmektedir. Ülkemizde gastrit ve peptik ülser ön tanısıyla genç hastalara yapılan gastroskopilerin sayıca fazlalığı, endoskopi endikasyon kurallarının iyi takip edilmediğini düşündürse de yapılan gastroskopiler sonucunda endoskopik olarak literatüre göre oldukça fazla gastrit tanısı konduğu da dikkatimizi çekmektedir. Bu durum hekimlerin gastroskopi için hasta seçimlerinde klasik rehberlerden farklı bir hasta seçim algoritması takip ediyor olmasından veya endoskopistlerin olması gerekenden fazla gastrit tanısı raporluyor olmalarından kaynaklanıyor olabilir. Diğer yandan ülkemizin hasta profili dispepsi, mide kanseri ve gastrit açılarından uzak doğu ve batı toplumlarına göre farklılık gösteriyor olabilir.

Bu nedenle ülkemizde dispepsi şikayeti nedeniyle gastroskopi yapılan hastaların gastroskopi sonuçlarının değerlendirilmesi, işlevsel dispepsinin sıklığının ortaya konması ve endoskopik

gastrit tanısının geçerliliğinin değerlendirilmesi için çalışmalar yapılması gereklidir. Bu çalışma geniş çaplı bir popülasyon çalışması öncesi mevcut durumun daha iyi ortaya konması ve gastroskopi yapılmış hastalarda endoskopik olarak gastrit tanısının geçerliliğinin değerlendirilmesi için planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hastanemiz cerrahi endoskopi ünitesine farklı polikliniklerden dispeptik yakınmalar nedeniyle yönlendirilmiş ve endoskopi randevuları 2019 yılı Ağustos ayı içinde planlanmış ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi uygulanmış tüm hastaların dosyaları çalışmaya dahil edildi. "Dispepsi", "Gastrit", "Peptik ülser" dışında ön tanı ve klinik bilgilerle gastroskopi istemi yapılmış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hasta dosyaları hastaların demografik bilgileri, bilinen hastalıkları, başta gastroskopi olmak üzere mideye yönelik yapılan tetkikleri ortaya konmak üzere analiz edildi. Elde edilen veriler üzerinden endoskopik ve patolojik olarak hastalara konan tanılar değerlendirilerek tanımlayıcı istatistik çalışmaları yapıldı.

Çalışma için Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (onay no: 190198). Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Grupların karşılaştırmasında parametrik dağılımda t-testi, nonparametrik dağılımda ki-kare testi kullanıldı. Korelasyonun değerlendirilmesinde Pearson testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya toplam 90 hastanın dosyası dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $50,21 \pm 16,26$ olarak tespit edildi. Hastaların 35'i erkek (%38,9), 55'i kadını (%61,1). Hastaların endoskopik incelemeleri sonucu endoskopistler tarafından konulan tanılar üç grupta incelendi. 1. grup endoskopik olarak "Antral gastrit" tanısı alan hastalar, 2. grup endoskopik olarak antrumda gastrit bulgusuna rastlanmayan hastalardan oluşturuldu. Gruplarda yer alan hasta sayıları sırasıyla 72 ve 18 olarak izlendi. 1. grupta yer alan hastalardan 12'sinde ek olarak alt özefagus sfinkteri yetmezliği, yedisinde duodenit, birinde ise korpusta gastrit tanıları mevcuttu. İkinci grupta yer alan hastaların 13'ünde midede hiçbir organik patoloji gözlenmezken beş hastada alt özefagus sfinkteri yetmezliği tespit edilmiştir. Tüm hastalar içinde endoskopik olarak hiçbir patoloji gözlenmeyen hastalar %14,4'lük kesimi oluşturuyordu. Patolojik olarak farklı derecelerde kronik gastrit izlenen hastaların toplam sayısı 83'tü (%92,2). Endoskopik tanının patolojik tanıyla korelasyonu incelendiğinde iki test arasında anlamlı tutarlılık olduğu görüldü (Cohen'in kappa değeri=0,392; $p < 0,001$). Patolojik tanı altın standart test olarak kabul edildiğinde endoskopik incelemenin

hassasiyet, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla; %84,3, %85,7, %98,6, %31,6 olarak izlenmiştir. Yalnızca hafif enflamasyon izlenmiş, polimorf nükleer hücre aktivitesi, intestinal metaplazi veya atrofi izlenmeyen hastalar patolojik tanı olarak normal olarak değerlendirildiğinde ise mide dokusunda patoloji olduğu varsayılan hastaların sayısı 55 (%61,1) olarak bulunurken, hassasiyet, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler de sırasıyla; %81,4, %24,1, %68,6 ve %38,9 olarak izlendi. Endoskopik olarak konan tanının patolojik tanıyla uyuşmadığı hastalar ile tanının uyuştugu hastaların oluşturduğu gruplar karşılaştırıldığında tanısız uyuşmazlığın kadın hastalarda daha fazla olduğu gözlemlendi ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Bu gruplar arasında yaş farkı gözlenmedi. *H. pylori* enfeksiyonu ile endoskopik olarak antral gastrit tanısı konması arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p=0,003$). Endoskopik olarak normal olarak raporlanan bir hastada hafif dereceli displazi saptandığı görüldü. Bu grupta hiçbir hastada intestinal metaplazi veya atrofi izlenmezken, iki hastada şiddetli aktif enflamasyon olduğu görüldü (%11,11).

Tartışma

Dispeptik yakınmalar üst gastrointestinal sistemin hem benign hem de malign organik bozukluklarında sıklıkla hastaların tek semptomu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bunun yanında dispeptik yakınmalara sahip hastaların yarısı kadarında hiçbir organik bozukluk bulunmadığı ve bu grubun işlevsel dispepsiler adı altına incelendiği bilinmektedir. Dispeptik yakınmaların gerek benign gerekse malign hastalıklar için düşük hassasiyet ve özgüllük değerlerine sahip olmaları dispepsiye yaklaşım algoritmalarının zamana ve coğrafyaya bağlı büyük değişiklikler göstermesine ve hekimlerin dispepsiyle ilgili kendi kişisel yaklaşımlarını geliştirmelerine sebep olabilmektedir. Bu yaklaşımlar içinde gastroskopi, hekimlerin mukozal patolojiyi doğrudan görüntüleyebilmelerine imkan tanıdığından hekimler tarafından güvenli liman olarak görülmektedir. Bu durumun endoskopist başına düşen yapılan işlem sayısını artırıyor ve dolayısıyla işlem başına düşen zamanı azaltıyor olabilir. Bu gibi nedenlerle her konuda olduğu gibi dispepsiye yaklaşımda da genel geçer bir yaklaşımın topyekün benimsenmesi ve bu yaklaşımın doğru uygulanıp uygulanmadığının denetlenmesi önemlidir. Dünyada uzak doğu ve batı ülkelerinde gastroskopinin kullanımında derin farklılıklar gözlenirse de her ülke kendine uygun yaklaşımı belirleyip bu yaklaşımı hekimlerine benimsetmektedir. Ülkemizde bu konuda henüz bir fikir birliği oluşmamıştır.

Yukarıda anlatılan belirsizliğin yol açmış olabileceği durumların incelenmesi için geniş çaplı çalışmaların yürütülmesi ihtiyacından hareketle, bir ön çalışma olarak tasarlanan bu çalışmamızda endoskopi aracılığıyla endoskopist ve patolog tarafından konan tanılarının değerlendirilmesi ve bunun dünya literatüründeki rakamlarla karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Çalışmamızda dispepsi nedeniyle endoskopi yapılan hastaların %80'inde kronik gastrit tanısının endoskopik olarak, %92'sinde ise patolojik olarak tespit edildiğini ortaya koyduk. Erzurum yöresinde yapılan benzer bir çalışmada tüm endoskopiler içinde patolojik antral gastrit saptanma oranı %71,5 olarak bulunmuştur (5). Güncel bilgilere göre dispeptik yakınmaları olan hastaların yarısından fazlasını endoskopik incelemelerde hiçbir organik patolojinin saptanmadığı işlevsel dispepsi hastaları oluşturmaktadır (6,7). Hastaların büyük kısmında organik patoloji tespit edilmiş olması dikkat çekicidir. Benzer bir durum Yıldız ve Koca (8)'nin çalışmasında da izlenmiş, gastroskopi yapılan 1512 hastadan yalnızca 73'ünde (%4,83) organik patoloji saptanmamıştır. Bu durumun hasta seçiminden kaynaklanmış olması mümkündür. Hastanemiz hekimlerinin hafif dispeptik yakınmalarda gastroskopiye başvurmayıp yalnızca dirençli dispepsilerde gastroskopi istiyor olmaları bu oranın yüksekliğini açıklayabilir. Ancak durumun böyle olup olmadığını ortaya koyacak çalışmalara gereksinim vardır. Diğer yandan endoskopistlerin ve patoloğların kendilerine "peptik ülser" veya "gastrit" ön tanısıyla refere edilmiş hastaları değerlendirirken etki altında kalarak değerlendirme yapıyor olmaları teorik olarak mümkündür. Bu etkinin tamamen ortadan kaldırılması pratikte mümkün görünmemektedir. Yine de kurum içi ve/veya ulusal çapta yapılacak çalışmalarla işlevsel dispepsi farkındalığı incelenebilir ve dispepsiye yaklaşım algoritmalarının uygulanabilirliği artırılabilir.

Sonuç

Mide biyopsileriyle edinilen örnekler 30 yıla yakın süredir tüm dünyada Sydney Sistemi'ne göre değerlendirilmektedir. Bu sisteme göre örnek dokuda kronik enflamasyon, nötrofil aktivitesi, intestinal metaplazi, atrofi ve *H. pylori* kolonizasyonu değerlendirilmekte ve her bir başlık hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırılmaktadır (9). Bu sınıflandırmaya göre yalnızca hafif kronik enflamasyon bulguları tespit edilen; nötrofil aktivitesi, metaplazi, atrofi veya *H. pylori* kolonizasyonu izlenmeyen örneklerin doğal mide mukozası olarak kabul edildiği bir senaryoya göre verilerimizi incelediğimizde, dispeptik yakınmalarla başvuran çalışma grubumuzda organik patoloji saptanma sıklığının %61'e düştüğünü gözlemledik. Bu varsayımın sonuçlarının da endoskopistlerde patolojik tanı tespit etme eğilimi olasılığını güçlendirdiği inancındayız. Bu durumun da daha geniş çaplı araştırmalarla irdelenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda tespit edilen bir nokta da, endoskopik olarak gastrit tanısı konan hastalarda *H. pylori* kolonizasyonunun anlamlı şekilde yüksek olduğunun tespit edilmesidir. Literatürde *H. pylori* enfeksiyonunun gastroskopik görünümü ile ilgili çalışmalarda *H. pylori* enfeksiyonu olan hastalarda area gastricae'ların belirginleşmesi, nodüler görünüm ve homojen kızarıklık alanları bulgularının gözlemlendiği raporlanmıştır.

Sonuçlarımız bu bakımdan literatürle uyumludur. Diğer yandan mukozanın normal görünümde izlendiği hastalarda *H. pylori* enfeksiyonunun, intestinal metaplazi ve atrofi anlamlı Şekilde düşük gözlenmiştir. Cho ve ark. (10) alıŐmasında da endoskopik bulguların *H. pylori* enfeksiyonunu tespit etmekteki hassasiyeti ve özgüllüğü sırasıyla %93,3 ve %89,1 olarak bulunmuştur.

Uzun takip süresi ve büyük hasta sayılarıyla yapılacak çalışmaların n çalışması niteliğinde planlanan bu çalışmamızın sonuçları oldukça dikkat çekici ve yeni çalışmaların planlanma aŐamasında oldukça yardımcı olmuştur. Çalışmamıza alınan hastaların birden fazla endoskopist ve patoloğ tarafından değerlendirilmiş olması çalışmanın zayıf yönlerindedir. Planlanacak çalışmaların prospektif ve kr değerlendirmelerle yapılımlarının önemi ortaya çıkmaktadır. Hasta seçimi de çalışmanın gücünü sınırlayan bir etken olmuştur. İleri çalışmalara alınacak hastaların daha homojen bir gruptan alınmaları çalışmanın daha sağlıklı sonuçlar vermesine yardımcı olacaktır.

Sonuç: Gastroskopi bulgularının patolojik gastrit tanısıyla anlamlı Şekilde ilişkili olduğu görülmüştür. Ancak bu ilişkinin hafif Şiddetli aktif olmayan gastritlerde dahi belirgin olması düŐündürücüdür. Diğer yandan işlevsel dispepsi oranının literatüre göre düşük olmasının da nedenleri araŐtırılmalıdır.

Teşekkür: Bu çalışmanın yapılmasını mümkün kılan tüm endoskopist ve patoloğ arkadaşlarımıza teşekkür ederiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (onay no: 190198).

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışındaki kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: .D., S.I.K., Dizayn: .D., S.I.K., Veri Toplama veya işleme: .D., S.I.K., Analiz veya Yorumlama: .D., S.I.K., Literatür Arama: .D., S.I.K., Yazan: .D., S.I.K.

ıkar atıŐması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar atıŐması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiÇbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Sivak MV. Gastrointestinal endoscopy: past and future. Gut. 2006;55:1061-1064.
2. Choi IJ. Endoscopic gastric cancer screening and surveillance in high-risk groups. Clin Endosc. 2014;47:497-503.
3. Bazaldua OV, Schneider FD. Evaluation and management of dyspepsia. Am Fam Physician. 1999;60:1773-1784.
4. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. Dig Dis Sci. 1993;38:1569-1580.
5. Uyanıkoğlu A, CoŐkun M, Binici DN, ve ark. Erzurum yresi gastroskopi ve patoloji sonuçlarının değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol. 2011;18:70-74.
6. Talley NJ, Silverstein MD, Agraus L, et al. AGA technical review: evaluation of dyspepsia. American Gastroenterological Assocation. Gastroenterology. 1998;114:582-595.
7. Fisher RS, Parkman HP. Management of nonulcer dyspepsia. N Engl J Med. 1998;339:1376-1381.
8. Yıldız İ, Koca YS. Genel cerrah tarafından yapılan st gasrointestinal sistem endoskopi uygulamalarının retrospektif analizi: Tek hekim deneyimi. SD Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2016;7:15-17.
9. Misiewicz JJ. The Sydney System: a new classification of gastritis. Introduction. J Gastroenterol Hepatol. 1991;6:207-208.
10. Cho JH, Chang YW, Jang JY, et al. Close observation of gastric mucosal pattern by standard endoscopy can predict Helicobacter pylori infection status. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28:279-284.

Frontal Osteoma ile Frontal Sinüs Büyüklüğü Arasındaki İlişki ve Bunun Cerrahi Yöntem Seçimine Etkisi

The Relationship Between Frontal Osteoma and Frontal Sinus Size and Its Effect on the Choice of Surgical Method

© Nuray Ensari¹, © Mustafa Yalçın², © Nevreste Didem Sonbay Yılmaz¹, © Muhammet Yıldız¹, © Özer Erdem Gür¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Antalya, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Öz

Amaç: Sinüslerin boyutları ve işlevleri birçok faktör tarafından etkilenmektedir. Bu amaçla frontal osteoma sıklığı, boyutları, lokalizasyonu, osteoma varlığının frontal sinüs büyüklüğü ile ilişkisini ve cerrahi müdahale oranını araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Etik kurul onayı alındıktan sonra, 2014-2019 yılları arasında çekilen 27616 paranazal sinüs BT sonucunda frontal osteom saptanan 146 hastanın arşiv görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Koronal ve horizontal planda ölçümler yapılarak frontal sinüs en medial ve en lateral noktaları arasındaki uzaklık; en sefalik ve en kaudal noktaları arasındaki uzaklık ve orbital üst sınırına çizilen horizontal çizgi referans alınarak en kaudale uzaklık ölçüldü. Hastaların muayene kayıtlarından geliş şikayetleri ve cerrahi müdahale oranı tespit edildi. Osteom boyutu ve frontal sinüs büyüklüğü ile cerrahiye gidiş arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunun sağ ve sol frontal sinüs boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Osteomlu grubun %86,3'ü evre 1 olarak bulundu. Tüm osteomlu grupta sadece %8,2'sine cerrahi müdahale uygulanmıştı. Erkek hastaların ölçülen osteom en, boy ve yükseklik değerleri kadın hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Hastaların osteom tarafına göre cinsiyet yüzdeleri, osteom boyutları ve sağ ve sol frontal sinüs boyutları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Hastaların osteomlu sinüs enleri ile osteomsuz sinüs enleri arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede pozitif bir korelasyon gözlenirken ($r=0,532$, $p<0,001$), osteomlu sinüs enleri ile osteomsuz sinüs boy ($r=0,400$, $p<0,001$) ve yükseklikleri ($r=0,398$, $p<0,001$) arasında pozitif ve zayıf bir korelasyon olduğu görüldü.

Sonuç: Osteom olması tutulum olan tarafta ve karşı tarafta sinüs boyutlarını negatif olarak etkilememektedir. Osteom büyümediği müddetçe uzun süre asemptomatik seyir gösterebilir. Cerrahi yaklaşım seçiminde osteomun yerleşim yeri ve büyüklüğüne göre karar verilir.

Anahtar Kelimeler: Frontal Osteom, Sinüs, Cerrahi

Abstract

Objectives: The size and function of the sinuses are influenced by many factors. For this purpose, we planned to investigate the relationship between frontal osteoma dimensions, localization, and presence of osteoma and frontal sinus size and the rate of surgical intervention.

Materials and Methods: After approval of the ethics committee, the archive images of 146 patients with frontal osteoma detected by 27616 paranasal sinus CTs taken between 2014-2019 were retrospectively reviewed. The distance between the most medial and lateral points of the frontal sinus was measured by coronal and horizontal measurements; the distance between the most cephalic and caudal points and the horizontal line drawn to the upper boundary of the orbital distance was measured with reference to the most caudal distance. We investigated whether there was a significant relationship between osteoma size and frontal sinus size and going to surgery.

Results: There was no significant difference between the right and left frontal sinus dimensions of the patient and control groups. 86.3% of the osteoma group was found to be stage 1. In the whole osteoma group only 8.2% had undergone surgical intervention. The measured osteoma width,

Çalışmamız 13-17 Kasım 2019 tarihinde 41. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresinde sözel sunum olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Nuray Ensari,

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Antalya, Türkiye

Tel.: +90 242 249 4400 E-posta: nurayakmese@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3373-9173

Geliş Tarihi/Received: 19.11.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 02.12.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



height and height values of male patients were higher than female patients. There was no difference between the percentages of osteoma, osteoma size and right and left frontal sinus sizes according to osteoma side of the patients. While a positive correlation was observed between the sinus widths of the patients with osteoma and sinus widths without osteoma, sinus widths with osteoma and sinus length without osteoma ($r=0.400$, $p<0.001$) and heights.

Conclusion: The presence of an osteoma does not negatively affect sinus dimensions on the involved side and the opposite side. As long as the osteoma is not enlarged, it may be asymptomatic for a long time. The choice of surgical approach depends on the location and size of the osteoma.

Key Words: Frontal Osteoma, Sinus, Surgical

Giriş

Frontal sinüs osteomaları yavaş büyüyen benign kemik tümörleridir ve boyutu büyümedikçe ya da frontal sinüs drenaj sistemini bozmadıkça sıklıkla asemptomatik seyrederek. Osteomların büyüme oranları ortalama olarak 0,44-6,00 mm/yıl civarındadır (1). Ancak osteomanın büyüklüğüne ve yerine bağlı olarak kronik sinüzit, mukosel, kronik baş ağrısı, propitozis ya da diplopi şikayetlerine neden olabilir. En sık semptomu frontal baş ağrısı ve yüz ağrısıdır (2).

Osteomaların orjinine ait teoriler tartışmalıdır. Travmatik, enflamatuvar, muskuler teori, embriyolojik, polip kalsifikasyonu, metaplazi, herediter, kalsiyum metabolizma değişikliği gibi etkenlerin etiyojide etkili olduğu düşünülmektedir (3,4). Ancak fasiyal travmanın direk sebep olduğuna dair bir ilişki saptanmamıştır. Kronik sinüzitteki, kronik enflamasyonun osteoblastik aktiviteyi uyardığı ve osteom oluşumuna neden olduğu ileri sürülse de osteom olgularının ancak 1/3'ünde kronik sinüzit bulguları saptanmıştır. Embriyolojik açıdan incelendiğinde birçok osteomun intrauterin dönemde membranöz ve kartilajenöz yapıların bulunduğu frontoetmoid sütür hattından kaynaklandığı ortaya atılsa da bu görüş de çok geçerli olmamıştır (5).

Sıklıkla 3. ve 4. dekadlarda saptanır ve erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre daha fazladır ($K/E=1,5-3,1$) (6). Genellikle asemptomatik seyrettiği için gerçek insidansı belli değildir, bazı yazarlara göre %0,002 ile %0,98 arasında değişmektedir. Antik Mısır'dan bu yana osteom olguları ile karşılaşılmaktadır. Rutin radyografik görüntülemelerde %0,43-1, paranazal sinüs bilgisayarlı tomografide (BT) %3 oranında saptanabilir. Frontal sinüs osteomaları tüm paranazal sinüs osteomaları içinde %37-80 sıklıkta görülür (7). Multipl osteomlar, yumuşak doku tümörleri (epidermoid kist, dermoid tümörler) ve intestinal polipozisin de eşlik ettiği, otozomal dominant geçişli Gardner sendromu ile birlikte görülebilir (8).

Paranasal sinüsler kraniyumda önemli bir alan kaplayan ve hala fonksiyonları tam olarak bilinmeyen anatomik yapılardır. Sinüslerin boyutları ve işlevleri birçok faktör tarafından etkilenmektedir. Çalışmalarda solunum fonksiyonu, termoregülasyon, travmaya karşı koruma ve kafatası ağırlığını azaltma gibi birçok fonksiyon tanımlanmıştır. Frontal sinüs, fetal hayatın 4. ayında frontal resesten bir cep gibi gelişmeye

başlar ve 2 yaşına kadar kör bir kese şeklindedir. Frontal kemiğin pnömatizasyonu, yaşamın ikinci yılından sonra başlar ve frontal sinüslerin son boyut ve şekillerine ulaştığı 20 yaş civarında sona erer. Büyüklüğü, şekli ve komşu boşluklarla olan ilişkileri son derece değişkendir, bu nedenle frontal sinüs (sfenoid ile birlikte) insan vücudundaki en değişken boşluklardan biridir. Çevresel faktörler boyut ve şekillerini belirlemede önemli yer tutar (9). Bu çalışmamızda tüm paranazal sinüs osteomaları içinde sıklıkla görülen frontal sinüs osteomaları ile frontal sinüs büyüklüğü arasında bir ilişki olup olmadığını ve osteom tespit edilen hastalarda hangi sıklıkta cerrahi müdahale uygulandığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hastanemiz; Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra (karar no: 2019/076), kulak burun boğaz ya da başka kliniklerde herhangi bir nedenle 2014-2019 yılları arasında çekilen 27616 paranazal sinüs BT sonucunda frontal osteom saptanan 146 hastanın arşiv görüntüleri retrospektif olarak incelenmek üzere çalışmaya dahil edildi. Radyolojik tetkikler Philips Brilliance 64 multidedektör BT tarayıcı kullanılarak 1 ve 2 mm dilim kalınlığında kesitler alınarak yapıldı. Tüm görüntüler aynı radyolog tarafından değerlendirildi. Arşiv taraması yapıldığı için hastalarla iletişim kurulmadı. Koronal ve aksiyal planda ölçümler yapılarak frontal sinüs en medial ve en lateral noktaları arasındaki uzaklık; en sefalik ve en kaudal noktaları arasındaki uzaklık ve orbital üst sınırına çizilen horizontal çizgi referans alınarak en kaudale uzaklık ölçüldü. Frontal osteomlarda da üç boyutlu ölçümler alındı. Frontal sinüs osteom evrelemesi Chiu sınıflandırmasına göre yapıldı. Bu hastaların kaçında cerrahi müdahale yapıldığı kayıtlardan araştırılarak osteom boyutu ve frontal sinüs büyüklüğü ile cerrahiye gidiş arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığının araştırılması planlandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, IBM SPSS Statistics for Windows, Sürüm 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal olmayan ve normal dağılım gösteren sayısal verilerin analizi için Mann-Whitney U testi ve Student's t-testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyonu

araştırmak için Spearman korelasyon katsayısı uygulanmıştır. Veriler uygun şekilde n (%), ortalama \pm standart sapma (SS) veya ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edilir. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda yüzde ağrı, koku almada bozulma, kronik sinüzit gibi herhangi bir nedenle çekilen 27616 paranasal sinüs BT içinde 146 osteom (%0,5) saptandı. Osteomlu grupta erkek hasta yüzdesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p < 0,001$). Hasta ve kontrol grubunun sağ ve sol frontal sinüs boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$). %52,1 oranında osteom sol frontal sinüste tespit edildi. Osteomlu grubun %86,3'ü evre 1 olarak tespit edildi. Tüm osteomlu grupta %88,4'ü asemptomatik hastalardı. Paranasal BT sonucunda osteom saptanan hastaların %11,6'sında klinik şikayet mevcuttu. Semptomatik grupta en fazla şikayet baş ağrısıydı (%6,8) (Tablo 1). Semptomatik hastaların hepsinde kronik sinüzit bulguları saptandı. Hastaların sadece %8,2'sine (12 hasta) cerrahi müdahale uygulanmıştı. Cerrahi müdahale yapılan hastaların üçü evre 4 ve dokuzu evre 4 hastaydı (Şekil 1,2).

