

EGE TIP DERGİSİ / EGE JOURNAL OF MEDICINE

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Resmi Yayın Organıdır.
The Official Publication of Ege University Faculty of Medicine.

Cilt / Volume: 60

Sayı / Issue: 1

Mart / March 2021

Sayfa / Pages: 1-96

Editör / Editor

Okan BİLGE - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı / Dept. of Anatomy, İzmir, Türkiye

Editör Yardımcıları / Co-Editors

Ayşegül AKGÜN - Nükleer Tıp Anabilim Dalı / Dept. of Nuclear Medicine, İzmir, Türkiye

Raika DURUSOY - Halk Sağlığı Anabilim Dalı / Dept. of Public Health, İzmir, Türkiye

Yusuf ÖZBEL - Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı / Dept. of Medical Parasitology, İzmir, Türkiye

Gülgün KAVUKÇU - Radyodiagnostik Anabilim Dalı / Dept. of Radiodiagnosics, İzmir, Türkiye

Yiğit UYANIKGİL - Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı / Dept. of Histology and Embryology, İzmir, Türkiye

Pervin KORKMAZ EKREN - Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı / Dept. of Chest Diseases, İzmir, Türkiye

İlkbek GÜNÜŞEN - Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı / Dept. of Anesthesiology and Reanimation, İzmir, Türkiye

Ahmet Özgür YENİEL - Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı / Dept. of Obstetrics and Gynecology, İzmir, Türkiye

Biyostatistik Uzmanları / Biostatisticians

Timur KÖSE - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biostatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye

Mehmet N. ORMAN - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biostatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye

Uluslararası Editör ve Danışma Kurulu / International Editors and Advisory Board

Ayşe Nur OKTAY ALFATLI - Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Radiodiagnosics, Izmir, Turkey

Juzar ALI - LSU Health Care Network Clinics & Interim LSU Hospital Clinics, Chief Medical Officer, New Orleans, United States

J Patrick BARBET - University of Paris Descartes AP, Dept. of Anatomy, Histology and Embryology, Paris, France

Ali BAŞÇI - Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine, Izmir, Turkey

Mustafa ÇIKIRIKÇIOĞLU - University Hospitals of Geneva, Division of Cardiovascular Surgery, Geneva, Switzerland

Theodore G. TROUPIS - National and Kapodistrian University of Athens, Dept. of Anatomy Faculty of Medicine, Athens, Greece

Jose A. KARAM - MD Anderson Cancer Center, Dept. of Urology, Texas, United States

Eduardo Weruaga PRIETO - Universidad de Salamanca, Instituto de Neurociencias de Castilla y León, Lab. Plasticidad Neuronal y Neurorreparación Dpto. Biología Celular y Patología, Salamanca, Spain

Metin ÖZDEMİRLİ - Medstar Georgetown University Hospital, Dept. of Pathology, Washington D.C., United States

Hasan TEKGÜL - Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Pediatrics, Izmir, Turkey

Tarık TIHAN - University of California San Francisco, Dept. of Pathology, California, United States

Utku YAVUZ - Bernstein Center for Computational Neuroscience, Dept. of Orthobionic / Dept. of Neurorehabilitation Engineering, Göttingen, Germany

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Hülya SEZGİN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu, Bornova 35100, İzmir, Türkiye

Telefon / Phone : +90 232 390 31 03

E-posta / E-mail : egedergisi35@gmail.com.tr

Web adresi / URL : www.egetipdergisi.com.tr / www.dergipark.gov.tr/etd

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı / *Republic of Turkey Ministry of Culture and Tourism*
Sertifika / *Certificate* No. 18679

Basım / Press


Ege Üniversitesi Rektörlüęü Basımevi Müdürlüğü
No: 172/134 Kampüs içi Bornova – İZMİR
Tel: 0232 311 18 19
e-mail: bsmmd@mail.ege.edu.tr


Basım Tarihi / Date of Press

31.03.2021

Yıllık abone creti 100 TL, tek sayı bedeli 25 TL'dir.
The annual subscription fee is 100 TL, the single issue fee is 25 TL.

Abone ve tek sayı istekleri için egedergisi35@gmail.com.tr adresine mesaj gönderebilir ya da
0 (232) 3903103 / 0 (232) 3903186 numaralı telefonları arayabilirsiniz.
*For annual subscription or single issue requests, you may mail to egedergisi35@gmail.com.tr or
you may call +902323903103 / +902323903186*

Bu sayıda yer alan tm yazarların ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisine web
adresinde makalenin elektronik kopyasında yazar adı üzerindeki  simgesine tıklanarak
erişilebilir.

*ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information of each author in this issue can be
obtained by clicking the  icon above the author name through the electronic copy of the
manuscript on the web site.*

İÇİNDEKİLER

CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALELERİ

RESEARCH ARTICLES

Gorlin Sendromlu olgularda saptanan üç yeni PTCH1 varyantı*Detection of three new PTCH1 variants in patients with Gorlin Syndrome*

Aslı Ece Solmaz

Hüseyin Onay

1

Ratlarda oluşturulan pneumoperitoneum modelinde iskemi reperfüzyon hasarının over dokusu üzerine etkileri*Effects of ischemia reperfusion injury on ovarian tissue in the pneumoperitoneum model created in rats*

İzzet Musayeva

Sabahattin Anıl Arı

Ali Akdemir

Fatih Oltulu

Çağdaş Şahin

Dilek Taşkiran

Aylin Buhur

Teksin Çırpan

6

Evaluation of the rational drug use by using the World Health Organization core prescribing indicators at the obesity outpatient clinic of a tertiary care hospital*Üçüncü basamak bir hastanenin obezite polikliniğinde Dünya Sağlık Örgütü temel reçete göstergeleri kullanılarak akılcı ilaç kullanımının değerlendirilmesi*

Emine Nur Özdamar

Hacer Hicran Mutlu

13

Rekürren over kanseri hastalarında uygulanan tersiyer ve kuaterner sitoredüksiyon cerrahilerinin sağ kalıma etkisi ve morbiditesi*Analysis of survival and morbidity outcomes after tertiary and quaternary cytoreductive surgeries in recurrent ovarian cancer patients*

Seda Yüksel Şimşek

Hüseyin Akıllı

İrem Alyazıcı Küçükyıldız

Ali Ayhan

20

Farklı diyaliz modalitelerinin hasta yakını yaşam kalitesi üzerindeki etkileri*The impact of different dialysis modalities on caregivers' quality of life*

Cenk Gökalp

32

Ferulik asitin lipopolisakkaridaz ile induklenmiş insan lösemi monositik hücrelerinde sitokin salınımına etkisi*Effect of ferulic acid on cytokine release in human leukemia monocytic cells induced with lipopolysaccharides*

Burak Durmaz

Şahin Öztürk

Hikmet Memmedov

Latife Merve Oktay

Selvi Nur Günel

Murat Olukman

Eser Yıldırım Sözmen

39

Diagnostik histeroskopi ve endometrial biyopsi ile embriyo transferi arası geçen süre gebelik sonuçları üzerine etkili midir?*Does the time interval between diagnostic hysteroscopy with endometrial biopsy and embryo transfer affect pregnancy outcome?*

Gülnaz Şahin

Ferruh Acet

Ege Nazan Tavmergen Göker

Erol Tavmergen

51

Hipospadias cerrahisi sonrası gelişen meatus darlıklarının tedavisinde meatotomi dilatasyona göre daha başarılı mıdır? <i>Is meatotomy more successful than dilatation in the treatment of meatal stenosis developing after hypospadias surgery?</i>	Ali Tekin Uygar Bağcı	İlker Zeki Arusoğlu İbrahim Ulman	Hasan Çayırılı	58
Neutrophil to lymphocyte ratio: Does it really differentiate between papillary thyroid carcinomas and multinodular goiter <i>Nötrofil lenfosit oranı: Papiller tiroit kanserini multinodüler guatrden gerçekten ayırt eder mi?</i>	Hakan Bölükbaşı	Serhan Yılmaz		63
Factors affecting discharge of patients with sternal fractures <i>Sternum kırığı olan hastaların taburculuğuna etki eden faktörler</i>	İlhan Uz Ali Özdil	Emre Üstsoy Akın Çinkooğlu	Enver Özçete Murat Ersel	70
Koroner arter hastalığında magnezyum/fosfat oranı ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki: Bir prospektif çalışma <i>Relationship between magnesium / phosphate ratio and endothelial function in coronary artery disease: A prospective study</i>	Elton Soydan	Mustafa Akın		76
Amniotic fluid microbiome in asymptomatic pregnant at second trimester <i>İkinci trimesterde asemptomatik gebeliklerde amniyotik sıvı mikrobiyomu</i>	Özge Kömürcü Karuserci Hanifi Bademkiran	Yasemin Zer Hilmi Taşdemir	Seyhun Sucu Elif İşbilen	83

OLGU SUNUMLARI CASE REPORTS

İmperfore himen olgu sunumu <i>İmperfore hymen case report</i>	İsmail Yılmaz	Melike Pündük Yılmaz	Cemile Özcan Uçar	90
Tectonic keratoplasty with limbal allograft transplantation in non-traumatic, non-infectious corneal