Erkek hastalarda ölçülen osteom en, boy ve yükseklik değerleri kadın hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p < 0,05$). Hastaların osteom tarafına göre cinsiyet yüzdeleri, osteom boyutları ve sağ ve sol frontal sinüs boyutları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p > 0,05$). Hastaların osteomlu sinüs enleri ile osteomsuz sinüs enleri arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede pozitif bir korelasyon gözlenirken ($r = 0,532$, $p < 0,001$), osteomlu sinüs enleri ile osteomsuz sinüs boy ($r = 0,400$, $p < 0,001$) ve

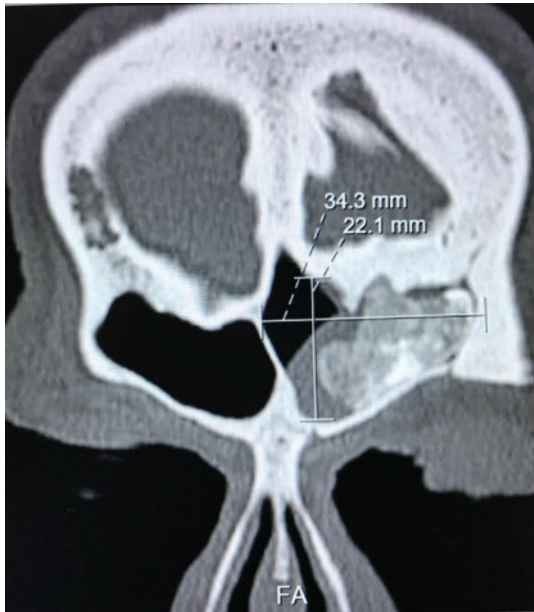
yükseklikleri ($r = 0,398$, $p < 0,001$) arasında pozitif ve zayıf bir korelasyon olduğu görüldü (Tablo 2). Osteom varlığının sinüs boyutlarını anlamlı olarak etkilemediği tespit edildi (Tablo 3).

Tartışma

Osteomlar, kraniofasial iskelettteki en yaygın primer kemik tümörleridir ve matür kemikte oluşur. Paranasal sinüs osteomları iyi huylu, iyi sınırlı, yavaş büyüyen, sıklıkla asemptomatik seyreden ve tesadüfen teşhis edilen, paranasal sinüslerin en sık görülen tümörleridir (2). Yayınlarda tüm osteomların %4-10'unda klinik semptomlar görülmektedir (10). Bu çalışmada da semptomatik olgular %11,6 olarak tespit edilmiştir. Yapılan yayınlarda %71 oranında en sık semptom baş ağrısı olarak belirtilmektedir (11). Bu çalışmada da en sık semptom baş ağrısı olarak bulunmuştur (Tablo 1).

Osteomlar radyografik olarak iyi sınırlı, yüksek yoğunluklu kitleler olarak görülürler (2). Earwaker osteomları BT bulgularına göre beş paterne ayırmıştır: düzgün şekilde sklerotik, hedef benzeri lezyon, kısmen kortikal kabuklu heterojen matriks, iyi tanımlanmış bir kabuk olmadan heterojen matriks, ince tabakalı patern. Bu kalsifikasyona göre en sık düzgün şekilli sklerotik lezyonlar görülmüştür (7). Çalışmamızda da frontal osteomlarda en sık karşılaşılan BT bulgusu düzgün şekilli sklerotik lezyonlar şeklindedir (%45). Manyetik rezonans görüntüleme ayırıcı tanıda, ilişkili bir mukoselin tanısında ve intrakraniyal veya intraorbital tutulum durumunda yardımcı olabilir (10).

Osteomalar histolojik olarak üç farklı tipe ayrılır: kompakt osteoma, süngerimsi osteoma ve bunların her ikisinin özelliklerine de sahip olan karışık tip osteoma. Bu tipler arasında klinik semptomlar ve nüks eğilimi açısından fark yoktur (12).



Şekil 1: Evre 3 frontal osteom



Şekil 2: Evre 1 frontal osteom

Tablo 1: Osteom tarafı, boyutları, evreleri ve şikayetleri

n=146

Osteom tarafı, n (%)	
Sol frontal	76 (52,1)
Sağ frontal	70 (47,9)
Osteom en (mm), ort. ± SS	9,41±6,23 (2,1-35)
Osteom boy (mm), ort. ± SS	7,92±8,99 (2-101)
Osteom yükseklik (mm), ort. ± SS	9,27±6,91 (2-43,6)
Evre, n (%)	
1	126 (86,3)
2	7 (4,8)
3	10 (6,8)
4	3 (2,1)
Operasyon, n (%)	
Hayır	134 (91,8)
Evet	12 (8,2)
Semptomlar, n (%)	
Asemptomatik	129 (88,4)
Semptomatik	17 (11,6)
Gözde şişlik	3 (2,1)
Baş ağrısı	10 (6,8)
Burun akıntısı	4 (2,7)
Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, n: Sayı	

Tablo 2: Osteomlu sinüs boyutları ile osteomsuz sinüs boyutları arasındaki korelasyon

	Osteomlu sinüs en (mm)		Osteomlu sinüs boy (mm)		Osteomlu sinüs yükseklik (mm)	
	r	p	r	p	r	p
Osteomsuz sinüs en (mm)	0,532	<0,001	0,421	<0,001	0,401	<0,001
Osteomsuz sinüs boy (mm)	0,400	<0,001	0,715	<0,001	0,283	0,001
Osteomsuz sinüs yükseklik (mm)	0,398	<0,001	0,306	<0,001	0,596	<0,001

Pearson korelasyon testi ve Spearman korelasyon testi kullanılmıştır.

Tablo 3: Osteom varlığına göre sinüs boyutlarının karşılaştırılması

	Osteomsuz (n=146)	Osteomlu (n=146)	p
Sinüs en (mm)	28,8±9,4	28,6±8,6	0,861
Sinüs boy (mm)	11,1 (5-51,1)	11,4 (4,6-43)	0,799
Sinüs yükseklik (mm)	24,9±8,4	25,9±8,3	0,331

n: Sayı, SS: Standart sapma, Veriler ort. ± SS ve medyan (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur. Student's t-testi ve Mann-Whitney U testi

Chiu ve ark. (13), frontal sinüs boyutları ile ilişkili osteom boyutu, bağlanma noktası ve lamina paprisea boyunca uzanan sanal bir sagittal düzlemler lezyon lokalizasyonunun ilişkisine göre bir sınıflandırma sistemi oluşturmuştur (Şekil 3) (13).

Cerrahi endikasyonları: tümörde hızlı büyüme, semptomatik hasta, tümör ostrüksiyonuna bağlı kronik sinüzit, kemik erozyonu, fasiyal deformite olması, frontal sinüsün %50'sinden fazla yer kaplayan osteom, osteoma bağlı frontal reseste kısmi ya da tam blokaj olması, komplikasyon varlığı olarak belirtilmektedir (8,14). Cerrahi yöntem lezyonun büyüklüğüne, lokalizasyonuna ve cerrahın tecrübesine bağlıdır. Paranasal sinüs osteomlarının cerrahi tedavisinde, endoskopik ve eksternal yaklaşımlar mevcuttur. Bu yaklaşımların seçiminde osteomun tutunduğu taban, frontal resesle olan ilişkisi ve lamina paprisea boyunca çizilen sanal sagittal düzlemler ilişkisi değerlendirilir (15). Eksternal yaklaşım, osteomun bulunduğu yere göre; osteoplastik flep, frontoetmoidektomi (Lynch prosedürü) veya Caldwell-Luc prosedürü şeklinde uygulanabilir. Posterior sinüs duvarından kaynaklanan, geniş tabanlı, büyük osteomlarda osteoplastik flep tekniği ile yaklaşım ön planda düşünülmelidir (8,16,17). Biz de opere ettiğimiz olgularda osteoplastik flep yöntemini kullanarak kaş üstü insizyon veya koronal insizyon ile frontal sinüse ulaştık. (Şekil 4,5,6) Orbita ve kafatabanı ile ilişkili osteomlarda görüntüleme eşliğinde navigasyon sisteminin kullanımıyla endoskopik sinüs cerrahisi yapılabilir (10). Frontal reseste uzanan geniş osteomlarda kombine yaklaşım da uygulanabilir. Çevre yapılarla olan sıkı ilişkileri nedeniyle osteomun enblok çıkarılması güç olabilir. Böyle olgularda osteomun merkezi kısmından turlamaya başlanır ve çevresinde ince bir kemik lamel bırakacak şekilde ortası boşaltılır. Kalan dokuların osteom merkezinde oluşan boşluğa doğru kırılarak çıkarılması önemli yapılara zarar vermeden güvenli bir şekilde çıkarılmasını sağlar.

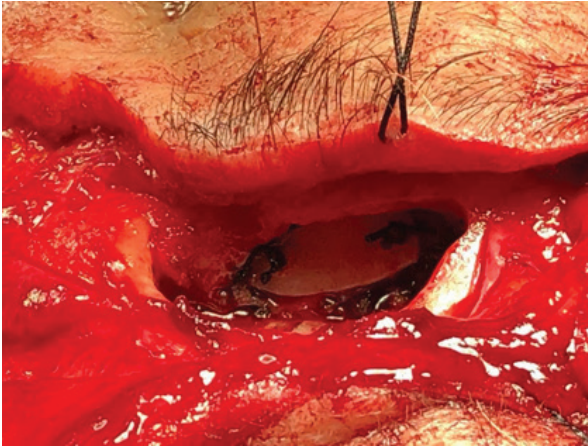
Grade 1	Frontal sinüs postero-inferior yerleşimli Tümör lamina papriseaya doğru çizilen sanal planın medialinde Frontal resesin antero-posteriorunun %75'inden az yer kaplayan kitle
Grade 2	Frontal sinüs postero-inferior yerleşimli Tümör lamina papriseaya doğru çizilen sanal planın medialinde Frontal resesin antero-posteriorunun %75'inden fazla yer kaplayan kitle
Grade 3	Frontal sinüs anterior veya süperior yerleşimli Tümör lamina papriseaya doğru çizilen sanal planın lateralinde
Grade 4	Frontal sinüsü dolduran tümör

Şekil 3: Chiu ve ark. (13) frontal sinüs osteomu evrelemesi

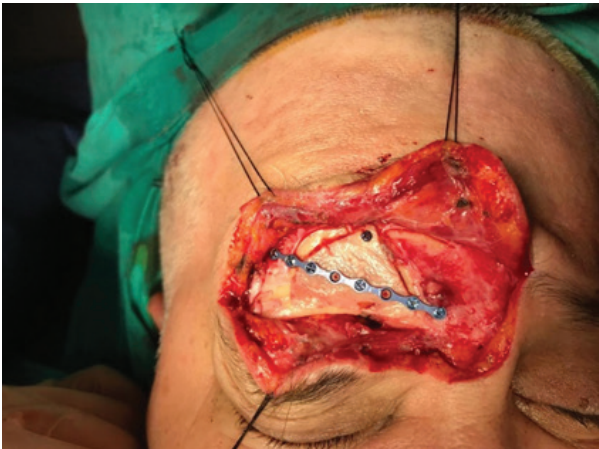


Şekil 4: Orbitaya bası yapan evre 4 osteomun paranasal sinüs BT görüntülemesi

BT: Bilgisayarlı tomografi



Şekil 5: Eksternal yaklaşımla osteomun çıkarılması



Şekil 6: Orbita tavanı rekonstrüksiyonu

Chiu ve ark. (13) yaptığı, frontal sinüs osteomları sınıflandırılmasına göre evre 1 osteomlarda semptomatik değilse cerrahi müdahale gerekmez. Semptomatik evre 1-2 tümörlerde klinik semptomların şiddetine ve hastanın durumuna göre endoskopik cerrahi uygulanabilir. Evre 2 ve frontal resesi fazla kapatan tümörlerde trefinasyon yöntemi de uygulanabilirken, evre 3-4 tümörlerde ise eksternal yaklaşım tercih edilmelidir (13,18). Bu çalışmada da olguların %8,2'sine cerrahi müdahale uygulanmış ve bunların tümü evre 3-4, frontal sinüs içinde geniş tabanlı yer kaplayan, semptomatik osteomlar olması nedeniyle eksternal yaklaşımla eksizyon tercih edilmiştir.

Tesadüfen saptanan asemptomatik osteomların tedavisi tartışmalıdır. Sadece semptomatik hastalarda cerrahi müdahale düşünülse de hızla büyüyen osteomların da çıkarılması gerektiği savunulmaktadır. Birçok yazar, asemptomatik olsa da frontal sinüs hacminin %50'sinden fazlasını kaplayan osteomlarda, hızlı gelişen osteomlarda (yılda 1 mm'den fazla) ve frontal reseste lokalize osteomlarda eksizyonu önermektedir (19). Paranasal osteomlarda standart cerrahi tedavi eksternal yaklaşım ve eksizyon olmasına rağmen, son yıllarda sinüsün tutulum yeri, osteomun hacmi ve hastanın sağlık durumu dikkate alınarak, belirli olgularda navigasyon eşliğinde endoskopik yaklaşım da klasik tekniklerin yerini almaktadır (3).

Sonuç

Osteom olması tutulum olan tarafta ve karşı tarafta sinüs boyutlarını negatif olarak etkilememektedir. Osteom büyüyerek frontal sinüs drenajını bozmadığı müddetçe uzun süre asemptomatik seyir gösterebilir. Cerrahi yaklaşım seçiminde osteomun yerleşim yeri ve büyüklüğü ve cerrahın tecrübesine göre karar verilir. Her ne kadar endoskopik tedavi frontal osteomalar için en yaygın yaklaşım olsa da koronal osteoplastik flep yaklaşımı büyük ve frontal resesi tutan osteomalar için hala değerli bir seçenek oluşturur.

Etik

Etik Kurul Onayı: Hastanemiz; Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14.03.2019 tarihli 9/12 karar no ile onay alınmıştır (karar no: 2019/076).

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif arşiv taraması olduğu için hasta onayına gerek yoktur.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.E., M.Y., Konsept: N.E., Ö.E.G., Dizayn: Ö.E.G., M.Y., Veri Toplama veya İşleme: N.E., M.Y., Analiz veya Yorumlama: N.E., M.Y., Literatür Arama: N.E., N.D.S.Y., Yazan: N.E., N.D.S.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır

Kaynaklar

- Koivunen P, Lopponen H, Fors AP, et al. The growth rate of osteomas of the paranasal sinuses. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1997;22:111-114.
- Erdogan N, Demir U, Songu M, et al. A prospective study of paranasal sinus osteomas in 1,889 cases: changing patterns of localization. *Laryngoscope.* 2009;119:2355-2359.
- Larrea-Oyarbide N, Valmaseda-Castellón E, Berini-Aytés L, et al. Osteomas of the craniofacial region. Review of 106 cases. *J Oral Pathol Med.* 2008;37:38-42.
- Furlaneto EC, Rocha JR, Heitz C. Osteoma of the zygomatic arch – report of a case. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33:310-311.
- Acar A, Ünsal E E, Dursun G. Paranasal Sinüs Osteomları. *K.B.B. ve BBC Dergisi.* 2001;9:110-113.
- Rokade A, Sama A. Update on management of frontal sinus osteomas. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;20:40-44.
- Earwaker J. Paranasal sinus osteomas: a review of 46 cases. *Skeletal Radiol.* 1993;22:417-423.
- Cristofaro MG, Giudice A, Amantea M, et al. Gardner's syndrome: a clinical and genetic study of a family. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;3:115.
- Saida OT, Rossouw E, Fishman LS, et al. Relationship between anterior occlusion and frontal sinus size. *Angle Orthod.* 2017;87:752-758.
- Lee DH, Jung SH, Yoon TM, et al. Characteristics of paranasal sinus osteoma and treatment outcomes. *Acta Oto-Laryngologica.* 2015;135:602-607.
- Turan Ş, Kaya E, Pınarbaşı MO, Çaklı H. The Analysis of Patients Operated for Frontal Sinus Osteomas. *Turk Arch Otorhinolaryngol.* 2015;53:144-149.
- McHugh J, Mukeherji S, Lucas D. Sino-orbital osteoma: a clinicopathologic study of 45 surgically treated cases with emphasis on tumours with osteoblastoma-like features. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1587-1593.
- Chiu AG, Schipor I, Cohen NA, et al. Surgical decisions in the management of frontal sinus osteomas. *Am J Rhinol.* 2005;19:191-197.
- Keskin İG, İla K, İseri M, Öztürk M. Paranasal sinüs osteomas Türkiye Klinikleri *J Med Sci.* 2013;33:1250-1258.
- Hazarika P, Zachariah P K J, Victor J, et al. Frontal sinus osteoma: a difficult surgical decision in the era of endoscopic sinus surgery. *Am J Otolaryngol.* 2011;32:611-614.
- Strek P, Zagólski O, Składzień J, et al. Osteomas of the paranasal sinuses: surgical treatment options. *Med Sci Monit.* 2007;13:244-250.
- Celenk F, Baysal E, Karata ZA, et al. Paranasal sinüs osteomas. *J Craniofac Surg.* 2012;23:433-437.
- Gil-Carcedo LM, Gil-Carcedo ES, Vallejo LA, et al. Frontal osteomas: standardising therapeutic indications. *J Laryngol Otol.* 2011;125:1020-1027.
- Nguyen S, Nadeau S. Giant Frontal Sinus Osteomas: Demographic, Clinical Presentation, and Management of 10 Cases. *Am J Rhinol Allergy.* 2019;33:36-43.

Hirschsprung Hastalığında Transanal Endorektal Pull-through ve Martin-modifiye Duhamel Ameliyatlarının Sonuçlarının Karşılaştırılması

Comparison of the Results of Transanal Endorectal Pull-through and Martin-modified Duhamel Operations in Hirschsprung Disease

Yasemin Dere Günel¹, Mustafa Kemal Aslan², Ayşe Karaman³, İbrahim Karaman³, Derya Erdoğan³, Yusuf Hakan Çavuşoğlu⁴

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

²Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

³Ankara Dr. Sami Ulus Kadın-Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Hirschsprung hastalığı (HH) tanısıyla transanal endorektal pull-through (TEPT) ve Martin-modifiye Duhamel ameliyatları yapılmış olan hastalarımızın sonuçlarının karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2002-2007 yılları arasında HH nedeniyle TEPT (grup 1, n=24), transanal yolla başlanıp laparotomi gerektiren endorektal pull-through (grup 2, n=12) ve Martin modifiye Duhamel (grup 3, n=17) uygulanan 53 hasta değerlendirildi. Bu hasta grupları yaş, cinsiyet, aganglionik segment uzunluğu, intraoperatif detaylar, postoperatif erken dönem komplikasyonlar ve uzun dönem fonksiyonel sonuçlar açısından değerlendirildi ve karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda grup 1 hastaların ortalama ameliyat yaşı, ameliyat süresi, oral beslenmeye başlama zamanı, ilk gaita çıkarma zamanı ve hastanede kalış süresi grup 2 ve grup 3 hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak az veya kısa bulundu ($p<0,001$). Ameliyat sırasında kan transfüzyonu ihtiyacı yüzde olarak grup 1 hastalarda daha az olmasına rağmen aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Serimide postoperatif enterokolit oranı grup 3'te yüzde olarak daha yüksek bulunmasına rağmen aralarındaki bu fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Her üç düzeltici tekniğin uzun dönem fonksiyonel sonuçları (kontinans, fekal soiling, kabızlık) değerlendirilip karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç: TEPT tekniği kolay uygulanabilen güvenli bir tekniktir. Özellikle erken dönemde tanı konmuş, enterokolit öyküsü olmayan, henüz bağırsak dilatasyonu gelişmemiş, rektosigmoid tutulumlu HH'lerde TEPT ilk tercih olabilir.

Anahtar Kelimeler: Transanal Endorektal Pull-through, Hirschsprung Hastalığı, Duhamel Pull-through

Abstract

Objectives: We compared the results of patients who underwent transanal endorectal pull-through (TEPT) and Martin-modified Duhamel operations for Hirschsprung's disease (HD).

Materials and Methods: Between 2002 and 2007, we evaluated 53 patients with HD treated with TEPT (group 1, n=24), endorectal pull-through with a laparotomy requirement after an initiated transanal approach (group 2, n=12) and Martin-modified Duhamel (group 3, n=17). Age, gender,

Çalışma 2007 yılında Çocuk Cerrahisi uzmanlık tezi olarak basılmıştır.

29. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi ve 27. Mısır Çocuk Cerrahisi Kongresi, İstanbul 14-17 Mayıs 2011'de sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Yasemin Dere Günel, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Tel.: +90 505 640 3006 E-posta: drderegunal@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4488-236X

Geliş Tarihi/Received: 25.10.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 31.10.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır. Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



length of aganglionic segment, intraoperative details, postoperative early complications and long term functional outcomes are evaluated and compared among these patient groups.

Results: In this study age at the time of the operation, duration of the operation, time to first oral feeding, time to first stool and hospital stay in the patients the group 1 were significantly less or shorter than those ones in group 2 and group 3 ($p<0.001$). Blood transfusion requirement during operation in group 1 was less than the other groups, but this difference didn't reach statistical significance ($p>0.05$). Postoperative enterocolitis had a higher incidence in group 3, but there was also no significant difference ($p>0.05$). There was no difference in the long-term functional results (continence, fecal soiling, constipation) of all three procedures ($p>0.05$).

Conclusion: TEPT is both a feasible and safe technique. It may be the first choice particularly in patients with early diagnosed rectosigmoid HD patients without enterocolitis or bowel dilatation.

Key Words: Transanal Endorectal Pull-through, Hirschsprung's Disease, Duhamel Pull-through

Giriş

Hirschsprung hastalığı (HH), distal bağırsakta myenterik ve submukozal pleksuslarda gangliyon hücrelerinin bulunmaması ile karakterize, enterik sinir sisteminin gelişimsel bir bozukluğudur (1). Bu durum etkilenen distal bağırsak bölümünde peristaltizm yokluğuna ve fonksiyonel bir bağırsak tıkanıklığına neden olur. Günümüzde HH'nin düzeltici cerrahi tedavisi çok aşamalı açık yöntemlerden daha az invaziv tek aşamalı transanal cerrahi tekniklere doğru kaymıştır (1). HH'nin düzeltilmesi için çeşitli yöntemler mevcut olmasına rağmen hepsinin ortak hedefi aganglionik kolonun çıkarılması veya bypass edilmesi, normal innerve olan proksimal bağırsağın anüse getirilmesi ve anal sfinkter fonksiyonunun korunmasıdır (2). HH'nin düzeltici cerrahisi için kullanılan teknikler arasında, Duhamel retrorektal pull-through tekniği ve transanal endorektal pull-through (TEPT) tekniği en sık kullanılanlardır (1). Duhamel tekniğinin en büyük avantajı, normal kolonun retrorektal alandan çekilmesi ile pelvik rektumun sınırlı diseksiyonu iken, TEPT tekniğinin en büyük avantajı seroza ve kas tabakasını koruyan mukozal-submukozal aganglionik kılıfın rezeksiyonuna sahip perineal yaklaşımdır (3,4). TEPT tekniği, laparotomiden kaçınılarak intraabdominal kontaminasyon riskini, intestinal adezyon oluşumunu ve pelvik yapıların zarar görme riskini ortadan kaldırır (3,5). Ayrıca TEPT tekniğinin daha iyi kozmetik sonuçlar ve daha kısa hastanede kalış süresi gibi avantajları belirtilmiş ve birçok çalışma onun güvenliğini ve etkinliğini raporlamıştır (6,7).

Son yıllarda bazı pediyatrik cerrahi merkezleri neredeyse tüm hastalarda Duhamel prosedürünün uygulanmasından TEPT prosedürünün uygulanmasına geçmiştir (1,8,9). Bazı yazarlar ise hala uzun segment hastalarında Duhamel prosedürünü tercih etmeye devam etmektedir (1). Ancak, bu iki tekniğin genel veya belli olgularda birbirine üstünlüğü yönünde hala çok az kanıt vardır (1,10).

Bu çalışmada, HH tedavisinde merkezimizde yapılan tek evreli TEPT, laparotomi yardımcı endorektal pull-through ve Martin modifiye Duhamel ameliyatlarının teknik özelliklerini, ameliyat sonrası gelişen komplikasyonlarını ve uzun dönem fonksiyonel sonuçlarını karşılaştırarak deneyimlerimizi paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma için Ankara Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (onay numarası: B1041SM4060017-Per. sayılı 28.05.2007 tarihli). Bu çalışmaya Ekim 2002 ile Mayıs 2007 tarihleri arasında HH tanısıyla, TEPT (grup 1, n=24), transanal yolla başlanıp laparotomi ihtiyacı olan endorektal pull-through (grup 2, n=12) ve Martin modifiye Duhamel (grup 3, n=17) düzeltici ameliyatları yapılan toplam 53 hasta dahil edildi.

Hastaların, tanı yaşı ve cinsiyet dağılımını içeren demografik bilgiler, başvuru anındaki klinik bilgiler, tanısız çalışmalar, ek anomali sıklığı, aganglionozis seviyesi, kolostomi varlığı ve kolostomi açılması veya kapatılması sonrası komplikasyonlar, yapılan düzeltici ameliyatlar ve düzeltici ameliyat sonrası komplikasyonlar geriye dönük olarak değerlendirildi.

Tüm hastalarda ön tanı, klinik bulgular ve geçiş zonunu gösteren baryumlu kolon grafisine dayandırıldı. Kesin tanı, preoperatif tam kat rektal biyopsi ile doğrulandı. Geçiş zonu, ameliyat sırasında alınan biyopsilerin frozen incelemesi ile kesinleştirildi.

Grup 1 hastalarına ameliyat öncesi idrar sondası takıldı. Hastaya litotomi pozisyonu verilerek ipek sütürler ile anal ekartasyon yapıldı. Dentate çizginin 0,5-1 cm proksimalinden çepeçevre mukozal insizyon yapıldı. Mukozaya askı sütürleri koyularak proksimale doğru submukozal diseksiyona başlandı. Peritoneal refleksiyon seviyesinde tam kata geçildi. Tüm hastalarda musküler kılıf posteriordan kesildi. Aganglionik seviyeyi belirlemek için frozen biyopsiler yapıldı. Ganglionik segment belirlendikten sonra koloanal anastomoz uygulandı. On iki hastada cerrahiye transanal yaklaşımla başlanmasına rağmen laparotomiye ihtiyaç duyuldu. Bu hastalar grup 2'ye dahil edildi. Grup 3 ise öncesinde ostomisi olan, daha sonra pull-through işlemi abdominoperineal yolla stapler yardımıyla yapılan ve en sonunda kolostomisi kapatılan üç aşamalı klasik Martin modifiye Duhamel ameliyatı yapılan hastalardan oluşuyordu.

Grup 3 dışındaki tüm hastalar ameliyat sonrası ikinci haftadan itibaren anal dilatasyon programına alındı ve 10-14 gün süre ile gün aşırı dilatasyon uygulandı.

Her üç grubun, ortalama ameliyat yaşı, ameliyat süreleri, çıkarılan kolon segmentin uzunluğu, ameliyat sırasında kan transfüzyon ihtiyacı, operasyon sonrası ilk oral beslenmeye geçiş zamanı, ilk defekasyon zamanı ve hastanede kalış süreleri ve postoperatif komplikasyonları değerlendirildi ve sonuçlar karşılaştırıldı. HH ile ilişkili enterokolit tanısı ateşli veya ateşsiz patlayıcı tarzda kötü kokulu ishal ve abdominal distansiyonu içeren klinik şikayetlere dayandırıldı. Ek olarak letarji, rektal kanama veya hemodinamik bozulma enterokolitin daha ciddi semptomları arasında sayıldı.

Ortalama 27,6±14,4 aylık takip süresinde yapılan kontrollerde hastaların operasyon sonrası gelişen kontinans, fekal soiling varlığı ve kabızlık gibi fonksiyonel sonuçları değerlendirilip karşılaştırıldı. Postoperatif komplet kontinans ve fekal soiling değerlendirilirken son takip döneminde 2,5 yaş üzeri olan ve ostomisi olmayan hastalar dikkate alındı. Şiddetli kabızlık, haftada ikiden daha az spontan bağırsak hareketi veya elle hissedilen karın fekal kitlesi olarak tanımlandı. Kabızlığı olan tüm hastaların laksatif ve/veya enema tedavi ihtiyacı vardı. Düzenli bağırsak hareketleri 1-5 kez/gün normal veya yarı-katı kıvamlı gaita çıkışı olan, gündüz ve gece kilot kirlenmesi olmayan hastalar komplete kontinans; istemli gaita çıkışı olan, fakat kabızlık için ilaç tedavisi almasına rağmen gün içerisinde birkaç kez kilot kirlenmesi olan hastalar fekal soiling olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler için % olarak verildi. Bağımsız gruplar arasında hastalık süresi ortalamaları yönünden farkın anlamlılığı bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi veya Mann-Whitney U testiyle bağımsız grup sayısının ikiden fazla olduğu durumda ise Kruskal-Wallis testiyle değerlendirildi. Kruskal-Wallis test istatistiğinin anlamlı görüldüğü yerlerde farka neden olan grubu belirlemek için Kruskal-Wallis çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-Kare veya Fisher'in Kesin testi kullanıldı. P<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Grupların demografik özellikleri ve cerrahi sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 1'de gösterildi. Definitif ameliyat yapılan toplam 53 hastanın 39'u (%73,6) erkek, 14'ü (%26,4) kızdı. Genel olarak erkek/kız oranı 2,8/1 olarak bulundu. Aganglionozis seviyesi rektosigmoid kolunun proksimalinde olan hastalarda ise bu oran 1,4/1'di. Cinsiyet dağılımı yönünden gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (p>0,05). İlk tanı konulma yaşı 30 günün altında olan hasta sayısı 24 (%45,2), 1 ay-1 yaş arasında olan

hasta sayısı 19 (%35,8), 1 yaşından büyük olan hasta sayısı ise 10'du (%19). Tanı konulma yaşı yönünden gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Yenidoğan döneminde tanı konulan 24 hastada başvuru şikayetleri; %79,2 mekonyum çıkarmada gecikme, %79,1 abdominal distansiyon, %70,8 safralı kusma, %20,8 enterokolit, %4,1 intestinal perforasyondur. Süt çocuğu veya daha büyük yaşlarda tanı konulan 29 hastada ise; %79,3 kabızlık, %68,9 abdominal distansiyon, %41,3 safralı kusma, %31 enterokolit, %3,4 intestinal perforasyondur.

Dokuz hastada (%17) 13 ek anomali (%24,5) saptandı. İki hastada inguinal herni, bir hastada Waardenburg sendromu (konjenital sağırlık, hipopigmentasyon, yüz deformitesi), bir hastada ürolithiazis, iki hastada Down sendromu ile birlikte konjenital kalp hastalığı, bir hastada mental motor retardasyon ile birlikte pektus karinatus, bir hastada inmemiş testis, bir hastada da inmemiş testis ile birlikte meckel divertikülü bulundu. Bir hastada (%1,8) aile öyküsü vardı.

Aganglionozis seviyesi 36 (%68) hastada rektosigmoid kolonda, 15 (%28,3) hastada rektosigmoid kolon proksimalinde bulundu. İki hastada ise total TKA saptandı. Grup 2 ve 3 ile karşılaştırıldığında grup 1 de aganglionozis seviyesi anlamlı olarak rektosigmoid kolondaydı (p<0,001) (Tablo 1). HH'de mortalitenin en önemli nedeni olan enterokolit, tüm yaş gruplarında tanı konulan hastaların %26,4'ünde ilk başvuru şikayeti olarak karşımıza çıktı. Yenidoğan ve daha büyük hasta grubu arasında enterokolit ile başvurma yönünden anlamlı fark yoktu (p>0,05). Aganglionozis seviyesi rektosigmoid kolonda olan hastaların enterokolitle başvurma oranları %13,9 iken, rektosigmoid kolondan daha proksimalde olan hastaların enterokolitle başvurma oranı %52,9'du. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,006).

Kliniğimizde tek aşamalı TEPT yöntemi Aralık-2003 yılından sonra uygulanmaya başlandı. Bu dönemden önce 23 hastaya tanı konulduktan sonra rutin olarak enterostomi uygulandı. Daha sonra bu hastaların 12'sine Martin modifiye Duhamel ameliyatı uygulandı. On birine de öncelikle transanal yaklaşımla endorektal pull-through denendi. Ancak yedi hastaya laparotomi gerekti. Üç hasta başka merkezlerden kolostomi açılarak kliniğimize sevk edildi. Bu hastalara da Martin modifiye Duhamel ameliyatı yapıldı. TEPT yöntemi uygulanmaya başladıktan sonra tanı alan 27 hastanın 21 tanesine operasyon öncesinde kolostomi uygulamasına gerek kalmadı. Bu hastaların tümüne transanal yoldan başlanıp iki tanesine laparotomi gerekti. Altı hastaya ise çeşitli nedenlerle kolostomi uygulandı. Bunlar; bir hastaya çekum perforasyonu nedeniyle çekostomi, üç hastaya şiddetli enterokolit ve obstrüksiyon nedeniyle transvers loop kolostomi, bir hastaya total kolonik aganglionozis (TKA) nedeniyle ileostomi, bir hastaya da ciddi fekalomları nedeniyle ileri derecede dilate proksimal kolona sahip olduğu için transvers loop kolostomi

uygulandı. Daha sonra bunların bir tanesine TEPT, üç tanesine laparotomi yardımcı EPT ve iki tanesine de Martin Modifiye Duhamel ameliyatı uygulandı.

Grup 1'de ortalama ameliyat yaşı diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü ($p<0,001$). Grup 1'de ortalama ameliyat süresi diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü ($p<0,001$). Grup 1'de rezeke edilen bağırsak uzunluğu diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha kısaydı ($p<0,001$). Grup 2 ile grup 3 arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Definitif ameliyat sırasında kan transfüzyonu ihtiyacı yüzde olarak grup 1'de daha az olmasına rağmen gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 1).

Grup 2 ve 3 ile karşılaştırıldığında Grup 1'de ameliyattan sonra daha erken oral beslenmeye başlandı, bağırsak hareketleri daha erken başladı ve hastanede kalış süresi daha kısaydı (sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,032$ ve $p<0,001$). Takip süresi yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 1).

Düzeltilen ameliyatlar sonrası gelişen komplikasyonlar Tablo 2'de verildi. Postoperatif enterokolit gelişimi grup 3 de yüzde olarak daha yüksek bulunmasına rağmen aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Grup 1'deki hastaların ikisinde ameliyattan sonra anal dilatasyona yanıt veren anastomoz darlığı gelişti. Bir hastada da rutin anal dilatasyonlar sonrası rektal mukozada yırtık gelişti ve primer onarım yapıldı. Hiçbir hastada üreter yaralanması ve musküler kılıf apsesi görülmedi. Grup 2'deki hastaların ikisinde brid ileus gelişti ve bu hastalara bridektomi yapıldı. Bir hastada anal dilatasyona yanıt veren anastomoz darlığı gelişti. İki hastada medikal tedaviye yanıt veren yara enfeksiyonu gelişti. Bir hastada alt anastomoz kaçağı

nedeniyle posterior sagittal yaklaşımla re-pull-through yapıldı. Bir hastada musküler kılıf absesi gelişti. Apse spontan olarak drene olup medikal tedaviye cevap verdi. Grup 3 hastaların üçünde brid ileus gelişti. Bunların ikisi medikal tedavi ile düzeldi, bir tanesine cerrahi olarak bridektomi yapıldı. Bir hastaya anastomoz darlığı nedeniyle reanastomoz yapıldı. Bir hastada Martin anastomozda kaçak gelişti ve laparotomi yapılarak ileostomi açıldı. İki hastaya eviserasyon onarımı yapıldı. Definitif ameliyat sırasında pull-through edilen kolonun frozen biyopsisi ile ganglionik segment belirlenmesine karşın rezeke edilen segmentin proksimal ucunun patoloji raporu aganglionik olarak gelen iki hastaya, tekrar rektal biyopsi ile doğrulandıktan sonra re-Duhamel yapıldı.

Tablo 2: Definitif ameliyatlar sonrası gelişen komplikasyonların karşılaştırılması

	Grup 1 (n=24)	Grup 2 (n=12)	Grup 3 (n=17)	p
Enterokolit	2 (%8,3)	1 (%8,3)	4 (%23,5)	>0,05
Brid ileus	-	2 (%16,6)	3 (%17,6)	>0,05
Anastomoz darlığı	2 (%8,3)	1 (%8,3)	1 (%5,8)	>0,05
Rektal mukozal yırtık	1 (%4,1)	-	-	>0,05
Yara enfeksiyonu/yara ayrılması	-	2 (%16,6)	3 (%17,6)	>0,05
Alt anastomoz kaçağı	-	1 (%8,3)	-	>0,05
Martin anastomozunda kaçak	-	-	1 (%5,8)	>0,05
Musküler kılıf absesi	-	1 (%8,3)	-	>0,05
Eviserasyon	-	-	2 (%11,7)	>0,05
Aganglionik pull-through	-	-	2 (%11,7)	>0,05

Tablo 1: Grupların özellikleri ve cerrahi sonuçlarının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=24)	Grup 2 (n=12)	Grup 3 (n=17)	p
Cinsiyet (E/K)	19/5	10/2	10/7	>0,05
Aganglionozis seviyesi				
Rektosigmoid kolon	23 (%95,8)	4 (%33,3)	9 (%52,9)	<0,001*
Rektosigmoid kolon proksimali	1 (%4,2)	8 (%66,7)	8 (%47,1)	
Pull-throug öncesi kolostomi varlığı	5 (%20,8)	10 (%83,3)	17 (%100)	<0,001*
Ameliyat yaşı (ay)	16,7±28,6 (32 gün-11,5 yıl)	46,5±47,9 (23 gün-12,5 yıl)	31,6±23,3 (11ay-9 yıl)	<0,001*
Ameliyat süresi (dakika)	170±43 (90-240 dk)	275±47,5 (180-360 dk)	328,2±72,3 (180-420 dk)	<0,001*
Rezeke edilen aganglionik bağırsak uzunluğu (cm)	21,7±10,4 (7-40 cm)	36±11,3 (20-55 cm)	39,6±8,1 (30-55 cm)	<0,001*
Kan transfüzyonu ihtiyacı	4 (%16,6)	4 (%33,3)	8 (%47)	>0,05
İlk defekasyon süresi # (gün)	1 (1,8±1,1) (1-4 gün)	3 (3,0±1,5) (1-5 gün)	4 (3,8±1,7) (2-6 gün)	0,032*
Oral beslenmeye geçiş süresi (gün)	2 (2,2±0,8) (1-4 gün)	4 (4±1,9) (2-8 gün)	6 (6±2,9) (1-11 gün)	<0,001*
Hastanede kalış süresi (postoperatif gün)	4,5±2,2 (2-10 gün)	11,2±4,2 (6-17 gün)	12,8±9,4 (7-38 gün)	<0,001*
Takip süresi (ay)	25±12,9 (4-43 ay)	23,8±12,9 (2-41 ay)	34±16 (2-58 ay)	>0,05

E: Erkek, K: Kadın

#Bu değerlendirmeye postoperatif dönemde ostomisi olduğu için grup 1'den beş, grup 2'den yedi, grup 3'ten 12 hasta dahil edilmemiştir.

*Grup 1, grup 2 ve 3 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark var, grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi

Her üç grubun definitif ameliyat sonrası fonksiyonel sonuçları Tablo 3' de verildi. Postoperatif komplet anorektal kontinans ve fekal soiling değerlendirilirken son takip döneminde 2,5 yaş üzeri olan ve kolostomisi olmayan hastalar dikkate alındı. Bu kriterlere göre kontinans yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Bununla birlikte grup 1'de üç hastada, grup 2'de üç hastada, grup 3'te ki teknik sonrası üç hastada özellikle geceleri ara ara olan fekal soiling gözlemlendi. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Grup 1'de bir hastada, grup 2'de bir hastada ve grup 3'teki iki hastada laksatiflere cevap veren tekrarlayan kabızlık gelişti. Gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Sadece bir hasta düzeltici ameliyattan 3 yıl sonra başka bir nedenden dolayı kaybedildi.

Tablo 3: Definitif ameliyat sonrası fonksiyonel sonuçlar*

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Komplet kontinans	15/16 (%93,7)	8/9 (%88,8)	12/15 (%80)	>0,05
Kabızlık	1/23 (%4,3)	1/9 (%11,1)	2/15 (%13,3)	>0,05
Fekal soiling	3/16 (%18,75)	3/9 (%33,3)	3/15 (%20)	>0,05
Günlük gaita sıklığı (ortalama)	2-3	2-3	2-3	>0,05

*Postoperatif komplet anorektal kontinans ve soiling değerlendirilirken son takip döneminde 2,5 yaş üzeri olan ve kolostomisi olmayan hastalar dikkate alındı

Tartışma

HH'de tanı konulma yaşının giderek küçülmesi, tek evreli düzeltici ameliyatların devreye girmesi ve bu ameliyatların 0-4 aylık dönemde yapılabiliyor olması son yirmi yıldaki temel gelişmelerdir. Bu gelişmeler ışığında ilk aşamada kolostomi açılması, daha sonra abdominal ve perineal yaklaşımlı düzeltici ameliyatlardan birinin yapılması ve sonrasında kolostomi kapatılması olarak bilinen standart cerrahi tedavi, açık veya laparoskopik yardımcı tek evreli düzeltici ameliyatlara ilerlemiş ve son dönemde de çoğu olguda yenidoğan döneminde primer TEPT prosedürü uygulanmaya başlanmıştır (11-13). TEPT tekniğinin avantajları, yenidoğan döneminde kolay uygulanabilmesi, laparotomi sonrası gelişebilen intra abdominal adezyon oluşumu veya kontaminasyon riskini en aza indirmesi, pelvik yapılar zarar verme riskinin az olması, ameliyat süresinin ve hastanede kalış süresinin daha kısa olması ve mükemmel kozmetik sonuç vermesi olarak sayılabilir (8,14). Bu teknikle ilgili birçok klinikte çok başarılı erken sonuçlar elde edilmiş, ancak fekal kontinans ve dışkılama sıklığı gibi uzun dönem sonuçları belirleyecek olan ileri çalışmalara hala ihtiyaç vardır.

HH'nin yaklaşık %70'i (%58-83) rektosigmoid tutulum göstermektedir (15). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu

olarak %68 (n=36) oranında rektosigmoid bölgede, %28,3 (n=15) oranında rektosigmoid proksimalinde, %3,7 (n=2) oranında ise total TKA saptandı. TEPT tekniğinin en önemli kısıtlamalarından birinin aganglionik segmentin sigmoid kolon proksimaline uzanması olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle TEPT tekniğinin, ameliyat öncesi baryumlu kolon grafisi ile geçiş zonu tespit edilen ve rektosigmoid tutulumu olan hastalar için ideal bir seçim olduğu raporlanmıştır. Aganglionik segmentin rektosigmoid kolondan daha proksimale uzanan hastalarda laparotomi veya laparoskopik ile kolon mobilizasyonu gerektiği belirtilmiştir (6,16,17). Bizim serimizde de aganglionozis seviyesi rektosigmoid proksimalinde olan hastalarda laparotomi ihtiyacı anlamlı olarak artmıştır. Bu amaçla, merkezimizde daha önce Duhamel düzeltici ameliyatı uygulanan rektosigmoid tutulumlu HH'ye artık ilk terciğimiz tek aşamalı TEPT tekniği olmaktadır. Fakat ameliyat öncesinde geçiş zonu net gösterilemeyen veya total TKA düşünülen hastalarda hala tercihimiz Martin modifiye Duhamel tekniğidir. Buna karşılık bir seride uzun segment veya belirgin olmayan geçiş zonu TEPT yöntemi için mutlak kontrendikasyon oluşturmadığı, transanal yaklaşımla başlanıp eğer histolojik olarak geçiş zonu tespit edilemezse laparotomiye dönülebileceği belirtilmiştir. Total TKA olgularının bile transanal mukozektomiye tamamladıktan sonra laparotomiye geçilip endorektal pull-through yapılabileceği raporlanmıştır. Laparotomiye dönüşün TEPT tekniğinin bir başarısızlığı olarak algılanmaması gerektiği vurgulanmıştır (18).

Kliniğimizde 36 hastaya öncelikle transanal yaklaşımla endorektal pull-through denendi. Ancak 12 hastaya (%33,3) laparotomi yapılması gerekti. Bu hastaların 10'unda daha önceden uygulanmış kolostomi vardı, ayrıca sekizinde aganglionozis seviyesi rektosigmoid proksimaline uzanıyordu. TEPT uygulanan 149 hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada ise 13 hastaya (%8,7) laparotomi gerektiği raporlanmıştır. Sebep olarak dokuz hastada aganglionik segmentin sigmoid kolon ilerisine uzanması, iki hastada mezenterik damarlarda yırtılma, iki hastada ise submukozal plana ulaşmadaki zorluk olarak gösterilmiştir. Bu seride öncesinde kolostomisi olan veya iyi tanımlanmamış geçiş zonu olan hastaların değerlendirilmeye alınmadığı belirtilmiştir (18). Bizim serimizde laparotomiye geçiş oranının yüksek olmasını uzun segment tutulumu yanında hastalarda daha önce uygulanmış olan kolostomi varlığına bağlamaktayız. Kolostomisi olan hastalarda transanal yolla kolonun serbestleştirilmesi mümkün olmayıp laparotomi ihtiyacının arttığı istatistiksel olarak da gösterilmiştir. Bunun önceden geçirilmiş ameliyata bağlı adezyonlarla ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca bizim deneyimimiz de TEPT tekniği uygulanan hastaların tam kat rektal biyopsi alanında mukozal diseksiyonun daha zor olduğu, ancak ameliyatın seyrini değiştirmedeği ve bebeklik dönemindeki hastalarda mukozal diseksiyonun daha kolay olduğu gözlemlendi.

TEPT prosedürünün önemli avantajlarından biri klasik düzeltici ameliyatlara göre operasyon süresinin daha kısa olmasıdır (19). Bunun nedeni, TEPT tekniğinin kolektomiye gerçekleştirmek için laparotomiye açma ve kapama zamanını ortadan kaldırmasıdır (20). Buna karşılık, Duhamel ve benzer prosedürler, özellikle büyük çocuklarda uzun süreli laparotomiler gerektirir. Bizim çalışmamızda da benzer olarak TEPT uygulananlarda frozen bekleme süresi dahil ameliyat süresi, diğer gruplara göre anlamlı olarak kısaydı. Bu çalışmada TEPT uygulanan hastalarda gösterilen diğer etkileyici sonuçlar, ameliyat sonrası bağırsak hareketlerinin daha erken başlaması, daha erken beslenmeye geçilmesi ve diğer tekniklere kıyasla daha kısa süre hastanede kalmasına izin vermesidir.

HH'ye bağlı distal intestinal obstrüksiyonun başarılı bir şekilde giderilip giderilmediğinin en güvenilir göstergesi postoperatif enterokolittir. Enterokolit, HH olan bebeklerin %50'si kadarında görülür ve genellikle bağırsak tıkanması ve rezidüel aganglionik bağırsaktan kaynaklanır (21). Son dönemlerde Duhamel ve TEPT tekniklerinin sonuçlarını karşılaştıran bir meta-analize göre genel olarak enterokolit insidansının düşük olduğu, fakat Duhamel prosedürü ile karşılaştırıldığında TEPT sonrası enterokolit insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (10). Bu bulgular sonucu yazarlar özellikle TEPT cerrahi yaklaşımı uygulanan hastaların en az iki yıl enterokolit yönünden takip edilmesi gerektiğini savunmuşlardır (10). Literatürde düzeltici ameliyatlardan sonra enterokolit gelişimi ile ilgili çok farklı oranlar bildirilmiştir (22-24). Bu farklılıklar enterokolit tanısının subjektif olduğu ve tanı koyma kriterlerinin değişkenlik göstermesi ile açıklanabilir. TEPT sonrası postoperatif enterokolit oranının düşük olmasını, kısa seromusküler kılıf bırakılması, aşağı seviyede koloanal anastomoz ve anal dilatasyonla ilişkilendiren çalışmalar vardır (18). Ancak TEPT tekniğinde bırakılan seromusküler kılıfın ideal uzunluğu ile ilgili hala tartışmalar devam etmektedir (1). Rintala (11) çalışmasında, dentat hattın 3-4 mm proksimalinden başladığı mukozal diseksiyonu 3-4 cm sonra sonlandırmıştır. Bu teknikte 55 cm'ye ulaşan bağırsak rezeksiyonu yapabildiğini, postoperatif enterokolit oranının da %4 olduğunu bildirmiştir. Rintala (11) tarafından kısa musküler kılıf bırakılması önerilmekte böylece aganglionik kılıfla ilişkili obstrüktif problemlerin azalacağı vurgulanmaktadır. Ancak bu teknikte pelvik organ (üretra, vajen gibi) ve sinir hasarı yönünden daha dikkatli olunması gerektiği hatırlatılmaktadır. Elhalaby ve ark. (18) ise transanal mukozektomiye daha uzun devam ettirmeyi tercih etmişlerdir. Böylece rektumun intraabdominal parçasına erişildiğine emin olduklarını bildirmişlerdir. Bu sayede ureter veya vas deferens hasarının da önlenebileceğini vurgulamışlardır. Ayrıca mukozektomiye daha proksimale devam ettirmenin bir kere doğru plan sağlandığında hem hızlı hem de kolay olduğunu belirtmişlerdir. Bu serideki postoperatif enterokolit oranı %17,8 olarak verilmiştir (18). Bizim çalışmamızda ise postoperatif enterokolit gelişimi Duhamel uygulananlarda yüzde olarak daha yüksek bulunmasına rağmen gruplar arasındaki bu fark

istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. TEPT ameliyatı sırasında rektal kılıfın posteriordan kesilmesinin ameliyat sonrası kabızlık ve enterokolit gelişimini azalttığını düşünmekteyiz.

Normal bağırsak fonksiyonu HH'de cerrahi sonrası en önemli hedefdir. Duhamel veya TEPT prosedürlerinden sonra uzun dönem fonksiyonel sonuçlar hakkında sınırlı veri bulunmaktadır (1). Bu konuda TEPT yaklaşımı için önemli eleştirilerden bir tanesi mukozektomi sırasında anal sfinkterlerin belirgin gerilmesi ki bunun da özellikle büyük çocuklarda postoperatif kontinans durumuna etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu çocuklarda belirgin kolon dilatasyonu ve hipertrofisi vardır. Bir çalışmada, muhtemelen bu gerinme etkisinden dolayı çok sayıda çocukta geçici soiling ve bağırsak hareketlerinde yavaşlama gözlenmiştir. Bununla birlikte bunun geçici bir etki olduğu ve olguların çoğunda 2 hafta ile 3 ay arasında bağırsak hareketlerinin normale döndüğü raporlanmıştır (18). Bu nedenle aileler bu durum hakkında önceden bilgilendirilmeli ve muhtemel anksiyeteler azaltılmalıdır. Benzer olarak Van Leeuwen ve ark. (22) TEPT uygulanan bir grup ile klasik endorektal pull-through uygulanan bir grubu manometrik bulgular ve dışkılama sıklığı açısından değerlendirmiş ve aralarında fark olmadığını göstermiştir. Ayrıca rektoanal anastomozun dentat hatta veya distalinde yapılmasının, anorektal kontinans kısmen etkili olan hassas sinir sonlanmalarına hasar verebileceği görüşü belirtilmiş, anastomozun daha proksimalde yapıldığı hastalarda geçici soiling sorununun daha az olduğu kaydedilmiştir. Bu nedenle mukozektominin en azından dentat hattın 1 cm proksimalinden başlaması önerilmiştir (18). Bizim çalışmamızda definitif cerrahiden sonra geçen ortalama takip süresi 28 aydır. Gruplar arasında kabızlık, fekal soiling ve inkontinans açısından istatistiksel fark izlenmedi. TEPT uygulanan hastalarda yüzde olarak daha yüksek kontinans sağlansa da gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Her ne kadar serimizdeki hasta sayısının az olması, takip süresinin kısa olması ve fonksiyonel sonuçların değerlendirilmesi için literatürde HH'ye özgü standardize edilmiş skorlama sistemlerinin olmaması gibi kısıtlamalara rağmen TEPT tekniği sonrası uzun dönem fonksiyonel problemlerin klasik düzeltici yöntemlerden daha fazla olmayacağına inanmaktayız.

Sonuç

Sonuç olarak, uzun dönem fonksiyonel sonuçlar dikkate alındığında her iki yöntemin birbirine üstünlüğünü kanıtlayacak veri yetersizdir. Ancak, bu çalışma kısa ameliyat süresi, erken beslenmeye geçiş, bağırsak fonksiyonlarının erken başlaması, kısa hastanede kalış süresi, skar dokusunun olmaması, daha iyi kozmetik sonuç, düşük maliyet ve azalmış komplikasyonlar gibi daha önce yayınlanmış TEPT avantajlarını doğrulamaktadır. Özellikle erken dönemde tanı konmuş, enterokolit öyküsü

olmayan, henüz bağırsak dilatasyonu gelişmemiş, rektosigmoid tutulumlu HH'de TEPT ameliyatı öncelikli olarak tercih edilebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ankara Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (onay numarası: B1041SM4060017-Per. sayılı 28.05.2007 tarihli).

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Y.D.G., M.K.A., A.K., İ.K., D.E., Y.H.Ç., Konsept: Y.D.G., M.K.A., Dizayn: Y.D.G., Veri Toplama veya İşleme: Y.D.G., Analiz veya Yorumlama: Y.D.G., A.K., Literatür Arama: Y.D.G., Yazan: Y.D.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Arts E, Botden SM, Lacher M, et al. Duhamel versus transanal endorectal pull through (TERPT) for the surgical treatment of Hirschsprung's disease. *Tech Coloproctol.* 2016;20:677-682.
2. Langer JC, Minkes RK, Mazziotti MV, et al. Transanal one-stage Soave procedure for infants with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 1999;34:148-151.
3. Tannuri AC, Ferreira MA, Mathias AL, et al. Long-term results of the Duhamel technique are superior to those of the transanal pullthrough: A study of fecal continence and quality of life. *J Pediatr Surg.* 2017;52:449-453.
4. Fernández Ibieta M, Sánchez Morote JM, Martínez Castaño I, et al. Functional results of Hirschsprung's disease patients after Duhamel and De la Torre procedures. *Cir Pediatr.* 2013;26:183-188.
5. De la Torre L, Langer J. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung disease: technique, controversies, pearls, pitfalls, and an organized approach to the management of postoperative obstructive symptoms. *Semin Pediatr Surg.* 2010;19:96-106.
6. Langer JC, Durrant AC, De la Torre L, et al. One-stage transanal Soave pullthrough for Hirschsprung's disease: a multicenter experience with 141 children. *Ann Surg.* 2003;238:569-583.
7. Kim AC, Langer JC, Pastor AC, et al. Endorectal pull-through for Hirschsprung's disease—a multicenter, long-term comparison of results: transanal vs transabdominal approach. *J Pediatr Surg.* 2010;45:1213-1220.
8. Gunnarsdóttir A, Larsson LT, Arnbjörnsson E. Transanal endorectal vs. Duhamel pull-through for Hirschsprung's disease. *Eur J Pediatr Surg.* 2010;20:242-246.
9. Chen Y, Nah SA, Laksmi NK, et al. Transanal endorectal pull-through versus transabdominal approach for Hirschsprung's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 2013;48:642-651.
10. Mao YZ, Tang ST, Li S. Duhamel operation vs. transanal endorectal pull-through procedure for Hirschsprung disease: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 2018;53:1710-1715.
11. Rintala RJ. Transanal coloanal pull-through with a short muscular cuff for classic Hirschsprung's disease. *Eur J Pediatr Surg.* 2003;13:181-186.
12. Albanese C, Jennings RW, Smith B, et al. Perineal one-stage pull-through for Hirschsprung' disease. *J Pediatr Surg.* 1999;34:377-380.
13. Höllwarth ME, Rivosecchi M, Schleef J, et al. The role of transanal endorectal pull-through in the treatment of Hirschsprung's disease- a multicenter experience. *Pediatr Surg Int.* 2002;18:344-348.
14. De La Torre-Mondragon L, Ortega-Salgado JA. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 1998;33:1283-1286.
15. Martucciello G, Ceccherini I, Lerone M. Pathogenesis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 2000;35:1017-1025.
16. Jester I, Holland-Cunz S, Loff S et al. Transanal pull-through procedure for Hirschsprung's disease: a 5-year experience. *Eur J Pediatr Surg.* 2009;19:68-71.
17. Langer JC, Seifert M, Minkes RK. One-stage Soave pull-through for Hirschsprung's disease: a comparison of the transanal and open approaches. *J Pediatr Surg.* 2000;35:820-822.
18. Elhalaby EA, Hashish A, Elbarbary MM, et al. Transanal one-stage endorectal pull-through for Hirschsprung's disease: a multicenter study. *Journal of Pediatric Surgery.* 2004;39:345-351.
19. Tannuri AC, Tannuri U, Romão RL. Transanal endorectal pull-through in children with Hirschsprung's disease technical refinements and comparison of results with the Duhamel procedure. *J Pediatr Surg.* 2009;44:767-772.
20. De La Torre L, Ortega A. Transanal versus open endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 2000;35:1630-1632.
21. Coran AG, Teitelbaum DH. Recent advances in the management of Hirschsprung's disease. *Am J Surg.* 2000;180:382-387.
22. Van Leeuwen K, Geiger JD, Barnett JL, et al. Stooling and manometric findings after primary pull-throughs in Hirschsprung's disease: Perineal versus abdominal approaches. *J Pediatr Surg.* 2002;37:1321-1325.
23. Holschneider A, Ure BM. *Pediatric Surgery.* In: Ashcraft KW, Murphy JP, Sharp RJ, Sigalet DL, Snyder CL, editors. *Hirschsprung's Disease.* 3rd edition Philadelphia:W. B. Saunders Co.; 2000. p 453-472.
24. Rahşan Vargün, Gülnur Göllü, Meltem Bingöl Koloğlu, ve ark. Transanal endorektal pull-through ameliyatı sonrası geç dönem bulgularının ve anal manometri sonuçlarının değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2006;59:37-40.

Minimal, Düşük ve Orta Akım Hızlı Anestezi Uygulamalarının İntraoperatif Kas Gevşetici Tüketimine Etkisi: Prospektif Kohort Çalışma

The Effect of Minimal, Low and Medium Flow Anesthesia on Intraoperative Neuromuscular Blocker Consumption: Prospective Cohort Study

© Güvenç Doğan¹, © Selçuk Kayır², © Emre Demir³, © Yasemin Yavuz⁴, © Volkan Hancı⁵

¹Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

²Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Çorum, Türkiye

³Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁵Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmada düşük akım anestezi uygulamasında vücut ısısının daha iyi korunması nedeniyle intra-operatif kas gevşetici ihtiyacında bir artış olup olmayacağını belirlemek amaçlanmıştır. Bu amaçla çalışmada minimal, düşük ve orta akım hızlı anestezi uygulamalarının intra-operatif kas gevşetici tüketimine olan etkileri incelendi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya ASA I-III, ortalama 90-120 dakika süreli genel anestezi altında elektif şartlarda opere olacak 18-75 yaş arası 120 hasta dahil edildi. Hastalar randomize olarak minimal akım (n=40, taze gaz akımı 0,5 L/dk), düşük akım (n=40, taze gaz akımı 1 L/dk) ve orta akım (n=40, taze gaz akımı 2 L/dk) olarak üç gruba ayrıldı. Nazofaringeal vücut sıcaklığı, kalp hızı, periferik oksijen satürasyonu, sistolik arteriyel basınç, diyastolik arteriyel basınç, ortalama arter basıncı ve indüksiyon sonrası; 1., 5., 10., 15., 30. ve sonrasında 30 dakikada bir; inspire edilen anestezi ajan fraksiyonu (FiSevo), ekspire edilen anestezi ajan fraksiyonu (FeSevo), inspire edilen oksijen fraksiyonu (FiO₂), inspire edilen karbondioksit fraksiyonu (FiCO₂), minimum alveolar konsantrasyon değerleri ve end-tidal karbondioksit değeri (EtCO₂) indüksiyon sonrası 5., 10., 15., 30. ve sonrasında 30 dakikada bir kayıt edildi.

Bulgular: Gruplar arasında entübasyona geçme süreleri (train of four: TOF 0) benzerdi (p=0,727). Minimal akım için 106,12±38,94, düşük akım için 110,87±38,04, orta akım için 104,45±34,80 saniyede geçilmiştir. Birinci ek doz uygulama zamanı (TOF 25) gruplar arasında benzerdi (p=0,476). İkinci ek doz uygulama zamanı (ikinci kez TOF 25) gruplar arasında benzerdi (p=0,317). Akım gruplarına göre 1. ve 2. ek doz kas gevşetici miktarları arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla; p=0,170, p=0,214).

Sonuç: Minimal akım anestezisinin rokuronyum ile oluşturulan nöromusküler blokajda kas gevşetici tüketimini arttırıcı etkisinin olduğu ancak bu etkinin sınırlı bir etki olduğu düşünülmektedir. Minimal akımlı anestezi, ameliyathane havasının temiz kalmasını sağlamakta, operasyon maliyetini azaltmakta ve solunum devresindeki nem ve sıcaklık değerlerini yükseltmektedir. İntra-operatif daha iyi fizyolojik solunum şartları sağlaması ve intra-operatif hipotermiyi azaltması nedeniyle teşvik edilmesi gereken bir anestezi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Minimal Akım, Düşük Akım, Orta Akım, Anestezi, Kas Gevşetici

Abstract

Objectives: The aim of this study was to determine whether there would be an increase in the need for intra-operative neuromuscular blocker consumption due to better preservation of body temperature in low flow anesthesia. In this study, the effects of minimal, low and medium flow anesthesia on intra-operative neuromuscular blocker consumption were investigated.

Materials and Methods: The study involved 120 patients aged between 18 and 75 who would have an operation in elective conditions under general anesthesia for approximately 90 to 120 minutes ASA I-III. The patients were randomly divided into three groups as minimal flow (n=40),

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Güvenç Doğan,
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye
Tel.: 0 532 402 52 08 E-posta: guvencdogan@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7351-8968

Geliş Tarihi/Received: 29.06.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 30.10.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



low flow (n=40), and medium flow (n=40). Nasopharyngeal body heat, heart rate, systolic arterial pressure, diastolic arterial pressure, mean arterial pressure, and peripheral oxygen saturation were recorded in the 1st, 5th, 10th, 15th, and 30th minute after induction and in every 30 minute later; FiSevo, FeSevo, FiO₂, FCO₂, minimum alveolar concentration values and EtCO₂ were recorded in the 5th, 10th, 15th, and 30th minute after induction and in every 30 minute later.

Results: The time of intubation was similar between the groups (p=0.727: minimal flow=106.12±38.94, low flow=110.87±38.04, medium flow=104.45±34.80 seconds). The time of the first additional dose was similar between the groups (p=0.476). The time of the second additional dose was similar (p=0.317). No significant differences were found between the groups in terms of the 1st and 2nd additional dose neuromuscular blockers amount (p=0.170, p=0.214).

Conclusion: Minimal flow anesthesia is considered to have an effect on the increase in the use of neuromuscular blockers formed by rocuronium, yet this effect is considered to be limited. Minimal flow anesthesia ensures that operating room air remains clean, reduces operating costs and increases humidity and temperature in the breathing circuit. It is an anesthetic method that should be encouraged because it provides better physiological respiratory conditions and reduces intraoperative hypothermia.

Key Words: Minimal Flow, Low Flow, Medium Flow, Anesthesia, Neuromuscular Blocker

Giriş

Düşük akımlı anestezi; CO₂ absorpsiyonundan sonra ekshale edilen gaz karışımının en az %50'sinin akciğerlere geri dönmesiyle sonuçlanan geri solunmalı sistemi kullanan bir teknik olarak tanımlanır (1). Düşük taze gaz akımlı anestezi yöntemlerine olan ilgi, anestezi gaz bileşimini sürekli ve ayrıntılı olarak gösteren monitörlerin kullanıma girmesi sebebiyle son yıllarda oldukça artmıştır. Soğuk ve kuru taze gaz akımının düşürülerek, nemlenmiş ve ısınmış olan ekshale gazın yeniden solutma oranının artırılması anestezi gaz ikliminde önemli derecede iyileşme sağlamaktadır. Dolayısıyla düşük akımlı anestezi sırasında ölçülen ısı değerleri, yüksek taze gaz akımı ile ölçülenlere göre daha yüksektir. Vücut ısısındaki düşüşlerin genel olarak ilaç metabolizmasını yavaşlattığı ve kas gevşetici ihtiyacını azalttığı bilinmektedir (2,3).

Çalışmamızın amacı düşük akım anestezi uygulamasında vücut ısısının daha iyi korunmasının intraoperatif kas gevşetici ihtiyacında bir artışa sebep olup olmadığının belirlenmesidir. Bu hipotezimizi test etmek amacıyla minimal (taze gaz akımı 0,5 L/dk), düşük (taze gaz akımı 1 L/dk) ve orta akım (taze gaz akımı 2 L/dk) hızlı anestezi uygulamalarında intraoperatif kas gevşetici tüketimi düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız için Hitit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 29.01.2019 tarih ve 2019-38 karar numarası ile yazılı onay alındı. Araştırma; hastaların imzalı bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınarak Anesteziyoloji Kliniğinde yapıldı. Çalışmaya ASA I-III, ortalama 90-120 dakika süreli genel anestezi altında elektif şartlarda opere olacak 18-75 yaş arası 120 hasta dahil edildi. Malign hipertermi hikayesi olanlar, alkol ya da ilaç bağımlılığı bulunanlar, morbid obez hastalar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kalp damar hastalığı olanlar, belirgin anemi, karaciğer ya da böbrek hastalığı olanlar, gebelik ya da laktasyon dönemindeki kadınlar, anestezi ajanlara karşı alerjisi olanlar, vücut kitle indeksi (VKİ) >30 kg/m² olanlar,

sepsisi ya da bakteriyel enfeksiyonu olanlar, kontrol değerinde vücut ısısı 35°C altı ve 38°C üstü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar randomize olarak minimal akım (grup MA): n=40, taze gaz akımı 0,5 L/dk, düşük akım (grup DA): n=40, taze gaz akımı 1 L/dk ve orta akım (grup OA): n=40, taze gaz akımı 2 L/dk olarak üç gruba ayrıldı. Her operasyon öncesi anestezi devrelerinde kaçak kontrolü ve gaz monitörü kalibrasyonu yapıldı. Her operasyon için tek kullanımlık anestezi devreleri ve bakteri filtreleri kullanıldı. CO₂ absorbanı (Sorbo-lime®, Berkim, Türkiye) günlük olarak değiştirildi. Çalışmamızda GE marka Avance CS₂ marka anestezi cihazı kullanıldı. Operasyon odası ısısı 20-25°C olarak ayarlanıp kayıt edildi. Tüm hastalara el sırtından 20 gauge intraket ile venöz yol açılarak indüksiyondan önce 5-10 mL/kg/sa ringer laktat ile sıvı replasmanı başlandı. Hastalara intravenöz olarak uygulanacak tüm sıvılar ile cerrahi esnasında kullanılacak tüm sıvıların oda ısısında olması sağlandı.

Olgular operasyon masasına alındıktan sonra kalp atım hızı (KAH), non-invaziv sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) ve TOF-Watch® S monitorizasyonu uygulandı. Hastaların indüksiyon öncesi ve sonrası KAH, SAB, DAB, OAB, SpO₂ değerleri kaydedildi. Tüm hastalara indüksiyon öncesi 3 dakika süreyle 6 L/dk'dan %100 oksijen ile preoksijenasyon uygulandı. Olgular indüksiyondan 5 dakika önce 0,03 mg/kg midazolam ve 1 µg/kg fentanil ile premedike edildi. 2,5 mg/kg propofol infüzyonu sonrası hasta bilinçsiz hale geldikten sonra periferik sinir stimülatörü çalıştırıldı, ardından kas gevşemesi için rokuronyum bromür 0,6 mg/kg dozunda 10 saniye içinde intravenöz olarak yapılarak ve ilaç verilisinin bitiminden TOF değeri 0 olana kadar geçen süre etki başlama süresi olarak kaydedildi. TOF değeri 0 olduğunda endotrakeal entübasyon uygulandı. Entübasyon sonrası FiO₂ %40'a, taze gaz akımı her üç grupta da 4 L/dk'ya indirildi.

Operasyon sırasında ortalama tansiyon arterial basıncı 60-70 mm/Hg arasında olacak şekilde tüm olgulara 0,05-0,30 µg/kg/dk dozunda remifentanil infüzyonu başlandı. End tidal sevofluran konsantrasyonu 1,5 olacak şekilde sevofluran inhalasyon ajanı

başlandı. 10 dakikalık yüksek akım uygulanmasından sonra MA grubunda taze gaz akımı 0,5 L/dk'ya, DA grubunda 1 L/dk'ya, OA grubunda 2 L/dk'ya düşürüldü. FiO₂ %68'e çıkarılarak olgunun sonuna kadar korundu. Operasyon sırasında EtCO₂, 35-40 mmHg, O₂ konsantrasyonu %35-70 arasında korundu. EtCO₂'in 40 mmHg üzerine çıkması durumunda solunum frekansı 1/dk artırılarak, FiO₂'nin 35 mmHg altına inmesi ya da SpO₂'nin 95'in altına düşmesi durumlarında taze gaz akımına 0,5 L/dk yükseltme yapılarak müdahale edildi.

Nazofaringeal vücut sıcaklığı, kalp hızı, SAB, DAB, OAB ve SpO₂ indüksiyon sonrası 1., 5., 10., 15., 30. ve sonrasında 30 dakikada bir; FiSevo, FeSevo, FiO₂, FiCO₂, MAK değerleri ve EtCO₂ indüksiyon sonrası 5., 10., 15., 30. ve sonrasında 30 dakikada bir kayıt edildi. Operasyon esnasında TOF değeri değeri %25 olduğunda 0,15 mg/kg rokuronyum bromür uygulandı ve intravenöz rokuronyum bromürün verildiği andan TOF %25 olana kadar geçen süre klinik etki süresi olarak kaydedildi. Operasyon bitiminden 5 dk önce her üç grupta da taze gaz akımı 4 L/dk düzeyine çıkarılacak, son deri sütürüne başlandığında anestezi kesilerek hasta %100 O₂ ile ventile edildi. Manuel solutma ile hastanın spontan solunuma geçmesi sağlandı. Sugammadex nöromusküler blokörü geri çevirmek için 2,0, 4,0, 8,0, 12,0, ve 16,0 mg/kg dozlarında kullanılmaktadır. Nöromusküler bloktaki geri dönüş rokuronyumun neden olduğu bloğu takiben en az 1-2 post-tetanik sayım değerine ulaşmışsa 4,0 mg/kg/lık sugammadex dozu tavsiye edilmektedir (Bridion 200 mg/2 mL flakon, MSD, USA). Çalışmamızda bütün hastalara standart olarak kas gevşetici antogonizması için 4 mg/kg sugammadex verildi.

TOF değeri %90 ve üzerinde bir değer olduğunda hastalar ekstübe edildi, postoperatif derlenme odasına alınarak rutin postoperatif bakım protokolü uygulandı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler verinin normallik dağılımına uygun olarak sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) ile sunuldu. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak raporlandı.

İstatistiksel test seçimi için verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Akım gruplarına göre Yaş, VKİ, operasyon süresi, anestezi süresi ve ek kas gevşetici doz verme sürelerinin karşılaştırmaları için veri dağılımına uygun olarak parametrik ANOVA veya parametrik olmayan karşılığı Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin oran karşılaştırmasında Fisher's exact testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda 87 (%72,5) kadın, 33 (%27,5) erkek olmak üzere toplam 120 hasta yer almakta olup hastaların yaş ortalaması 50,12±13,61 (18-77) yıl, VKİ ortalaması 29,01±5,94 (16,3-60,5)'tür. Sekiz ayrı tür operasyon uygulanan hastalarda operasyon ortalaması 102,0±8,7 (90-120) dakika, anestezi süresi ortalaması 81,96±27,30 dakikadır. Gruplarda ASA ve operasyon tipi dağılımları, Yaş, VKİ, operasyon ve anestezi süreleri benzerdi (sırasıyla; p=0,171, p=0,180, p=0,943, p=0,517, p=0,839, p=0,291; Tablo 1).

Gruplar arasında entübasyona geçme süreleri (TOF 0 olma süresi) benzerdi (p=0,727). Minimal akım için 106,12±38,94, düşük akım için 110,87±38,04, orta akım için 104,45±34,80 saniyede geçilmiştir. Birinci ek doz uygulama zamanı (TOF 25) gruplar arasında benzerdi (p=0,476). İkinci ek doz uygulama zamanı (ikinci kez TOF 25) gruplar arasında benzerdi (p=0,317) (Tablo 2). Akım gruplarına göre 1. ve 2. Ek doz kas gevşetici miktarları arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla; p=0,170, p=0,214). Birinci ek doz kas gevşetici miktarının ortancası minimal için 10 (0-14) mg, düşük akım için 10 (0-14) mg, orta

Tablo 1: Çalışma popülasyonunun klinik özellikleri (n=120)

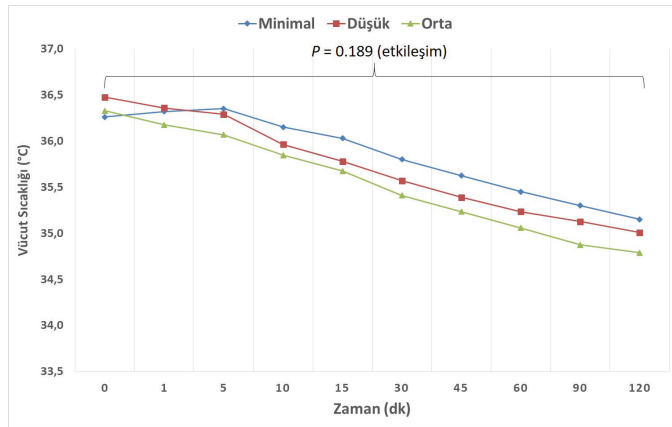
Gruplar	İstatistik			p
ASA, n (%)	Minimal akım	Düşük akım	Orta akım	
1	16 (40)	10 (25)	14 (35)	0,171 ^a
2	24 (60)	27 (67,5)	26 (65)	
3	0 (0)	3 (7,5)	0 (0)	
Operasyon tipi, n (%)				
Kolesistektomi	5 (12,5)	8 (20)	14 (35)	0,180 ^a
Tiroidektomi	8 (20)	7 (17,5)	8 (20)	
Histerektomi	7 (17,5)	5 (12,5)	3 (7,5)	
Umblikalherni	6 (15)	3 (7,5)	5 (12,5)	
Timpanoplasti	4 (10)	1 (2,5)	6 (15)	
Mamoplasti	3 (7,5)	4 (10)	1 (2,5)	
Septorinoplasti	3 (7,5)	7 (17,5)	2 (5)	
Nefrektomi	4 (10)	5 (12,5)	1 (2,5)	
Yaş, Ortanca (Min-Maks)	47 (18-67)	46 (32-77)	47 (21-77)	0,943 ^c
VKİ, ortalama ± SS	29,88±7,79	28,71±4,00	28,44±5,46	0,517 ^b
Operasyon süresi, ortalanca (Min-Maks)	99 (90-120)	100 (90-120)	99 (90-120)	0,839 ^c
Anestezi süresi, ortalanca (Min-Maks)	73 (38-119)	77 (45-135)	76 (42-145)	0,291 ^c

Min: Minimum, Maks: Maksimum, VKİ: Vücut kitle indeksi, ASA: Amerikan Anestezi Derneği, ^aFisher exact test, ^bANOVA, ^cKruskal Wallis test

Tablo 2: Akım gruplarına göre ek kas gevşetici doz verme sürelerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ortanca (Min-Maks)	p
1. Ek doz (dk)	Minimal akım	40	37 (24-61)	0,476 ^b
	Düşük akım	40	40 (28-64)	
	Orta akım	40	42 (28-65)	
2. Ek doz (dk)	Minimal akım	40	66 (48-71)	0,317 ^b
	Düşük akım	40	68 (50-82)	
	Orta akım	40	71 (51-84)	

^bKruskal Wallis test, Min: Minimum, Maks: Maksimum, N: Hasta sayısı

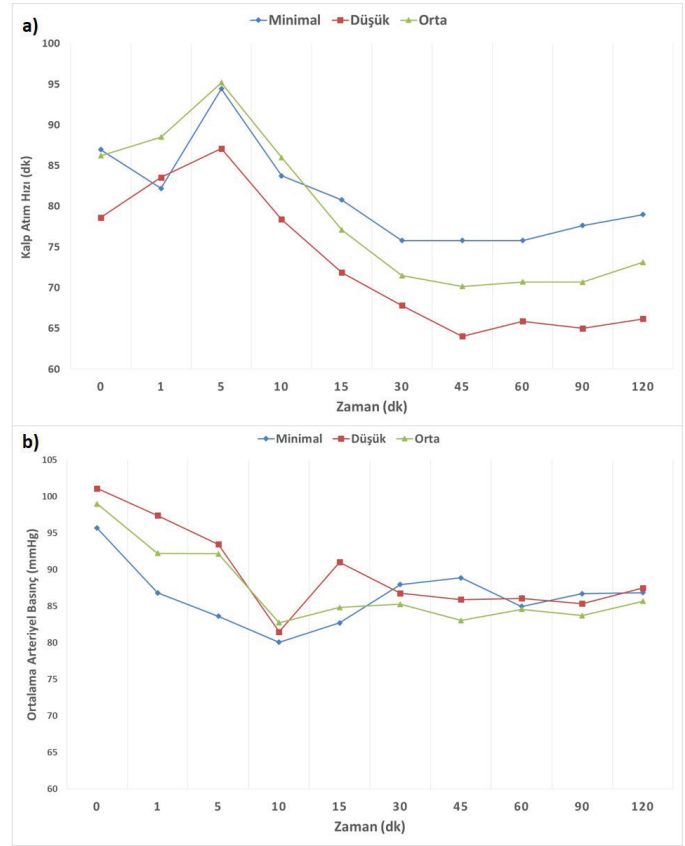


Şekil 1: Vücut sıcaklığı ortalamalarının akım gruplarına göre operasyon süresi boyunca değişimine ilişkin çizgi grafiği

akım için 9 (0-12) mg'dır. İkinci ek doz kas gevşetici ortancası minimal için 9 (0-12) mg, düşük akım için 9 (0-14) mg, orta akım için 8 (0-12) mg idi.

Akım hızlarına göre hastaların vücut sıcaklıklarının zaman noktalarındaki değişimlerine ilişkin çizgi grafiği Şekil 1 ile gösterildi. Gruplar arasında sıcaklık değişimleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Zamana göre sıcaklık değişimleri gruplar arasında benzerdi ($p=0,189$). KAH ve OAB değişimlerine ilişkin çizgi grafiği Şekil 2 (a) ve (b) ile sunulmuştur. Zamana göre KAH ve OAB değişimleri gruplar arasında benzerdi ($p>0,05$). Akım hızlarına göre hastaların FiO_2 ve $EtCO_2$ zaman noktalarındaki değişimlerine ilişkin çizgi grafiği Şekil 3 (a) ve (b) ile sunulmuştur. FiO_2 , $EtCO_2$, $FiSevo$ ve $FeSevo$ etkileşim etkisi anlamsız idi ($p>0,05$). Zamana göre FiO_2 , $EtCO_2$, $FiSevo$ ve $FeSevo$ değişimleri gruplar arasında benzerdi.

Minimal akım grubundaki hastaların Aldrete Derlenme skoru (ADS) 9 olma zamanları ortalama $10,75 \pm 5,83$ dk [ortanca (Min-Maks)=10 (5-20)], düşük akım grubundaki hastaların $9,38 \pm 5,09$ dk [ortanca (Min-Maks)=10 (5-20)], orta akım grubundaki hastaların ortalama $9,63 \pm 4,99$ dk [ortanca (Min-Maks)=10 (5-20)] idi. İstatistiksel olarak akım gruplarının ADS 9 olma

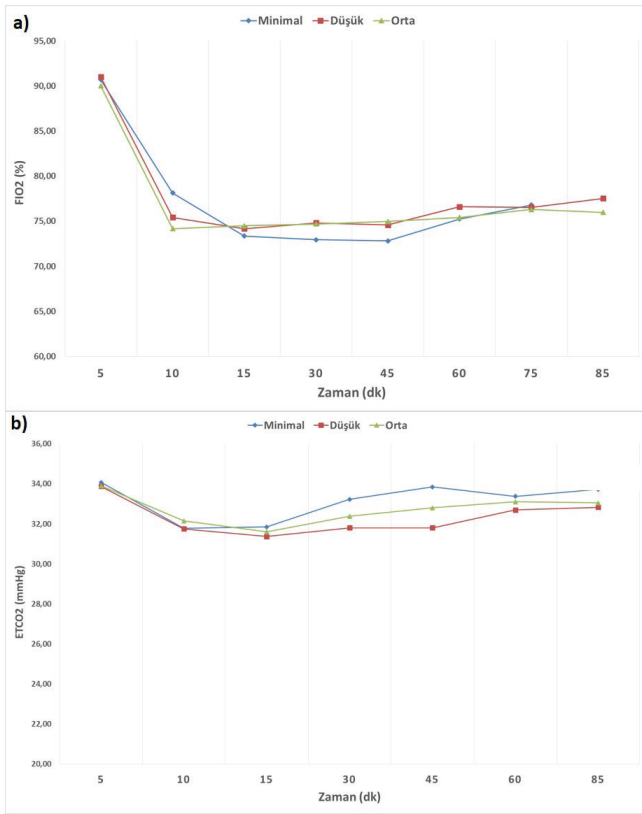


Şekil 2: Kalp hızı ve arter basıncı ortalamalarının akım gruplarına göre operasyon süresi boyunca değişimine ilişkin çizgi grafiği zamanları benzerdi ($p=0,580$).

Tartışma

Çalışmamızda kas gevşetici tüketimini etkileyebilecek parametrelerden cinsiyet, yaş, VKİ, operasyon süresi, anestezi süresi değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Bu parametrelerin araştırma hipotezimiz olan vücut sıcaklığı artışına bağlı kas gevşetici ihtiyacını değiştirmediklerini düşünmekteyiz.

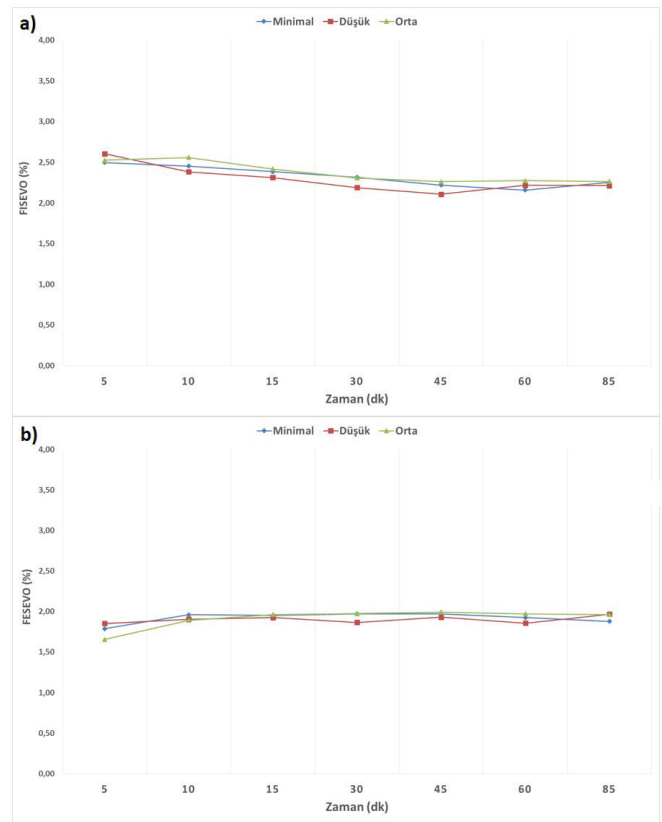
Çalışmamızda nazofaringeal sıcaklık ve toplam ek doz kas gevşetici miktarı istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Grup MA'daki ek doz kas gevşetici miktarının Grup DA ve Grup OA'ya göre daha yüksek bulunmasının sebebinin nazofaringeal sıcaklık değerinin Grup MA'da Grup DA ve Grup OA'ya göre daha fazla olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bulgularımız literatürle uyumaktadır. Hönemann ve ark. (4) düşük akım anestezi uygulamalarında anestetik gazların pulmoner dinamiklerini iyileştirerek, mukosilyer klirensi artırarak, vücut sıcaklığını koruyarak ve sıvı kaybını azaltarak hastalar için faydalı olduğunu belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada Bilgi ve ark. (5) düşük akım anestezi tekniğinin ısıtılmış ve nemlendirilmiş gazlar nedeniyle hastaya



Şekil 3: FiO₂ ve EtCO₂ ortalamalarının akım gruplarına göre operasyon süresi boyunca değişimine ilişkin çizgi grafiği

avantaj sağladığını belirtmiştir. Toğal ve ark. (6) düşük taze gaz akımı uygulamalarında 30. dakikadan sonra düşük akımlı anestezinin ısı koruyucu etkisini, inspiyum gazlarının ısısının korunması ile açıklamışlardır.

Çalışmamızda akım düzeyini göre vücut sıcaklığı ve ek kas gevşetici tüketim miktarlarının karşılaştırılmasına ek olarak akım düzeylerine göre hemodinamik parametreler, FiSevo, FeSevo, FiO₂ ve EtCO₂ değerleri incelendi. Gruplar hemodinamik açıdan değerlendirildiğinde etkileşim etkisi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kalp hızı 5. dakikada her üç grupta da artış göstermiş olup daha sonra bazala göre kalp hızı ve OAB değerlerinde bir düşüş saptanmıştır. Biz bunun yüksek akım sürecinden düşük akım sürecine geçiş etkisinden ve cerrahi stres altında bulunan hastadaki anestezik etkiden olduğunu düşünmekteyiz. Isık ve ark. (7) tarafından düşük akım hızlı sevofluran ve desfluran anestezileri ile yapılan çalışmada her iki ajanında hemodinamik parametreleri olumsuz etkilemediği gösterilmiştir. Ceylan ve ark. (8) yaptığı düşük akım hızlı sevofluran ve desfluran anestezilerinde hemodinamik açıdan anlamlı fark bulamamıştır. Hemodinamik parametre bulgularımız literatürle uyumludur. Gruplar FiO₂ açısından değerlendirildiğinde etkileşim etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ancak tüm gruplarda düşük akıma geçiş döneminde ve sonraki zaman dilimlerinde başlangıca göre bir FiO₂ düşüklüğü gözlenmiştir.



Şekil 4: FiSevo ve FeSevo ortalamalarının akım gruplarına göre operasyon süresi boyunca değişimine ilişkin çizgi grafiği

Bu bulgumuz literatürdeki düşük akımlı anestezinin inspiyum gaz konsantrasyonları üzerine bilinen etkileri ile uyumludur (9-11). Çalışmamızda FiCO₂'de gruplar arası ve grup içi anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu, minimal akımlı anestezi uygulamamızda sodalime kullanımındaki yakın izlemimizin sonucudur. Yıldırım ve ark. (12) yaptıkları düşük akım anestezi çalışmasında hastaların eş zamanlı kan gazı örneklerinde, PaCO₂ değerlerinde, kan pH'ını değiştirmeyecek düzeyde, anlamlı artış gözlemlenmişlerdir. Bulgular birlikte değerlendirildiğinde minimal akım anestezide bu parametrelerin düşük ve orta akım anestezi uygulamasına benzer seyrettiği görülmüştür.

Araştırma gruplarının göreceli olarak küçük örneklem ile gerçekleştirilmesi çalışmamızın sınırlılığı olarak değerlendirilebilir. Ancak literatürde farklı gaz akım hızları ile anestezi uygulaması yapılarak hemodinamik, solunumsal ve vücut sıcaklığı ile ilgili etkilerin değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların, örneklem boyutları bizim çalışmamızdaki gibi göreceli küçüktür. Bu nedenle daha sonraki çalışmalarda yeterli örneklem büyüklüğüne sahip, yaş, cinsiyet ve antropometrik ölçümler açısından randomize edilmiş çalışma gruplarının oluşturulması daha güçlü sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

Sonuç

Sonuç olarak, minimal akım anestezisinin rokuronyum ile oluşturulan nöromüsküler blokajda kas gevşetici tüketimini arttırıcı etkisinin olduğu ancak bu etkinin sınırlı bir etki olduğu düşünülmektedir. Minimal akımlı anestezi, ameliyathane havasının temiz kalmasını sağlamakta, operasyon maliyetini azaltmakta ve solunum devresindeki nem ve sıcaklık değerlerini yükseltmektedir. İntraoperatif daha iyi fizyolojik solunum şartları sağlaması ve intraoperatif hipotermiyi azaltması nedeniyle teşvik edilmesi gereken bir anestezi yöntemidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Hitit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (onay numarası: 2019-38).

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışındaki kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: G.D., S.K. V.H., Konsept: G.D., S.K., V.H., Dizayn: G.D., S.K., E.D., Y.Y., V.H., Veri Toplama veya İşleme: G.D., S.K., E.D., Y.Y., V.H., Analiz veya Yorumlama: G.D., S.K., E.D., Y.Y., V.H., Literatür Arama: G.D., Yazan: G.D., S.K., E.D., V.H.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Okur O, Tekgül ZT, Yeniay O, ve ark. Düşük akım anestezi eğitiminin kısa dönemde anestezi gaz tüketimi üzerine etkisi. *Tepecik Eğitim Hast Derg.* 2016;26:146-150.
2. Blatteis CM. *Physiology and pathophysiology of temperature regulation.* World Scientific; 1998.
3. Ozawa T, Tatsumi K, Hori TA. *Biodefence mechanisms against environmental stress.* Kodansha. Heilderberg: Springer-Verlag; 1998.
4. Hönemann C, Hagemann O, Doll D. Inhalational anaesthesia with low fresh gas flow. *Indian J Anaesth.* 2013;57:345-350.
5. Bilgi M, Goksu S, Mizrak A, et al. Comparison of the effects of low-flow and high-flow inhalational anaesthesia with nitrous oxide and desflurane on mucociliary activity and pulmonary function tests. *Eur J Anaesthesiol.* 2011;28:279-283.
6. Toğal T, Ayas A, Demirbilek S, ve ark. Düşük akımlı anestezide izofluran ve desfluran ile vücut ağırlığına göre uygulanan taze gaz akımlarının karşılaştırılması. *Türk Anest ve Rean Dergisi.* 2004;32:9-92.
7. Isık Y, Goksu S, Kocoglu H, et al. Low flow desflurane and sevoflurane anaesthesia in children. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23:60-64.
8. Ceylan A, Kırdemir P, Kabalak, ve ark. Düşük akım desfluran ve sevofluran anestezisinde karboksihemoglobin, hemodinami ve uyanma kriterlerinin karşılaştırılması. *Gülhane Tıp Dergisi.* 2004;46:291-297.
9. Baum JA. Clinical applications of low flow and closed circuit anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1990;41:239-247.
10. Baum JA. Low Flow Anaesthesia with Dräger Machines. Dräger Medical. AG Et Co; 2004.
11. Baum JA, Aitkenhead AR. Low flow anaesthesia. *Anaesthesia.* 1995;50:37-44.
12. Yıldırım A, Göksu H, Toprak GÇ, ve ark. İzofluran, desfluran ve sevofluran ile uygulanan düşük akımlı anestezinin, anestezi kalitesi ve güvenilirliğinin karşılaştırılması. *Fırat Tıp Dergisi.* 2006;11:170-174.

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Yenidoğanlarda Konjenital Hipotiroidi ve Respiratuvar Distres Sendromu İlişkisinin Araştırılması

Investigation of The Relationship Between Congenital Hypothyroidism and Respiratory Distress Syndrome in Very Low Birth Weight Newborns

© **Ufuk Çakır**, © **Cüneyt Tayman**, © **Buse Özer Bekmez**, © **Mehmet Büyüktiryaki**, © **Erbu Yarcı**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Respiratuvar distres sendromu (RDS) akciğerde surfaktan yapımında azalmanın neden olduğu ciddi morbidite ve mortalitelerle ilişki klinik bir durumdur. Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA<1500 g) prematürelde konjenital hipotiroidinin (KH) RDS üzerine etkisi ve RDS için risk faktörlerine bakılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Ocak 2013 ile Ağustos 2017 arasında yatan ÇDDA bebeklerde geriye dönük tıbbi kayıtların değerlendirilmesi neticesinde gerçekleştirildi. Hastalar KH tanısı alan ve olmayan ile ayrıca surfaktan gereksinimine göre RDS olan ve olmayan olmak üzere gruplara ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya 729 hastadan 670 hasta (gebelik haftası: $27,5 \pm 1,3$ hafta, doğum ağırlığı: 1014 ± 219 g) dahil edildi. Beşinci günde tiroid fonksiyon testi sonucu elde edildi. KH'si olan grupta (n=28) RDS oranı %71,4 (n=20), KH olmayan grupta (n=642) RDS oranı %61,3 (n=394) olarak tespit edildi. KH'si olan grupta RDS oranı (%71,4) ve KH olmayan (%61,3) gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu (p=0,000). KH sıklığı (sırasıyla %5,3 vs %2,3, p=0,015) RDS olanlarda daha yüksek bulundu. KH'si olanlarda RDS oranı ve RDS olanlarda KH oranı daha yüksek bulundu.

Sonuç: Bu bulgular göz önüne alındığında tiroid hormonlarının akciğer gelişim ve dinamiğini etkileyebileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Çok Düşük Doğum Ağırlığı, Konjenital Hipotiroidi, Prematüre, Respiratuvar Distres Sendromu

Abstract

Objectives: Respiratory distress syndrome (RDS) is associated with severe morbidity and mortality, which occurs due to surfactant deficiency in the lung. In the present study, we aimed to determine the risk factors for RDS and the effect of congenital hypothyroidism (CH) on RDS in very low birth weight (VLBW<1500 g) infants.

Materials and Methods: The study was completed between January 2013 and August 2017. Data of eligible infants were obtained from hospital medical records. Patients were divided into to groups with and without CH, and those with and without RDS according to requirement of surfactant therapy.

Results: Six hundred and seventy patients of 729 patients (gestational age: $27,5 \pm 1,3$ weeks, birth weight: 1014 ± 219 g) were included in the study, and thyroid function test results were obtained on day 5th respiratory distress syndrome ratio was 71.4% (n=20) in the CH group (n=28) and 61.3% (n=394) in the non-CH group (n=642). Respiratory distress syndrome ratio (71.4%) was found to be statistically higher in CH group than those in non-CH group (61.3%) (p=0.000). The frequency of CH (5.3% vs 2.3%, p=0.015, respectively) was higher in patients with RDS. RDS ratio in those with CH and CHD in those with RDS were found to be higher.

Conclusion: Based on these findings, it is thought that thyroid hormones may affect lung development and dynamics.

Key Words: Very Low Birth Weight, Congenital Hypothyroidism, Prematurity, Respiratory Distress Syndrome

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Ufuk Çakır,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye
Telefon: +90 505 858 1781 E-posta: drufukcakir@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-9409-185X

Geliş Tarihi/Received: 26.12.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 26.12.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Respiratuvar distres sendromu (RDS), akciğerde immatüriteye bağlı alveolar surfaktan eksikliğinden kaynaklanır ve prematüre bebeklerde ciddi morbidite ve ölüm ile sonuçlanabilen bir hastalıktır. (1-3). RDS insidansı gebelik haftası (GH) azaldıkça artar (4,5). Glukokortikoidler ve hormonları dahil birçok hormonun, akciğer gelişimi ve akciğerde surfaktan üretimine etkisi vardır (6). Atasay ve ark. (7) yenidoğanın geçici takipnesinde göbek kord kanında kortizol ve serbest triiyodotironin (sT3) düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu göstermiştir. Glukokortikoidler fetüste erken akciğer olgunlaşması sırasında prolaktin ve hormonları ile sinerjik etkileşim içerisindedir. Doğumdan sonra tiroid stimulan hormon (TSH) pik düzeyi stres ile uyarılır. Bu şekilde akciğer surfaktan üretimi artar. Term bebeklerde bu TSH piki rapor edilmiştir (6). Prematüre bebeklerde ise geçici hipotiroidinin daha sık olduğu ve bununda RDS şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA<1500 g) bebeklerde tiroksin (T4) düzeyleri yenidoğanın olumsuz sonuçları (ölüm, intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi, serebral palsi) ile ilişkilidir (8). Ayrıca uzun dönemde konjenital hipotiroidinin (KH) nörogelişimsel sonuçlara olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir (9,10). Geç prematüre (GH 34-36 hafta arası) bebeklerde hormonları ile solunum desteği arasında ilişki olmadığı rapor edilmiştir. Ancak daha küçük olan ÇDDA bebeklerde düşük hormonları RDS şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (8,11). Çalışmamızda ÇDDA bebeklerde RDS ile hormonları ve KH ile RDS arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi Hastalar

Çalışmaya Ocak 2013 ile Ağustos 2017 arası Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne (YYBÜ) yatan <1500 g prematüre hastalar dahil edildi. Hastanemiz YYBÜ'sü her yıl yaklaşık 4000 hastanın tedavi edildiği, 130 küvöz ile üçüncü düzey referans hastanedir. Çalışma için yerel etik kuruldan (T.C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, karar no: 160/2017, tarih: 19.12.2017). Her hastanın YYBÜ'ye kabulü sırasında ailelerden bilgilendirilmiş, imzalı onam formu alınmıştır. Çalışmada yazarlar, uluslararası alanda kabul edilen kılavuzlara ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından getirilen ve 29 Ocak 1993 tarih ve 21480 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" ve daha sonra yayınlanan diğer yönetmelik ve yazılarda belirtilen hükümlere uymuştur.

Çalışma Protokolü

Çalışmaya katılan hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak toplandı. Hastane politikası olarak her hastanın TSH ve

serbest T4 (sT4) düzeyleri postnatal 5-7. günde bakıldı. Beş-yedi günden önce ölümlü sonuçlanıp, TSH ve sT4 düzeyleri olmayan hastalar değerlendirilmeye alınmadı. Hastanemiz YYBÜ'nde yatarak tedavi gören hastaların anormal fonksiyon test (TFT) sonuçları ikinci haftada ve taburculuk öncesi tekrarlandı. İkinci alınan örnekte TFT değerleri anormal olan hastalar KH kabul edilerek hormon (10-15 µg/kg/g levotiroksin) takviyesi başlandı. İkinci örnekte TFT'si normal olan hastalar normal fonksiyonu olarak tanımlanıp tedavi edilmedi. Düşük sT4<0,7 ng/dL, yüksek TSH>20 uIU/L olarak tanımlandı. KH ise TSH>20 uIU/L ile serbest T4<0,7 ng/dL konsantrasyon olarak tanımlandı (12,13). KH olup tedavi edilen gruba ultrasonografisi (USG) yapıldı. KH olan grubun tümüne hormon takviyesi başlandı. Gruplar KH olan ve KH olmayan olarak ayrıldı.

Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfaktan Uygulaması

Klinik ve radyografik olarak RDS bulguları olan bebeklerde, surfaktan tedavisi için eşik solunan havanın oksijen yüzdesi (FiO₂) ≥30, noninvaziv solunum desteği yetersizliğinde, ortalama hava yolu basıncı ve solunum sonu pozitif basınç değeri >7 cm H₂O olan hastalara RDS tanısıyla surfaktan verildi. Entübe hastalara entübasyon tüpünden, invaziv olmayan solunum desteği alanlara INSURE (entübe et, surfaktan ver, ekstübe et) yöntemi ile surfaktan verildi.

Fonksiyon Testlerinin Belirlenmesi

Fonksiyon testleri sT4 ve TSH konsantrasyonlarını belirlemek için elektrokemilüminesans immünoassay ilkesini kullanan Roche e601 (Roche diagnostic GmbH, Mannheim, Germany) analizörü ile gerçekleştirildi. Kullanılan örnekler serum veya plazmadan alındı. Fonksiyonel duyarlılığı 0,014 µIU/mL ve bulma limiti

0,005 uIU/mL. sT4 için varyasyon katsayısı (VK), sırasıyla 15,4 pmol/L ve 55,3 pmol/L konsantrasyonlarında %1,97 ve %2,98 idi. TSH için VK'ler sırasıyla 3,4 µIU/mL ve 13,6 µIU/mL konsantrasyonlarda %2,64 ve %2,42 idi.

Demografik Özellikler ve Klinik Sonuçlar

GH, doğum ağırlığı (DA), GH'ye göre küçük bebek (SGA; Fenton büyüme eğrilerine göre 10 persentil altında kalanlar (14), 1 ve 5. dakika Apgar skoru, cinsiyet, antenatal steroid uygulanması, annede hastalığı (hipertiroidi ve hipotiroidi) gestasyonel Diabetes mellitus (GDM) ve preeklampsi, mekanik ventilasyon ve oksijen destek süresi, surfaktan gerektiren RDS; belirlenmiş kriterlere göre surfaktan verilmesi (15), gibi demografik özellikler ve klinik sonuçlar kaydedildi. Ayrıca sT4 ve TSH değerleri tüm hastaların kayıt edildi.

KH tanısı alan (KH grubu) ve olmayan (KH olmayan) hastalar RDS açısından karşılaştırıldı. Ayrıca RDS olan ve olmayan olarak ayrılan gruplar KH sıklığı, TFT, demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırıldı.

İstatistik Analiz

Sonuçlar ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Sürekli değişkenler için bir student's t testi veya Mann-Whitney U testi uygulandı. Nominal değişkenler için χ^2 testi veya Fisher's exact testi uygulandı. İstatistiksel analizler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 İstatistiksel Paket kullanılarak yapılmıştır. $P < 0,05$ değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. Mevcut risk faktörleri için (GH ve DA) düzeltilmiş modele göre, RDS ile KH arasındaki ilişki için olasılık oranı (OR) = \pm %95, güven aralığı (GA) = %95 hesaplamak için lojistik regresyon analizi yapıldı.

Bulgular

Ocak 2013 ile Ağustos 2017 arası 729 hasta kaydı olup beş günden önce ölen 59 hastanın TFT verisi yoktu. Beş günden fazla yaşayan 670 hasta çalışmaya (GH: $27,5 \pm 1,3$ hafta, DA: 1014 ± 219 g) dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 670 hastanın 28'i (%4,2) KH tanısı aldı. Kalan 642 (%95,8) hastanın TFT'si normaldi. Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelde RDS oranı %61,8 (414/670) olarak bulundu. KH'si olan grupta RDS oranı (%71,4, n=20), KH olmayan gruptaki RDS oranına (%61,3, n=394) göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,001$) (Şekil 1). KH'si olan grupta GH ($27,2 \pm 1,1$ hafta) ve DA (974 ± 198 g), KH olmayan gruptaki GH ($28,2 \pm 1,2$ hafta) ve DA'ya (1072 ± 223 g) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla $p < 0,001$, $p = 0,021$). Tüm KH olan hastaların USG'si normaldi.

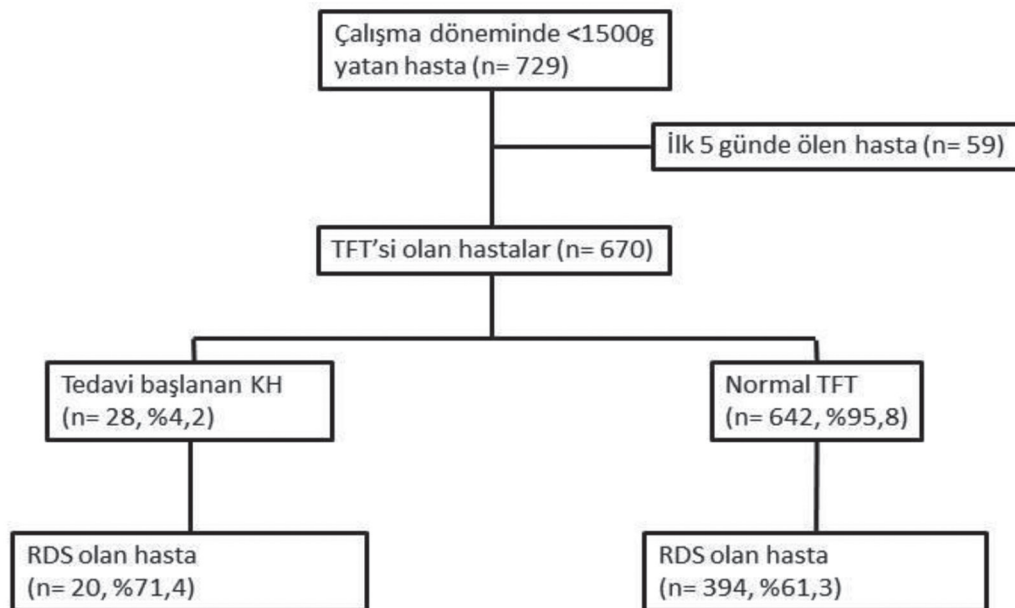
RDS grubunda GH ($27 \pm 1,3$ hafta) ve DA (841 ± 229 g), RDS olmayan gruptaki GH ($28,7 \pm 1,2$ hafta) ve DA'ya (1100 ± 211 g) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla,

$p < 0,001$, $p < 0,001$). Ayrıca, antenatal steroid oranı, 1. ve 5. dakika Apgar skoru RDS grubunda daha düşük bulunmuştur (sırasıyla, $p = 0,041$, $p = 0,010$, $p = 0,027$). Mekanik ventilasyon ve oksijen destek süresi RDS grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla, $p < 0,001$, $p < 0,001$). RDS olan ve olmayan hastalar arasında KH sıklığı (sırasıyla, %5,3 vs %2,3, $p = 0,015$) RDS olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. RDS tanısı alan ve olmayan gruplarda sT4 (sırasıyla, $0,87 \pm 0,4$ ng/dL vs $1,15 \pm 0,3$ ng/dL, $p = 0,004$), TSH (sırasıyla, $9,23$ (7,20-100) uIU/L vs $2,97$ (0,58-23,1) uIU/L, $p = 0,029$) açısından anlamlı fark tespit edildi. RDS olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet, SGA, annede hastalığı (hipotiroidi veya hipertiroidi), preeklampsi ve GDM açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Lojistik regresyon analizinde; KH ve RDS arasındaki ilişki iki farklı regresyon analiz modeline göre değerlendirildi. Model 1: KH'yi etkileyen faktörler GH, DA ve RDS için düzeltme yapıldı. Model 2: RDS haricinde diğerleri faktörleri GH ve DA düzeltildi. Modellemeye göre RDS tek başına, KH'nin sıklığı ile önemli ölçüde ilişkili değildi (OR = 0,47 %95 GA = 0,19-0,92 $P = 0,156$).

Tartışma

Çalışmamızın başlıca sonucu olarak, KH olan hastaların GH ve DA daha düşükken RDS oranları yüksek bulunmuştur. RDS olan hastaların GH ve DA'sı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, antenatal steroid oranları düşük ve solunum destek süreleri uzun bulunmuştur. Ayrıca KH grubunda GH ve DA düşüklüğü için lojistik regresyon analizi yapıldığında GH ve DA'dan bağımsız olarak RDS olan grupta KH sıklığı daha yüksek bulundu.



Şekil 1: <1500 g konjenital hipotiroidi ve respiratuvar distres sendromu sıklığı
KH: Konjenital hipotiroidi, RDS: Respiratuvar distres sendromu, TFT: Tiroid fonksiyon testi

Tablo 1: Respiratuvar distres sendromu olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri ve klinik sonuçları

Değişkenler	RDS olan (n=414)	RDS olmayan (n=256)	p
Gebelik haftası, hafta (ortalama ± SS)	27±1,3	28,7±1,2	<0,001*
Doğum ağırlığı, g (ortalama ± SS)	841±229	1100±211	<0,001*
SGA, n (%)	29 (7)	26 (10,1)	0,313
Kız cinsiyet, n (%)	186 (44,9)	135 (52,7)	0,271
1. dakika Apgar skoru, ortanca (minimum-maksimum)	5 (1-7)	6 (1-8)	0,010*
5. dakika Apgar skoru, ortanca (minimum-maksimum)	7 (2-9)	8 (3-10)	0,027*
Antenatal steroid tedavisi, n (%)	241 (51,7)	176 (68,7)	0,041*
Annede hipotiroidi, n (%)	24 (5,7)	11 (4,3)	0,347
Annede hipertiroidi, n (%)	0 (0)	1 (0,3)	0,618
Annede preeklampsi, n (%)	116 (28)	52 (20,3)	0,242
Anne GDM, n (%)	35 (8,4)	20 (7,8)	0,413
Mekanik ventilasyon süresi, gün, ortanca (minimum-maksimum)	9 (0-81)	3 (0-37)	<0,001*
Oksijen tedavi süresi, gün, ortanca (minimum-maksimum)	26 (1-147)	9 (2-116)	<0,001*
sT4, ng/dL (ortalama ± SS)	0,87±0,4	1,15±0,3	0,004*
TSH, uIU/L ortanca (minimum-maksimum)	9,2 (7,20-100)	2,97 (0,58-23,1)	0,029*
KH, n (%)	22 (5,3)	6 (2,3)	0,015*

BPD: Bronkopulmoner displazi, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, KH: Konjenital hipotiroidi, SGA: Gebelik haftasına göre küçük bebek, sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimulan hormon, RDS: Respiratuvar distres sendromu, SS: Standart sapma
*P <0,05 değerleri anlamlı kabul edildi

Akciğer gelişimde hormonlarının etkisi vardır (16). Geç prematürelde T4 düzeyi ile solunum sıkıntısı ilişkili değilken, ÇDDA bebeklerde solunum sıkıntısı ile ilişkili bulunmuştur (8,11). Ayrıca TSH düzeyinin RDS olan hastalarda daha düşük olduğunu rapor eden çalışmalar da vardır (17,18).

Bizim sonuçlarınıza göre hem KH grubunda RDS oranı yüksek, hem de RDS grubunda düşük sT4 ve yüksek TSH düzeyleri ile KH oranı yüksek bulunmuştur. Daha prematüre olan hastalar daha yüksek KH ve RDS oranları açısından risk altındadır (19-21). Fakat, Tanaka ve ark. (6) RDS ile TFT arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir. Hormonlarının RDS ile ilişkili olduğu gösterilse de postnatal hormon kullanımı RDS'de azalmaya neden olmamaktadır (22). Literatüre bakıldığında, araştırmalarda

T4 ve TSH düzeyleri bakılma zamanı daha çok postnatal ilk günler içinde olup, uzun dönemde KH tanısı ile klinik sonuçlara bakılmamıştır.

Annede preeklampsi ile yüksek TSH düzeyi ve düşük RDS oranı ilişkili, antenatal steroid ile düşük TSH düzeyi ve RDS oranı ilişkili, GDM ile yüksek RDS oranı ilişkili olsa da sonuçlarımız bu bilgiyi desteklemektedir (17,19). Ayrıca, RDS olan hastalarda daha prematüre olmalarından dolayı solunum destek süresi de uzun bulunmuştur (19). Çalışmamızda daha prematüre bebeklerde doğum sonrası TSH yüksekliği ile daha düşük sT4 düzeyi ve RDS oranı prematürelüğün getirdiği bir sonuçtur (8,20,21).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Araştırmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Retrospektif çalışma olmasından dolayı, RDS'de verilen sürfaktan sayısı ve TFT düzeyi ilişkisi değerlendirilememiştir. Ayrıca KH tanısı alan hastaların uzun dönem takipleri olmadığı için, KH'nin geçici veya kalıcı olması değerlendirilememiştir. Dolayısıyla geçici veya kalıcı KH ile RDS ilişkisi değerlendirilememiştir.

Sonuç

Özellikle hormonları başta olmak üzere birçok hormon akciğer ve nörogelişime etkilidir (9,10,16). Literatürde hormonları postnatal ilk günlerde değerlendirilmiş ve morbidite ilişkisine bakılmıştır. KH'si olan prematürelere morbiditelerini değerlendiren çalışma mevcut değildir. Prematüre morbiditelerini değerlendiren çalışmamızda, sonuçlarımız GH ve DA azaldıkça RDS ve KH riskinin arttığı bilgisini desteklemektedir. KH ve RDS ilişkisi açısından hasta sayısındaki çoğunluktan dolayı bu çalışmanın önemli bilgi paylaşımı sağladığı kanaatindeyiz. Hormonlarının prematüre morbiditeleri üzerine etkisinin bakılması için ileride yapılacak araştırmalar bu konudaki bilgi açığını önemli ölçüde kapatabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu'ndan onam alınmıştır (karar no: 160/2017, tarih: 19.12.2017).

Hasta Onayı: Her hastanın YYBÜ'ye kabulü sırasında ailelerden bilgilendirilmiş, imzalı onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunda bulunan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: U.Ç., Konsept: U.Ç., M.B., E.Y., Dizayn: U.Ç., E.Y., Veri Toplama veya İşleme: U.Ç., M.B., Analiz veya Yorumlama: C.T., U.Ç., Literatür Arama: B.Ö.B., E.Y., C.T., Yazan: U.Ç., B.Ö.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Dilmen U, Özdemir R, Tatar Aksoy H, et al. Early regular versus late selective poractant treatment in preterm infants born between 25 and 30 gestational weeks: a prospective randomized multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27:411-415.
2. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology.* 2017;111:107-125.
3. Wiingreen R, Greisen G, Ebbesen F, et al. Surfactant Need by Gestation for Very Preterm Babies Initiated on Early Nasal CPAP: A Danish Observational Multicentre Study of 6,628 Infants Born 2000-2013. *Neonatology.* 2017;111:331-336.
4. Dizdar EA, Sari FN, Aydemir C, et al. A randomized, controlled trial of poractant alfa versus beractant in the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol.* 2012;29:95-100.
5. Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, et al. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Pediatr Res.* 2017;81:240-248.
6. Tanaka K, Shimizu T, Hosaka A, et al. Serum free T4 and thyroid stimulating hormone levels in preterm infants and relationship between these levels and respiratory distress syndrome. *Pediatr Int.* 2007;49:447-451.
7. Atasay B, Ergun H, Okulu E, et al. The association between cord hormones and transient tachypnea of newborn in late preterm and term neonates who were delivered by cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:877-880.
8. Behme RM, Mackley AB, Bartoshesky L, et al. Thyroid function in late preterm infants in relation to mode of delivery and respiratory support. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27:425-430.
9. Heidari Z, Feizi A, Hashemipour M, et al. Growth development in children with congenital hypothyroidism: the effect of screening and treatment variables-a comprehensive longitudinal study. *Endocrine.* 2016;54:448-459.
10. Baysal BT, Baysal B, Genel F, et al. Neurodevelopmental Outcome of Children with Congenital Hypothyroidism Diagnosed in a National Screening Program in Turkey. *Indian Pediatr.* 2017;54:381-384.
11. Paul DA, Leef KH, Voss B, et al. Thyroxine and illness severity in very low-birth-weight infants. *Thyroid.* 2001;11:871-875.
12. Chiesa A, Prieto L, Mendez V, et al. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an argentine neonatal screening program (1997-2010). *Horm Res Paediatr.* 2013;80:185-192.
13. Olivieri A1, Fazzini C, Medda E; Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Horm Res Paediatr.* 2015;83:86-93.
14. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and new format. *BMC Pediatr.* 2003;16:3-13.
15. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, et al. Australian and New Zealand Neonatal Network. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2016; 138. pii: e20153985.
16. Bizzarro MJ, Gross I. Effects of hormones on fetal lung development. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2004;31:949-961, xii.
17. Ryckman KK, Spracklen CN, Dagle JM, et al. Maternal factors and complications of preterm birth associated with neonatal thyroid stimulating hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27:929-938.
18. Paul DA, Mackley A, Yencha EM. Thyroid function in term and late preterm infants with respiratory distress in relation to severity of illness. *Thyroid.* 2010;20:189-194.
19. Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfaktan Tedavi Rehberi. Türk Neonatoloji Derneği 2018 Güncellemesi.
20. Hashemipour M, Hovsepian S, Ansari A, et al. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review. *Pediatr Neonatol.* 2017;9572:30452-30457 pii: S1875.
21. Lee JH, Kim SW, Jeon GW, et al. Thyroid dysfunction in very low birth weight preterm infants. *Korean J Pediatr.* 2015;58:224-229.
22. Osborn DA, Hunt RW. Postnatal thyroid hormones for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD005946.

Biphasic Stridor Related to a Congenital Vallecular Cyst

Konjenital Vallecula Kisti ile İlgili Bifazik Stridor

© Fatih Günay¹, © Nisa Eda Çullas İlarlan¹, © Serhan Özcan², © Tanıl Kendirli², © Alican Akaslan³, © Süha Beton³, © Nazan Çobanoğlu⁴

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Ankara, Turkey

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Intensive Care, Ankara, Turkey

³Ankara University Faculty of Medicine, Department of Otolaryngology, Ankara, Turkey

⁴Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Pulmonology, Ankara, Turkey

Abstract

Congenital vallecular cyst (VC) is a rare but potentially fatal pathology in neonates and infants. It usually manifests with symptoms such as stridor, apnea and cyanosis that develop shortly after birth. Stridor is the most common encountered symptom. VC is frequently accompanied by laryngomalacia (LM) and LM is the most common cause of stridor in infants. Diagnosis can be made by flexible laryngoscopy or bronchoscopy. Surgery is the mainstay for VC treatment. Here we present an infant who had respiratory distress, biphasic stridor and cyanosis worsened during feeding and crying, and diagnosed VC. The respiratory symptoms of the patient recovered rapidly after surgical resection.

Key Words: Flexible Bronchoscopy, Infant, Respiratory Distress, Stridor, Vallecular Cyst

Öz

Konjenital vallecula kisti (VK) yenidoğanlarda ve bebeklerde nadir görülen ancak potansiyel olarak ölümcül bir patolojidir. Genellikle doğumdan kısa bir süre sonra ortaya çıkan stridor, apne ve siyanoz gibi semptomlarla kendini gösterir. Stridor en sık karşılaşılan semptomdur. VK'ye sıklıkla laringomalazi (LM) eşlik eder ve LM, bebeklerde en sık görülen stridor nedenidir. Teşhis fleksible laringoskopi veya bronkoskopi ile yapılabilir. Cerrahi, VC tedavisinin temelini oluşturur. Burada solunum sıkıntısı olan, beslenme ve ağlama sırasında bifazik stridor ve siyanozu kötüleşen ve VK tanısı konan bir süt çocuğu sunulmuştur. Cerrahi rezeksiyon sonrası hastanın solunum semptomları hızla düzelmiştir.

Anahtar Kelimeler: Fleksibl Bronkoskopi, Süt Çocuğu, Solunum Sıkıntısı, Stridor, Vallecula Kisti

Introduction

Congenital vallecular cyst (VC) is a rare condition in infants but it can lead to various symptoms and even deaths in newborns and infants by obstructing upper respiratory tract (1). Clinical presentation may manifest feeding difficulties and/or respiratory distress such as stridor, apneas, cyanosis, chest wall retraction and increase effort of breathing (2,3). Stridor is the most common encountered symptom (4). Symptoms of VC usually begin to appear at birth or in the first few weeks of life (5,6). Congenital laryngeal cysts are estimated at 1.87-3.49 cases per 100,000 live births, of which about 10.5% constitute

VC (7-9). Laryngomalacia (LM) is the most common cause of stridor in infants. Because of the resemblance of symptoms and frequent co-existence with LM, VC is often misdiagnosed as LM which can lead to delay in diagnosis (2,10,11). In this case report, we present an infant who had diagnosed VC.

Case Report

A 55-day-old girl was referred from another hospital to our pediatric intensive care unit (PICU) with the preliminary diagnosis of pneumonia and LM not responded to antibiotic treatment and invasive mechanical ventilation for 17 days.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Fatih Gunay, M.D.,
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Ankara, Turkey
Phone: +90-312-595-5763 E-mail: drfatgun@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2051-8176

Received/Geliş Tarihi: 21.06.2019 Accepted/Kabul Tarihi: 14.08.2019

©Copyright 2019 Ankara University Faculty of Medicine
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.
All content are under CC BY-NC-ND license.



She was a normal delivered baby at 37 weeks of gestation after an uneventful pregnancy with a birth weight of 3600 gr. She presented with respiratory distress and cyanosis worsened during feeding and crying for 3 days when she was 38-day-old, although she developed stridor in the third week of her life. On examination her weight was 3000 gr, height was 50 cm. with body temperature 36.6°C, hearth rate 140/minute, respiratory rate 25/minute, and 88% oxygen saturation with pulse oxymeter. She had biphasic stridor, suprasternal and subcostal retractions, and bilateral crackles were heard in both lung fields. Hypercapnia ($pCO_2=50$ mmHg) was detected with blood gas analysis. Chest X-ray revealed bilateral infiltration at lower zones. She was put on intravenous antibiotic and non-invasive ventilation support with nasal continuous positive airway pressure therapy after hospitalization in PICU. As many weaning attempts from non-invasive ventilation support were failed with severe stridor and cyanosis episodes, she was assessed by pulmonary computed tomography (CT) angiography for vascular ring with normal findings. Neck CT imaging reported a thickness at the left side of the aryepiglottic fold. Flexible bronchoscopy revealed a VC obstructing the respiratory tract (Figure 1). VC was resected and histopathological examination confirmed the diagnosis. All her symptoms were relieved postoperatively. As the patient was lost to follow up, it is not known whether she is still asymptomatic and growing well or not. Informed consent was obtained from patient's parent.

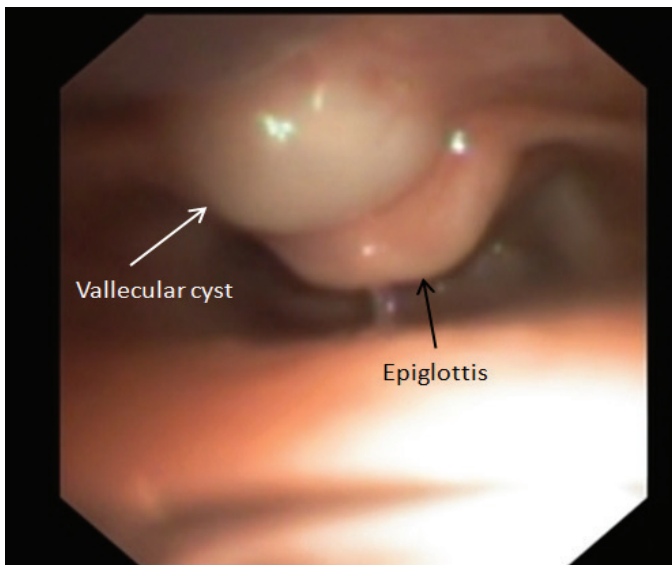


Figure 1: Flexible bronchoscopy image of upper airway showing a vallecular cyst

Discussion

Congenital laryngeal cyst is a rare clinical condition. Approximately 100,000 live births occur in 1.87-3.49 cases (7,8). Approximately 10.5% of congenital laryngeal cyst cases

are formed by VC (10). De Santo et al. (12), divided congenital laryngeal cysts into saccular and ductal types and VC is classified in ductal cysts and are also known as mucus retention cysts that arise when ductal cysts accumulate in the mucus together with the obstruction of the submucosal gland collecting duct. In the study conducted by Tsai et al. (10), the annual incidence of VC is estimated to be 5.3 cases per 100,000 live births. In other studies, the incidence of VC in congenital stridor cases was only 0.9-2.0 percent (13,14).

Stridor is the most common encountered symptom of VC (4). Generally, an inspiratory stridor suggests airway obstruction above the glottis while an expiratory stridor is indicative of obstruction in the lower trachea, and a biphasic stridor suggests a glottic or subglottic lesion (15). Although most of the patients reported in literature with VC were presented with inspiratory stridor, our patient presented with biphasic stridor.

Other symptoms of VC include dyspnoea, cyanosis, retractions, and feeding difficulties (1). Failure to thrive is an unusual presentation of VC (16). Although progressive stridor and cyanotic episodes, worsened during feeding and crying, were the most prominent initial complaints of our case, she was also below the 3rd percentile according to growth chart.

LM is the most common congenital anomaly of the larynx, and it is the most important cause of stridor in children under 6 months of age. Vascular ring and other anatomical or functional anomalies of airways like subglottic stenosis and vocal cord paralysis are among differential diagnosis of stridor in infants and newborns (17,18). Neck CT is a valuable method for detecting pathologies such as thyroglossal duct cyst, dermoid cyst, hemangioma, lymphangioma, and VC, and all of them have similar appearance with low-density image in CT (19). Our case was investigated with pulmonary CT angiography and neck CT imaging, but vascular ring or any other airway problems could not be detected. Although neck CT imaging of our patient revealed a thickness at the left side of the aryepiglottic fold, a clear diagnosis could not be made. This may be related to movement and respiration artifacts.

Endoscopy is indicated as the gold standard in the definitive diagnosis of laryngeal cysts in patients with persisting symptoms by using either a laryngoscope or a bronchoscope (20). For our patient, a flexible bronchoscopy was performed through nasal route by pediatric pulmonology specialist for laryngeal evaluation and VC was detected.

Surgery is the mainstay for VC treatment but recurrence was reported in the literature (20,21). Our patient's symptoms were relieved immediately after resection of VC. As the patient was lost to follow up, it is not known whether she is still asymptomatic and growing well or not.

Conclusion

Despite LM is the most common condition that can cause stridor and respiratory distress in infants, VC should be kept in mind in the differential diagnosis. Although generally, an inspiratory stridor suggests airway obstruction above the glottis while a biphasic stridor suggests a glottic or subglottic lesion, we have documented a VC presented with biphasic stridor in an infant which may be an exception that prove the rule.

Ethics

Informed Consent: Informed consent was obtained from patient's parent

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: N.Ç., T.K., Design: N.Ç., F.G., N.E.Ç.İ., Data Collection or Processing: F.G., N.E.Ç.İ., A.A., S.Ö., Analysis or Interpretation: N.Ç., S.B., T.K., F.G., Literature Search: N.Ç., F.G., N.E.Ç.İ., Writing: N.Ç., F.G., T.K., N.E.Ç.İ., S.Ö., A.A., S.B.

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

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

- Mitchell DB, Irwin BC, Bailey CM, et al. Cysts of the infant larynx. *J Laryngol Otol.* 1987;101:833-837.
- Gutierrez JP, Berkowitz RG, Robertson CF. Vallecular cysts in newborns and young infants. *Pediatr Pulmonol.* 1999;27:282-285.
- Hsieh WS, Yang PH, Wong KS, et al. Vallecular cyst: an uncommon cause of stridor in newborn infants. *Eur J Pediatr.* 2000;159:79-81.
- Tuncer U, Aydogan LB, Soyulu L. Vallecular cyst: a cause of failure to thrive in an infant. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002;65:133-135.
- Khashu M, Osioviç H, Kozak F, et al. Congenital epiglottic cyst presenting with severe airway obstruction at birth. *J Perinatol.* 2006;26:71-72.
- Lee WS, Tsai CS, Lin CH, et al. Airway obstruction caused by a congenital epiglottic cyst. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000;53:229-233.
- Pak MW, Woo JK, Van Hasselt CA. Congenital laryngeal cysts: current approach to management. *J Laryngol Otol.* 1996;110:854-856.
- Prowse S, Knight L. Congenital cysts of the infant larynx. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76:708-711.
- Arens C, Glanz H, Kleinhasser O. Clinical and morphological aspects of laryngeal cysts. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1997;254:430-436.
- Tsai YT, Lee LA, Fang TJ, et al. Treatment of vallecular cysts in infants with and without coexisting laryngomalacia using endoscopic laser marsupialization: fifteen-year experience at a single-center. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77:424-428.
- Sands NB, Anand SM, Manoukian JJ. Series of congenital vallecular cysts: a rare yet potentially fatal course of upper airway obstruction and failure to thrive in the newborn. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;38:6-10.
- De Santo LW, Devine KD, Weiland LH. Cysts of the larynx-Classification. *Laryngoscope.* 1970;80:145-176.
- Birch DA. Laryngeal stridor in infants and children: a study of 200 cases. *J Laryngol Otol.* 1961;75:833-840.
- Holinger LD. Etiology of stridor in the neonate, infant and child. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1980;89:397-400.
- Leung AK, Cho H. Diagnosis of stridor in children. *Am Fam Physician.* 1999;60:2289-2296.
- Oluwole M. Congenital vallecular cysts: a cause of failure to thrive. *Br J Clin Pract.* 1996;50:170.
- Zoumalan R, Maddalozzo J, Hollinger LD. Etiology of stridor in infants. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007;116:329-334.
- Koch BL. Cystic malformations of the neck in children. *Pediatr Radiol.* 2005;35:463-477.
- Lev S, Lec MH. Imaging of cystic lesions. *Radiol Clin North Am.* 2000;38:1013-1027.
- Leibowitz JM, Smith LP, Cohen MA, et al. Diagnosis and treatment of pediatric vallecular cysts and pseudocysts. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75:899-904.
- Chen EY, Lim J, Boss EF, et al. Transoral approach for direct and complete excision of vallecular cysts in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75:1147-1151.

Atipik Bir Lokalizasyonda Ekrin Porokarsinom

Eccrine Porocarcinoma on an Unusual Location

© Necip Sefa Özden¹, © Arda Özdemir¹, © Nijat Babayev¹, © Aylin Okçu Heper², © Burak Kaya¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Ekrin porokarsinom, ekrin ter bezlerinin intraepidermal duktal kısmından gelişen nadir görülen malign adneksiyel tümördür. Sıklıkla alt ekstremitelerde ve nadiren saçlı deri, yüz, kulak, gövde ve üst ekstremitelerde görülür. Benign bir lezyon olan ekrin poromadan geliştiği düşünülmektedir. Olguların sıklığının az olması nedeniyle cerrahi tedavi protokolü kesin olarak belirlenmemiştir. Bu olgu sunumunda saçlı deride atipik olarak parietal bölge yerleşimli bir ekrin porokarsinom olgusu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Deri Eki Tümörleri, Ekrin Porokarsinom, Pariyetal Bölge

Abstract

Eccrine porocarcinoma is a rare malignant adnexal tumor that develops from the intraepidermal ductal part of eccrine sweat glands. It is commonly seen in the lower extremity and rarely in the scalp, face, ear, body and upper extremity. The surgical treatment of eccrine porocarcinoma is controversial as this is a rare tumor. In this case report, a 38-year-old patient of eccrine porocarcinoma on atypical localization of the scalp is presented.

Key Words: Skin Adnexial Tumors, Eccrine Porocarcinoma, Parietal Region

Giriş

Ekrin porokarsinom (malign ekrinporoma) ter bezlerinin nadir görülen malign bir tümördür. Literatürde ekrin porokarsinom olgularının, tüm epitelyal deri tümörlerininin %0,005- %0,01'ni oluşturduğu belirtilmiştir (1).

Ekrin porokarsinom ilk olarak 1963 yılında Pinkus-Mehregan tarafından epidermotropik ekrin karsinom olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 1969 yılında Mishma-Morioka tarafından ekrin porokarsinom tanımı önerilmiştir (1,2). Ekrin poromalar sıklıkla el volar yüz ve ayakta görülürken bunun aksine ekrin porokarsinoma %50 oranında alt ekstremitelerde ve daha nadir olarak da saçlı deri, yüz, üst ekstremitelerde ve abdomende rastlanmaktadır. Ekrin porokarsinomların saçlı derideki en sık lokalizasyonu ise oksipital bölgedir. Cerrahi tedavi sonrası

%17 oranında lokal rekürrens, %11 oranında uzak metastaz görülmektedir (3,4). Burada 30 yaşında erkek hastada sol pariyetal bölgede ortaya çıkan ekrin porokarsinom olgusu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Otuz yaşında erkek hasta, saçlı deri sol pariyetal bölge üzerinde 2x2 cm boyutlarında, alttaki yapılarla fikse, lobulasyonlu, eksofitik, progresif büyüme gösteren, kaşıntısız ve ağrısız kitle nedeniyle dermatoloji kliniğine başvurmuş ve burada hastaya tanısal amaçlı insizyonel biyopsi yapılmıştır. Yapılan biyopsi "Ekrin diferansiyasyonlu benign deri eki tümörü: Nodüler kistik hidroadenoma; lezyon ile devamlılık gösteren cerrahi sınırlar" olarak raporlanmıştır. Kitlenin kraniyel invazyonunun değerlendirilmesi için kraniyal bilgisayarlı

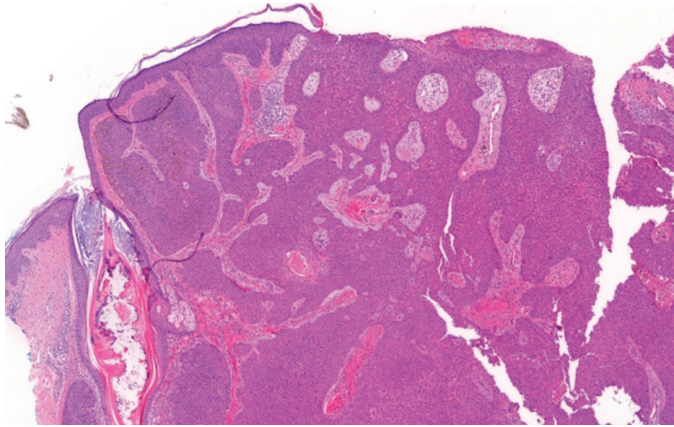
Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Doç. Dr. Burak Kaya,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 595 6148 E-posta: drburak@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8516-3658

Geliş Tarihi/Received: 21.09.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 09.12.2019

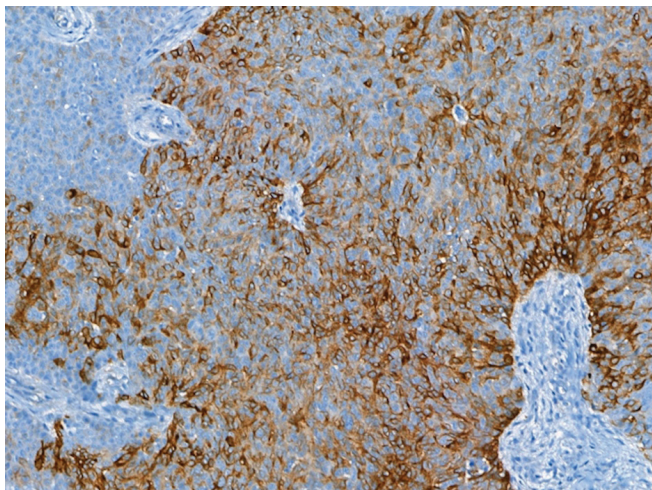
©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



tomografi (BT) yapılmıştır. Kraniyal BT'de sol pariyetal bölgede deri altı yaklaşık 1,5 cm santrali hipodens, periferi kontrastlanan düzgün sınırlı nodüler lezyon saptanmış; lezyon kemik üzerindeki yumuşak dokuya dayalı olduğu ancak kemik değişikliği olmadığı görülmüştür. Sonrasında lezyon kulak, burun ve boğaz hastalıkları kliniğinde eksize edilmiştir. Yapılan histopatolojik incelemede, H-E kesitlerde düzensiz parçalar halindeki materyallerin çoğunluğunun tümör dokusundan oluştuğu izlenmiştir. Tümörün, epidermisten köken alarak dermiste, değişken büyüklükte hücre grupları ve kordonlar oluşturan "poroid" özellikte, yer yer bir miktar pleomorfizm ve mitozlar sergileyen skuamoz hücrelerden oluştuğu saptanmıştır (Şekil 1). Bu özellikleri ile ilk histomorfolojik değerlendirmede poroid özellikte benign deri eki tümörü düşünülmüştür. İmmünohistokimyasal incelemede tümöral hücrelerde yer yer odaklar halinde EMA (Şekil 2), fokal seyrek CK7 (Şekil 3) boyanması saptanmıştır. CEA, CK20, BerEp4 negatif olarak izlenmiştir. P53 ile çok yaygın nükleer boyanma (Şekil 4) ve



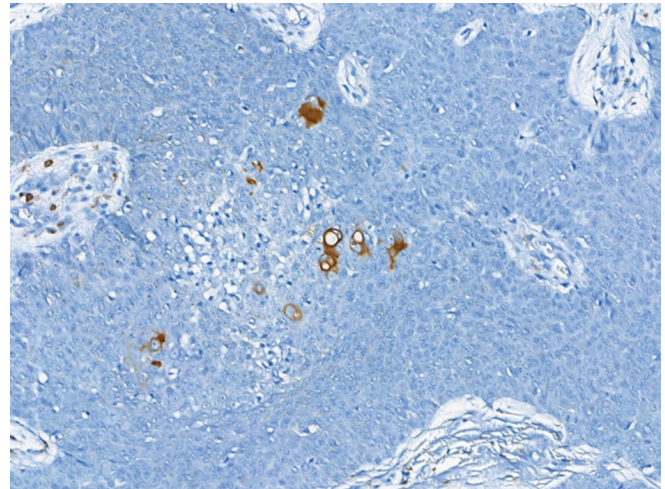
Şekil 1: Epidermis bazali ile ilişkili, dermiste kordonlar ve düzensiz hücre grupları şeklinde yerleşen, "poroid" özellikte skuamoz hücrelerden oluşan tümöral doku; H-Ex4,1



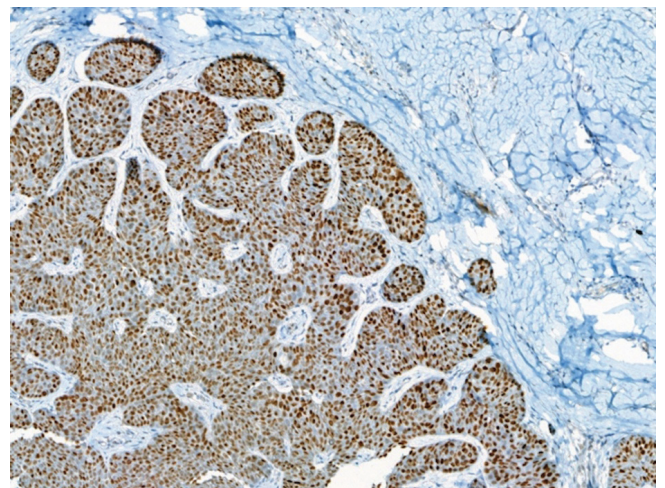
Şekil 2: Tümöral hücrelerde EMA boyanması; x20,7
EMA: Epitelyal membran antijeni

Ki-67 ile özellikle lezyon periferinde yüksek proliferatif indeks (Şekil 5) saptanmıştır. Bu bulguların sonucunda özellikle Ki-67 proliferasyon indeksinin yüksekliği, belirgin p53 pozitifliği bulunması ve immünohistokimyasal boyamalar sonrasında yapılan H-E kesitlerde fokal invazyon odaklarının saptanması (Şekil 6) nedeni ile lezyon porokarsinom olarak değerlendirilmiştir. Cerrahi sınırların pozitif olması nedeniyle ileri tekik ve tedavi amaçlı hasta kliniğimize yönlendirilmiştir. Hastanın lezyonunun kliniğimize başvuru sırasındaki görünümü Şekil 7'de yer almaktadır.

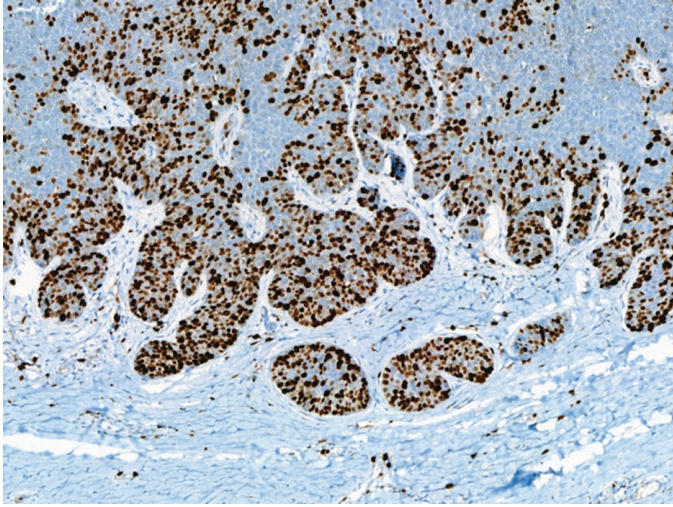
Hastanın lenfadenopati açısından değerlendirilmesi amacı ile hastaya bilateral boyun ultrasonu (USG) planlandı. USG'de reaktif görümlü birkaç adet lenf nodü dışında patolojik bir bulgu tespit edilmedi. Ek olarak sistemik tutulum açısından pozitron emisyon tomografi-BT (PET-BT) istendi. Yapılan görüntülemelerde vücutta herhangi bir alanda patolojik 18-FDG tutulumu izlenmedi ve metastaz düşündürecek bulgu saptanmadı.



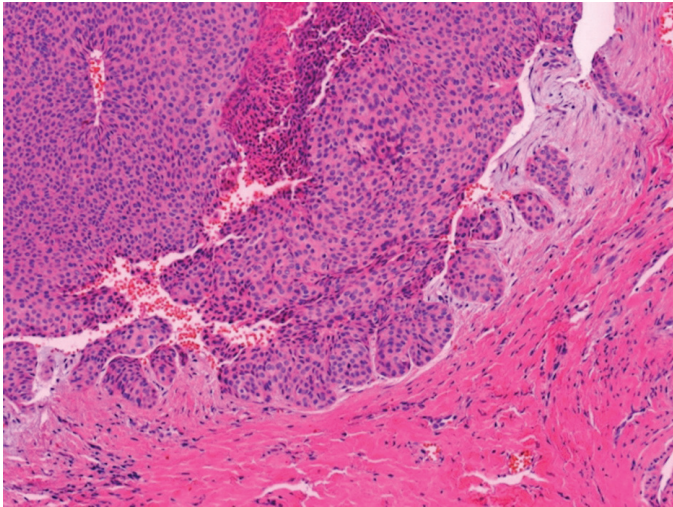
Şekil 3: Tümöral hücrelerde fokal CK7 boyanması; x24,2
CK7: Sitokeratin 7



Şekil 4: Tümörde yaygın P53 boyanması; x15



Şekil 5: Tümörde özellikle periferdeki yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi; x14,8



Şekil 6: Tümöral hücre gruplarının periferindeki invaziv özellikte küçük hücre grupları; H-Ex17,5



Şekil 7: Hastanın tarafımıza ilk başvurusu sırasındaki lezyonun görünümü

Bu aşamadan sonra hasta, ektrin porokarsinom tanısı ile genel anestezi altında geniş eksizyon ve eş zamanlı rekonstrüksiyon amacıyla hazırlandı. Hastadan istenen tam kan sayımı, tam biyokimya, koagülasyon parametreleri ve viral marker testleri normal sınırlardaydı. Kitle alttaki periost da dahil edilerek 2 cm sınırlarla eksize edildi ve oluşan defekt oksipital arter bazlı rotasyon febi ile onarıldı. Eksize edilen kitle histopatolojik değerlendirme amacı ile patoloji laboratuvarına gönderildi. Hastanın rekonstrüksiyon planını içeren preoperatif görünümü Şekil 8'de, erken postoperatif görünümü ise Şekil 9'da gösterilmiştir. Hasta uygun pansuman yapılarak, antibiyotik ve anti enflamatuvar ilaçları reçete edilip poliklinik kontrolleri düzenlenerek taburcu edildi. Hastanın postoperatif histopatolojik incelemesi "Rezidüel porokarsinom, Clark 4 invazyon derinliği, tümör kalınlığı 4 mm'dir. Tümör derin cerrahi sınırdan 7,5 mm uzaklıktadır. Tümör en yakın cerrahi sınırdan en az 2 cm uzaklıktadır. Lenfovasküler ve perinöral invazyon izlenmemiştir" şeklinde raporlanmıştır.

Hastaya herhangi bir adjuvan kemoradyoterapi verilmedi. Üç aylık takip süresince yapılan kontrol muayenesinde nüks saptanmadı (Şekil 10).



Şekil 8: Hastanın eksizyon ve rekonstrüksiyon planını içeren preoperatif görünümü



Şekil 9: Hastanın ameliyat sonundaki görünümü



Şekil 10: Hastanın postoperatif 1. ay görünümü

Tartışma

Ektrin porokarsinom ektrin ter bezlerinin intraepidermal duktal kısmından köken alan malign deri eki tümörüdür. Ektrin porokarsinoma literatürde malign hidroakantom simpleks, malign intraepitel ektrin poroma, ektrin poroepitelyoma, malign siringoakantoma, displastik poroma ve ter bezi karsinomu olarak da adlandırılmaktadır (2).

Ektrin porokarsinom sıklıkla 50 yaş üzerinde, erkek ve kadınlarda eşit oranda görülmektedir. Büyüme paterni asimetrik, solid ve nodüler olup kitle sınırları infiltratif paterndedir (5). Olguda bahsedilen hasta ise 50 yaş altında genç erkektir. Ektrin porokarsinom saçlı deride en sık oksipital alanda görülmekle beraber Ritter ve ark. (4) tarafından kitlenin perikraniyuma invaze olduğu ve intrakraniyal yayılımın mevcut olduğu olgular bildirilmiştir (3). Literatürde iki adet pariyetal bölge yerleşimli ektrin porokarsinom olgusu bildirilmiştir. Bahsedilen olguda da tümör nadir ve atipik bir yerleşim yeri olan pariyetal bölgededir.

Ektrin porokarsinomun patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber tümörün lokal travma sonrası mevcut ektrin poromaların malign transformasyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Tümörün nadiren denova geliştiğini bildiren olgular da mevcuttur. Son dönemde yapılan çalışmalarda p53 tümör

supressör geninin ektrin porokarsinom kanserogenezinde rol oynadığı saptanmıştır. Bahsedilen olguda herhangi bir travma ve öncül lezyon mevcut olmamakla beraber tümörün histopatolojik olarak belirlenmiş p53 mutasyonu ile beraber *de novo* olarak geliştiği düşünülmektedir (6,7).

Histopatolojik tanı invaziv bir patern gösteren malign hücre kümelerinin varlığı, patolojik duktal ve ektrin farklılaşma ile sitolojik pleomorfizm varlığına dayanarak konur (6). Olgularda malignite kriterleri farklı yoğunluklarda ve odakal olarak izlenebilmekte; yüzeyi benign deri eki tümörü özelliğinde olurken, daha derin alanlarında malignite kriterleri içeren alanlar bulundurulabilmektedir. Nitekim ilk yüzeysel insizyonel biyopside, malignite kriterleri içermeyen ektrin diferansiyasyonlu deri eki tümörü ile uyumlu odakların varlığı olgunun "Nodüler Ektrin Hidradenom" olarak tanı almasına neden olmuştur. Ektrin porokarsinom ayırıcı tanısında bulunan diğer lezyonlar diğer ektrin farklılaşmalı deri eki tümörleri, seboroik keratoz, *in situ* skuamoz hücreli karsinom, melanoma *in situ*, Paget hastalığı, pyojenik granülom olarak sayılabilir. İmmunohistokimyasal çalışmalar ektrin porokarsinomların ayırıcı tanısında yardımcı olmaktadır. Tümör HMWCK, CK7, EMA için immünohistokimyasal olarak pozitif, pCEA için zayıf pozitif, mCEA ve BerEP4 için negatif olarak saptanır (8).

Almeida ve ark. (6) tarafından tümörün mitotik indeksinin 14/HPF'nin üzerinde ve kalınlığının 7 mm'nin üzerinde olması, lenfovasküler invazyon varlığı ve eksizyon sonrası cerrahi sınır pozitifliği durumunda ektrin porokarsinomların daha agresif seyrettiği bildirilmiştir (9). Tümör kalınlığının 7 mm üzerinde olması lenfatik metastaz olasılığını artırmaktadır. Sunulan olguda, patolojik inceleme sonucu tümör kalınlığı 4 mm ve bütün cerrahi sınırlar negatiftir.

Tümör erken evrelerde (porokarsinom *in situ*) epidermisin alt üçte birinde horizontal ve pagetoid olarak yayılmaktadır. İleri evrelerde ise tümör vertikal olarak dermis ve subkütan yağ dokuya invaze olmaktadır. Ektrin porokarsinoma tedavisinde 2 cm'lik sağlam sınırla geniş lokal eksizyon literatürde kabul gören tedavi şeklidir. Lenf nodü tutulumu varsa lenf nodü diseksiyonu gereklidir. Lenf nodü tutulumunun olduğu olgularda mortalite %67 olarak bildirilmiştir (10). Ektrin porokarsinomda sentinel lenf nodü diseksiyonun rolü henüz kesin olarak bilinmemektedir (9,10). Wittenberg ve ark. (11) beş ektrin porokarsinom olgusunu Mohs mikroskopik cerrahi ile tedavi etmiş ve bu olguların hiçbirinde beş yıllık takip süresinde rekürens görülmeyişini bildirmişlerdir. Olgumuzda tümör 2 cm'lik sağlam sınırla periostla beraber enblok olarak eksize edip defekt oksipital arter bazlı rotasyon flebi ile onarılmıştır. Cerrahi tedavi sonrası %17 gibi yüksek oranda lokal rekürens bildirilmiş olması nedeni ile kliniğimizce eksizyon spesmenine periostun da dahil edilmesi görüşü benimsenmiştir.

Metastatik lezyonlar kemoterapi ile tedavi edilmektedir. Abenzo ve Ackerman (12) tümörün pagetoid yayılması nedeniyle primer tümörün metastazdan anlamlı olarak ayırt edilmesinin zor olduğunu bildirmişlerdir. Metastatik lezyonlara intralezyonel interlökin-2 ve interferon-alfa tedavisinin yararlı olabileceği öne sürülmüştür ancak bunu destekleyecek herhangi bir klinik çalışma mevcut değildir. Briscoe ve ark. (13) tarafından Melfalan ve intraarteriyel 5-flurourasil infüzyonu ile metastatik lezyonların tamamen tedavi edilebildiği bildirilmiştir. Plunkett ve ark. (14) tarafından yapılan çalışmada Docetaxel® tedavisi ile birkaç ay sonra tümörün remisyonunu gözlemlemişlerdir. Olguda herhangi bir lenf nodü veya uzak metastaz saptanmadığından hastaya adjuvan bir tedavi planlanmamıştır.

Sonuç

Nadir görülen malign bir tümör olan ekrin porokarsinomların atipik bir lokalizasyon olan pariyetal bölgede bile ayırıcı tanıda akılda tutulmalı ve histopatolojik-immünohistokimyasal bulgularla doğru teşhis konulduktan sonra uygun bir şekilde tedavi edilmelidir.

Etik

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen hastanın bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, tüm fotoğraflar kliniğimizin fotoğraf makinesi ile çekilmiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.K., Konsept: A.O.H., N.S.Ö., N.B., Dizayn: B.K., A.O.H., Veri Toplama veya İşleme: A.Ö., Analiz veya Yorumlama: N.S.Ö., Literatür Arama: N.S.Ö., A.Ö., Yazan: N.S.Ö., N.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Chang O, Elnawawi A, Rimpel B, et al. Eccrine porocarcinoma of the lower extremity: A case report and review of literature. *World J Surg Oncol.* 2011;9:94.
2. Permi HS, Bhat, SP, Bhat VS. Eccrine porocarcinoma of scalp: an uncommon tumor at an unusual site. *Indian J Surg Oncol.* 2011;2:145-147.
3. Matloub HS, Cunningham MW, Yousif NJ, et al. Eccrine porocarcinoma. *Ann Plast Surg.* 1988;20:351-355.
4. Ritter AM, Graham RS, Amaker B, et al. Intracranial extension of an eccrine porocarcinoma. Case report and review of the literature. *J Neurosurg.* 1999;90:138-140.
5. Obaidat NA, Alsaad KO, Ghazarian D. Skin adnexal neoplasms—part 2: an approach to tumours of cutaneous sweat glands. *J Clin Pathol.* 2007;60:145-159.
6. Almeida M, Ogata DC, Montenegro MFG, et al. Eccrin porocarcinoma (malignant ecrin poroma): a series of eight challenging cases. *Clinics.* 2010;65:739-742.
7. Permi HS, Bhat SP, Prasad HLK, et al. Eccrine porocarcinoma of scalp: an uncommon tumor at an unusual site. *Indian J Surg Oncol.* 2011;2:145-147.
8. Bartoš V, Kullová M. Eccrine Porocarcinoma: A Case Report of a Rare Skin Malignancy (Dermatopathologic View). *Galician Medical Journal.* 2017;24:E201711-E201711.
9. Robson A, Greene J, Ansari N. Eccrine porocarcinoma (malignant eccrine poroma): A clinicopathologic study of 69 cases. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:710-720.
10. Lloyd MS, El-Muttardi N, Robson. A Eccrine porocarcinoma: a case report and review of the literature. *Can J Plast Surg.* 2003;11:153-156.
11. Wittenberg GP, Robertson DB, Solomon AR, et al. Eccrine porocarcinoma treated with Mohs micrographic surgery: a report of five cases. *Dermatol Surg.* 1999;25:911-913.
12. Abenzo P, Ackerman BA. Neoplasms With Eccrine Differentiation: Ackerman's Histologic Diagnosis of Neoplastic Skin Diseases: A Method by Pattern Analysis. Philadelphia: Lea & Febiger; 1990. pp. 415-431.
13. Briscoe KE, Grage T, Kennedy BJ. Sustained complete remission of metastatic sweat gland carcinoma following regional hyperthermic perfusion. *JAMA.* 1978;240:51-52.
14. Plunkett TA, Hanby AM, Miles DW, et al. Metastatic eccrine porocarcinoma: response to Docetaxel (Taxotere) chemotherapy. *Ann Oncol.* 2001;12:411-414.

Referee Index

- Adalet Aypak
Ahmet Hakan Haliloğlu
Ahmet Metin Őanlı
Ali Ersin ZümrütbaŐ
Anıl Tapısız
Arda Demirkan
Arsenal Sezgin Alikanoğlu
Arzu Oğuz
Arzu Tüzüner
Ayfer Tezel
Ayhan Abacı
Ayhan Bülent Erkek
Aylin Heper
Aynur Turan
Ayşe KarataŐ
Ayşe Tülin Güleç
Ayşe Yasemin Tezer Tekçe
Aysun Yalçı
Aytekin Akyol
B. İmge Ergüder
Banu Eriş Gülbay
Banu Evranos
Başak Ceyda Orbey Meço
BaŐar Candemir
Belgin Can
Berkan ReŐorlu
Berna Arda
Betül Ulukol
Bilge Aldemir kocabaŐ
Bircan Kayaaslan
Birkan Sonel Tur
Burak Kaya
Burcu Yanık
Çağatay Özdöl
Çağdaş Özdöl
Çağlar Uzun
Can Ateş
Canan Togay IŐıkay
Canan Yücesan
Cansın Tulunay Kaya
Cem AtbaŐođlu
Cemil Yağcı
Cevriye Cansız Ersöz
Ciğdem Kader
Ciğdem Yıldırım Güçlü
Demet Menekşe Gerece
Deniz Çalışkan
Deniz Seçkin
Deniz Sezgin
Deniz Sözmener Cılız
Ekim Gümeler
Ela Cömert
Elif Baysal
Elif Nisa Ünlü
Elif Peker
Emel Güneş
Emine Çölgeçen
Erdoğan Kavlak
Esra Özkavukçu
Esra Yürümez
Evren Üstüner
Fatih Yakar
Fatma Gülrü Erdoğan
Fatma Mızıkacı
Ferit KuŐcu
Filiz Alkaya Solmaz
Fırat Akın Kocaay
Fügen Yörük
Gökmen Kahiloğulları
Gül Bora
Gülnur Göllü Bahadır
Güneş Eken Arık
Hakan Arslan
Hakan Çakın
Hakan Kutlay
Halise Devrimci Özgüven
Hamza Karabağ
Hasan Çağlar Uğur
Hatice Gül Hatipoğlu
Hatice Ilgın Ruhi
Hayati Deniz
Haydar Celasin
Haydar Gök
Hüseyin Ede
Hüseyin Göksülük
İbrahim Karaman
İbrahim Tek
İŐtar Dolapçı
Kadri Burak Ethemoğlu
Kâmil Gülpınar
Kıvılcım Yavuz
Korhan Kahraman
KurtuluŐ Kaya
Lütfi Soylı
M. Melli
M. Demir Bajın
Mehmet Akif SomdaŐ
Mehmet Arslan
Mehmet Bektaş
Mehmet İlker Gökce
Mehmet Kıyan
Meltem Baykara
Mikail İnal
Mine Esin Ocaktan
Mine Hayriye Sorgun
Muhammed Evvah Karakılıç
Murat Cinel
Murat Özkan
Murat Varlı
Mustafa Bahadır İnan
Mustafa Şırlak
Nalan Metin Aksu
Nedim Çekmen
Nihal Apaydın
Nuran Tükçapar
Nuray Haliloğlu
Orçun Çiftci
Ozan Yazıcı
Özgür Demir
Özlem Boybeyi
Pınar Uran
R. Murat Akal
Ramazan Akçan
Recep Karamert
Salih Taşkın
Şebnem KoldaŐ Doğan
Seda Tezcan
Selcen Yüksel
Selmin Karataylı Özgürsoy
Őeminur Haznedaroğlu
Serdar Gül
Serhan Tuncer
Serhat Birengel
Őerife Esra Çetinkaya
Sibel Doğan
Süha Beton
Şule Mine Bakanay Öztürk
Şule Şengül
Teslime Atlı
Togay Müderris
Tolga TaŐçı
Tuğba Moralı Güler
Tülin Bedük
Turan Çolak
Tutku Soyer
Uğur Canpolat
Vildan Özkocaman
Volkan Genç
Yeliz Dadalı
Yusuf Hakan Çavuşoğlu
Zeliha Aslı Demir
Zeynep Atay
Züleyha Kazak Bengisun

Author Index

Abdullah Arslan.....	29	Cem Nedim Yüçetürk.....	184
Ahmed Majid Naji Agha Oghali	231	Cemre Tekin.....	156
Ahmet Aydın.....	97	Cüneyt Tayman.....	362
Ahmet Burak Oğuz.....	235	Çağdaş Baran.....	247
Ahmet Cem Dural.....	106	Çiğdem Soydal.....	251
Ahmet Dağtekin.....	227	Çiğdem Yıldırım Güçlü.....	328
Ahmet Hakan Öztürk.....	227	Deniz Kızılaslan.....	199
Ahmet Rüçhan Akar.....	247	Derya Biriken.....	34
Ahmet Sürek.....	106	Derya Erdoğan.....	349
Akın Fırat Kocaay.....	251	Derya Gökmen.....	1
Alev Şahinöz.....	66	Derya Ümit Talaş.....	227
Ali Abbas Yılmaz.....	328	Dilara Beşli Çelik.....	134
Ali Ağuş.....	150	Dilek Erdinli.....	29
Ali İhsan Hasde.....	247	Dilek Yağcı Çağlayık.....	291, 298
Ali Savaş.....	209	Dursun Aras.....	54, 307
Ali Uysal.....	192	Duygu Siddıkoğlu.....	1
Alican Akaslan.....	367	Erbu Yarci.....	362
Arda Demirkan.....	235	Elif Hande Özcan Çetin.....	307
Arda Özdemir.....	370	Elif Peker.....	140, 144
Aslı Tok Özen.....	161	Elmas Öğüş.....	184
Atilla Aral.....	268	Emine Çiğdem Özer.....	134
Aylin Akbulut.....	184	Emre Demir.....	277, 356
Aylin Okçu Heper.....	370	Ender Durualp.....	66
Aysun Genç.....	150, 161	Engin Kara.....	227
Aysun Kara Uzun.....	66	Enis Öztürk.....	106
Ayşe Karaman.....	349	Eralp Tutar.....	156
Ayşe Semra Güreser.....	291	Ercan Yenilmez.....	174
Ayşegül Gürsoy Çoruh.....	127, 144	Erdal İnce.....	134
Ayten Kayı Cangır.....	241	Erdem Birgi.....	76
Bahar Çuhacı Çakır.....	66	Erdeniz Eriş.....	29
Bahar Tekin Tak.....	54, 307	Eren Toplutaş.....	199
Baki Hekimoğlu.....	76	Ergin Çiftçi.....	134
Basak Ceyda Meço.....	328	Esra Çakmak Taşkın.....	134
Başak Gülpınar.....	127, 140	Evren Özçınar.....	247
Baver Acar.....	102	Evrin Kahramanoğlu Aksoy.....	179
Behnan Gülünay.....	235	Eyyub SM Al-Beyati.....	218
Bengü Nisa Akay.....	205	Fatih Günay.....	134, 267
Berat Cem Özgür.....	184	Fatih Yakar.....	218
Berna Evranos Öğmen.....	167	Fatma Bayrakdar.....	298
Berna İmge Aydoğan.....	192	Ferdane Sapmaz.....	179
Beyza Doğanay Erdoğan.....	1	Fırat Özcan.....	54, 307
Bilal Shukuruyev.....	218	Filiz Çay Şenler.....	251
Birkan Sonel Tur.....	161	Firdevs Aşşenur Ekizler.....	54, 307
Buğra Bilge Keseroğlu.....	184	Furkan Atakan Akın.....	121
Burak Kaya.....	114, 370	Gökhan Koca.....	184
Buse Özer Bekmez.....	362	Gökhan Kocaman.....	241
Bülent Mustafa Yenigün.....	241	Gözde Vatanserver.....	254
Cabir Yüksel.....	241	Gül Doğan.....	277
Can Ateş.....	277	Güle Çınar.....	111
Celal Bağdatoğlu.....	227	Gülşah Kaygusuz.....	114
Cem Erdoğan.....	199	Güneş Ünal.....	13

Author Index

Güngör Utkan.....	24	Muhittin Cenk Akbostancı.....	209
Gürcan Günaydın.....	39	Murat Faik Erdoğan.....	167
Gürsel Dursun.....	91, 231	Murat Güvener.....	97
Güvenç Doğan.....	277, 356	Murat Özkan.....	241
Habibe Kafes.....	54, 307	Murathan Erkent.....	277
Hacı Musab Kıymaz.....	150	Mustafa Agah Tekindal.....	277
Hakan Dayanır.....	118	Mustafa Bahadır İnan.....	247
Hakan Özalp.....	227	Mustafa Emre Gedik.....	39
Halil Alış.....	106	Mustafa Gökhan Ünsal.....	106
Halil Fırat Baytekin.....	106	Mustafa Gürbüz.....	24, 251
Halil Özdemir.....	134	Mustafa Kemal Aslan.....	349
Halis Harun Öztürk.....	140	Mustafa Şırlak.....	247
Hanife Asuman Uysalel.....	328	Mustafa Yalçın.....	343
Hasan Ali Durmaz.....	76	Mustafa Yılmaz.....	97
Hatice Seçil Akyıldız.....	91	Müge Günalp.....	235
Hatice Sürer.....	184	Nazan Çobanoğlu.....	367
Hazan Başak.....	87	Nazife Ayyıldız.....	254
Hilayda Karakök Güngör.....	205	Necip Sefa Özden.....	114, 370
Hüseyin Fatih Sezer.....	118	Nedret Ülvan.....	307
Hüseyin Nazman.....	156	Nesil Sağın Küçük.....	66
İbrahim Karaman.....	349	Neslihan Özyurt.....	251
İbrahim Tayfun Şahiner.....	277	Nesrin Helvacı Yılmaz.....	199
İhsan Doğan.....	218	Nevreste Didem Sonbay Yılmaz.....	343
İlhan Erden.....	144	Nihal Kundakçı.....	205
İlhan Memet Erden.....	140	Nihat Yumuşak.....	184
İrem Akdemir Kalkan.....	111	Nijat Babayev.....	370
İrem Kar.....	29	Nil Özyüncü.....	156
Jale Karakaya.....	184	Nisa Eda Çullas İlarıslan.....	134, 367
Kayhan Çetin Atasoy.....	284	Nuray Ensari.....	343
Kemal Osman Memikoğlu.....	111	Nurlan İsayev.....	87
Kenan Çadırcı.....	320	Onur Bozdağ.....	150
Kerim Esenboğa.....	156	Onur Ergun.....	76
Kürşat Güreşci.....	76	Onur Özgüral.....	218
Lütfü Hanoğlu.....	199	Onur Polat.....	235
Mehmet Ali Sakallı.....	241	Orhan Beğler.....	227
Mehmet Büyüktiryaki.....	362	Osman Erdoğan.....	227
Mehmet Çakıcı.....	247	Ömer Arda Çetinkaya.....	247, 334
Mehmet Yavuz Zıraman.....	118	Ömür Ballı.....	82
Melahat Kul.....	284	Özcan Dere.....	339
Melih Bozkurt.....	218	Özcan Özeke.....	54, 307
Meliha Korkmaz.....	184	Özden Şahbaz.....	268
Melihcan Sezgiç.....	114	Özer Erdem Gür.....	343
Merve Akın.....	121	Özge Arıcı Düz.....	199
Merve Ekşioğlu.....	235	Özge Baş Aksu.....	262
Metehan Çiçek.....	29, 121, 254	Özlem Kara.....	314
Metin Demircin.....	97	Rıdvan Kılıç.....	231
Metin Uzman.....	179	Rıza Aytaç Çetinkaya.....	174
Muhammet Akpınar.....	179	Rıza Doğan.....	97
Muhammet Ferhat Çelik.....	106	Seçil Vural.....	205
Muhammet Yıldız.....	343	Sehim Kutlay.....	150
Muharrem Bayrak.....	320	Selami İlğaz Kayılıoğlu.....	339

Author Index

Selçuk Kayır.....	356	Uğur Kuş.....	150
Selçuk Mülazımoğlu.....	87	Ulaş Kumbasar.....	97
Selin Kapan.....	106	Ümit Eroğlu.....	209, 214, 218
Selin Kurt.....	29	Ümran Muslu.....	277
Sena Kesik.....	29	Veysel Kutay Vurgun.....	303
Serhan Özcan.....	367	Volkan Atmış.....	167
Serkan Çay.....	54, 307	Volkan Baytaş.....	328
Serkan Durdu.....	247	Volkan Çakır.....	82
Serkan Enön.....	241	Volkan Hancı.....	356
Serkan Tokgönül.....	121	Vural Hamzaoğlu.....	227
Serkan Topaloğlu.....	54, 307	Yağmur Ekebil.....	29
Sertaç Üstün.....	29, 121, 254	Yasemin Aydınlı.....	114
Sibel Yıldırım.....	231	Yasemin Dere Günal.....	349
Suat Kemal Aytaç.....	127	Yasemin Eren.....	61
Süha Beton.....	87, 367	Yasemin Yavuz.....	277, 356
Süheyla Karadağ Erkoç.....	328	Yaşar Nazlıgül.....	179
Şehim Kutlay.....	1	Yeşim Kurtaiş Aytür.....	150
Şevket Kavukçu.....	241	Yusuf Alper Katı.....	102
Şiyar Erdoğan.....	49	Yusuf Hakan Çavuşoğlu.....	349
Şule Şengül.....	262	Yusuf Vayisoğlu.....	227
Tanıl Kendirli.....	367	Yücel Anadolu.....	87
Teslime Atlı.....	167	Zahide Çiler Büyükatay.....	91, 231
Timuçin Sabuncu.....	97	Zeynep Göktaş.....	179
Tolga Turan Dünder.....	222	Zeynep Kendi Çelebi.....	192
Tuğba Denge.....	268		
Turkan Seda Tan.....	156		
Ufuk Çakır.....	362		

Subject Index

- A**
- ABI/ABI..... 167, 168
Acil/Emergency.....91, 231
Açlık Kan Glukozu/Fasting Blood Glucose.....29
Adrenal/Adrenal.....251
Ağırlık/Weight 127, 128
Akciğer Adenokanseri/Lung adenocancer284, 285
Akut Bakteriyel Sinüzit/Acute Bacterial Sinusitis 134, 135
Akut Dispne/Acute Dyspnea..... 91
Akut Koroner Sendrom/Acute Coronary Syndrome.....307
Akut Taşlı Kolesistit/Acute Calculous Cholecystitis.....82
AMPK/AMPK39, 40
Ampütasyon/Amputation 334, 335
Anatomi/Anatomy.....214
Anestezi/Anesthesia..... 356, 357
Anevrizma/Aneurysm218
Anne/Mother.....66, 67
Anti-enflamatuvar/Anti-inflammatory..... 184, 185
Anti-oksidan/Anti-oxidant..... 184, 185
Arteriyel Katılık/Arterial Stiffness 167, 168
- B**
- Bağlantısallık /Connectivity 254
Balneoterapi/Balneotherapy 161, 162
Baş Ağrısı/Headache 61
Bilgisayarlı Tomografi/Computed Tomography.....284, 285
Biliyer Metalik Stent/Biliary Metallic Stent 76
Biseps Kası Uzun Başı/Long Head of Biceps 102
Boy/Height..... 127, 128
Boyun/Patoloji/Neck/Pathology87
Böbrek Volümü/Kidney Volume 127, 128
Bronşektazi/Bronchiectasis.....241
- C-Ç**
- Cerrahi Rezeksiyon/Surgical resection.....97
Cerrahi Tedavi/Surgical Treatment.....241
Cerrahi/Surgery.....277, 278, 343, 344
Cerrahlik/Surgery.....241
Cezaevi/Prison66, 67
CHARGE/CHARGE 227
Chiari I/Chiari I 227
CTLA-4/CTLA-4 262
Çalışma Belleği/Working Memory.....29
Çocuk/Child66, 67
Çocukluk Çağı/Childhood..... 134, 135
Çok Düşük Doğum Ağırlığı/Very Low Birth Weight 362
- D**
- D Vitamini Eksikliği/Vitamin D Deficiency..... 192
Dalak İnfarkti/Splenic Infarction..... 247
Dar Bant UVB/Narrow Band UVB 205
Davranış Testi/Behavioral Experiment.....121
Deklaratif Bellek/Declarative Memory 13, 14
- Deri Eki Tümörleri/Skin Adnexial Tumors.....370
Diabetes Mellitus/Diabetes Mellitus..... 320, 321
Diffüzyon Magnetik Rezonans/Diffusion Magnetic Resonance.. 144
Diffüzyon/Diffusion..... 140, 141
Dikkat/Attention..... 29
Direkt Etkili Antiviral/Direct Acting Antiviral49, 50
Diskalkuli/Dyscalculia..... 254
Dispersiyon/Dispersion54
Distoni/Dystonia 209
Diyabetik Ayak Ülseri/Diabetic Foot Ulcer.....334, 335
Dolaşım Sistemi Hastalıkları/Circulatory System Diseases..... 268
Dördüncü Ventrikül/The fourth ventricle214
Duhamel Pull-through/Duhamel Pull-through.....349, 350
Düşük Akım/Low Flow356, 357
Düşük Doz/Low Dose 328
- E-F**
- Ektrin Porokarsinom/Eccrine Porocarcinoma370
Enfeksiyon Biyobelirteçleri/Biomarkers for Infection 235
Fibroadenom/Fibroadenoma 106, 107
Fibromiyalji Sendromu/Fibromyalgia Syndrome..... 150
Fizik Muayene/Physical Examination87
Fleksibl Bronkoskopi/Flexible Bronchoscopy..... 367
Forbol-12-Miristat-13-Asetat/Phorbol-12-Myristate-13-Acetate.....34
Frontal Osteom/Frontal Osteoma343, 344
Frontoparyetal Devre/Frontoparietal Network..... 254
- G**
- Gastrit/Gastritis..... 339
Gastroskopi/Gastroscopy..... 339
GBM/GBM.....222, 223
Gebe/Pregnant..... 205
Gelişim/Development66, 67
Gelişimsel Farklılıklar/Developmental Difference.....121
Geri Dönüşümlü/Reversible111
Geriatrik Hasta/Geriatric Patient..... 320, 321
Gliablastoma/Glioblastoma222, 223
Görünür Difüzyon Katsayısı/Apparent Diffusion Coefficient, ... 140, 141, 144
Güncel Kılavuz /Current Guideline 134, 135
- H**
- Hareket Bozuklukları/Movement Disorders..... 209
Hashimoto Tiroidi/Hashimoto Thyroiditis 314, 315
Haymana Kaplıcaları/Haymana SPA Centers 161, 162
Hedefe Yönelik Tedavi/Targeted Therapy24
Hemisferik Farklılıklar/Hemispheric Differences..... 144
Hemodiyaliz/Hemodialysis.....49, 50
Hepatit C Virüs/Hepatitis C Virus.....49, 50
Hepatit/Hepatitis 174, 175
Hipokampus/Hippocampus.....13, 14
Hipoksi/Hypoxia39, 40

Subject Index

Hipoksik Ensefalopati/Hypoxic Encephalopathy..... 199, 200
Hipotiroidizm/Hypothyroidism..... 167, 168
Hirschsprung Hastalığı/Hirschsprung's Disease.....349, 350
Horlama/Snoring87
Hücrel Stres/Cellular Stress39, 40

I-İ

IASLC/ATS/ERS Sınıflaması/IASLC/ATS/ERS Classification... 284, 285
İdiyopatik İntrakraniyal Hipertansiyon/Idiopathic Intracranial Hypertension..... 61
İdrar Yolu Enfeksiyonu/Urinary Tract Infections..... 235
İleri Yaş/Old Aged 167, 168
İmmünizasyon/Immunisation 174, 175
İmmünoterapi/Immunotherapy 24, 262
İntrakardiyak Tümörler/Intracardiac Tumors.....97

K

Kalıcı Virolojik Yanıt/Sustained Virologic Response.....49, 50
Kamptomiy/Camptomiy 209
Kanser Metabolizması/Cancer Metabolism39, 40
Kanser/Cancer..... 262
Kaplıca Tedavisi/SPA Treatment 161, 162
Kardiyak Cerrahi/Cardiac Surgery..... 247
Kas Gevşetici/Neuromuscular Blocker.....356, 357
Kayıp Veri/Missing Data.....1, 2
Kayma Hızı/Shear Rate307
Kemoterapi/Chemotherapy 24
Kısa Süreli Bellek/Short-term Memory.....29
Kızamık/Measles..... 174, 175
KKKAV/CCHFV..... 298
Klivus/Klivus..... 227
Koenzim Q10/Coenzyme Q10 184, 185
Kohort Çalışmaları/Cohort Studies 277, 278
Kolistin/Colistin..... 111
Komplikasyon/Complication 320, 321
Konjenital Hipotiroidi/Congenital Hypothyroidism 362
Koroner/Coronary..... 54

L

Lamina Terminalis/Lamina Terminalis218
Leptospirozis/Leptospirosis291
Lokal Aktivasyon Süresi/Local Activation Time..... 303
Lokal Anestezik/Local Anesthetic 328

M

Magnetik Rezonans/Magnetic Resonance..... 140, 141
Makaslama Elastografi/Shear-wave Elastography 150
Makrofaj Farklılaşması/Macrophage Differentiation 34
Malign Feokromositoma/Malignant Pheochromocytoma251
Malign Melanom/Malignant Melanoma334, 335
Malign Plevral Mezotelyoma/Malignant Pleural Mesothelioma24
Malign Tıkanıklık/Malignant Obstruction..... 76
Marjolin Ülser/Marjolin's Ulcer 334, 335
Matematik Yeteneği/Mathematical Ability..... 254

Meme Görüntülemesi/Breast Imaging..... 106, 107
Mesenterik İskemi/Mesenteric Ischemia 247
Mezbaha Çalışanları/Slaughterhouse Workers.....291
Mezenşimal Tümör/Mesenchimal Tumor 114
Mikrocerrahi/Microsurgery.....214
Minimal Akım/Minimal Flow.....356, 357
Monosit/Monocyte..... 34
Mortalite/Mortality..... 179

N

Navigasyon/Navigation 13, 14
Nefrotoksisite/Nephrotoxicity111
Nodüler Fasiit/Nodular Fasciitis..... 114
Nöroendokrin/Neuroendocrine.....251
Nöroşirurji/Neurosurgery214
Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin/Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin 235

O-Ö

Obes Gebe/Obese Pregnant..... 328
Obstrüktif Uyku Apnesi/Obstructive Sleep Apnea87
Orbita/Orbita..... 140, 141
Orta Akım/Medium Flow356, 357
Ortalama Trombosit Hacmi/Mean Platelet Volume 156, 157, 222, 223
Ötiroidi/Euthyroidism..... 314, 315

P

Parahippokampal/Parahippocampal..... 13, 14
Pariyetal Bölge/Parietal Region.....370
Patoloji/Pathology..... 339
PD-1/PD-1 262
PD-L1/PD-L1 262
Pediatri/Pediatrics231
Penetran Yaralanma/Penetrating Injury..... 118
Periferik Arter Hastalığı/Peripheral Arterial Disease..... 167, 168
Perkütan Endoskopik Gastrotomi/Percutaneous Endoscopic Gastrostomy 179
Perkütan Kolesistostomi/Percutaneous Cholecystostomy82
Perkütan/Percutaneous..... 76
Platelet Volüm İndeksi/Platelet Volume Index.....222, 223
Platelet/Platelets.....222, 223
Platibaz/Platybasia..... 227
Postmenapozal Osteoporoz/Postmenopausal Osteoporosis.. 192
Prematür/Premature.....54, 307
Prematüre/Prematurity..... 362
Prognoz/Prognosis..... 199, 200
Psoralen ve Ultraviyole A/Psoralen and UVA..... 205
Psödötümör Serebri Sendromu/Pseudotumour Cerebri Syndrome 61
PVI/PVI.....222, 223
PWV/PWV 167, 168

Subject Index

R

- Raporlama Kılavuzu/Reporting Guideline277, 278
Renal İskemi Reperfüzyon/Renal Ischemia-reperfusion 184, 185
Renk Algısı/Color Perception121
Repolarizasyon/Repolarization..... 54
Respiratuvar Distres Sendromu/Respiratory Distress Syndrome.. 362
RF Ablasyon/RF Ablation..... 303
Rhinal/Rhinal 13, 14
Rotator Kılıf/Rotator Cuff 102

S

- Sağ Ventrikül Çıkış Yolu/Right Ventricular Outflow Tract..... 303
Sağkalım/Survival97
Sağlığın Dijitalleşmesi/Digitalization of Health..... 268
Sağlık Çalışanı/Health Care Professional..... 174, 175
Sağlıkta Yapay-zeka/Artificial Intelligence in Health..... 268
Sarkom/Sarcoma..... 114
Sayı Algısı/Number Sense 254
Sekans Analizi/Sequence Analysis..... 298
Sekonder Hiperparatiroidizm/Secondary Hyperparathyroidism .. 192
Selim Meme Kitlesi/Benign Breast Mass 106, 107
Seroprevalans/Seroprevalence..... 174, 175, 291
Serum Folat/Serum Folate 205
Sinüs/Sinus343, 344
Sistemik Derleme/Systematic Review1, 2
Sol Ventrikül Çıkış Yolu/Left Ventricular Outflow Tract..... 303
Solunum Sıkıntısı/Respiratory Distress 367
Spinal Anestezi/Spinal Anesthesia 328
St Elevasyonu Olan Miyokard Enfarktüsü/St Elevation Myocardial Infarction 156, 157
St Elevasyonu Olmayan Miyokard Enfarktüsü/Non-St Elevation Myocardial Infarction 156, 157
Stereotaksi/Stereotaxic..... 209
Stridor/Stridor 367
STROCSS/STROCSS277, 278
Sublinik Hipertiroidi/Subclinical Hyperthyroidism 314, 315
Subrakanoid Kanama/Subarachnoid Hemorrhage.....218
Süt Çocuğu/Infant..... 367

T

- Takip Sonuçları/Follow-up Results..... 179
Talamotomi/Thalamotomy..... 209
Tam Kan Viskozitesi/Whole Blood Viscosity307
Tedavi/Treatment..... 24, 251
Tenodez/Tenodesis..... 102
Tenotomi/Tenotomy..... 102
Tiroid Fonksiyonu/Thyroid Function 314, 315
Tokat/Tokat 298
Trakea/Trachea..... 118
Trakeotomi/Tracheotomy 91
Transanal Endorektal Pull-through/Transanal Endorectal Pull-through..... 349, 350
Travma/Trauma 118, 231
Tümör İmmünolojisi/Tumor Immunology39, 40

U-Ü

- Ultrasonografi/Ultrasonography..... 127, 128
Uluslararası Hastalık Sınıflaması/International Classification of Diseases..... 268
Uykululuk/Sleepiness.....87
Uzak Organ Hasarı/Distant Organ Injury 184, 185
Uzun Dönem Prognoz/Long-term Prognosis..... 314, 315
Üst Hava Yolu Obstrüksiyonları/Upper Airway Obstruction 91

V-W

- Vallekula Kisti/Vallecular Cyst 367
Ventriküler Erken Vuru/Premature Ventricular Complex..... 303
Vokal Fold Paralizi/Vocal Fold Paralysis..... 91
Vücut Kitle İndeksi/Body Mass Index.....87, 127, 128
Vücut Yüzey Alanı/Body Surface Area 127, 128
WHODAS 2.0/WHODAS 2.0 1, 2

Y

- Yabancı Cisim/Foreign Body.....231
Yassı Hücreli Karsinom/Squamous Cell Carcinoma334, 335
Yaşam Kalitesi/Quality of Life..... 150, 320, 321
Yaşlı Hastalar/Elderly Patients82
Yoğun Bakım Ünitesi/Intensive Care Unit..... 199, 200
Yüksek Riskli Hastalar/High-Risk Patients.....82

Z

- Zaman Algısı/Time Perception 121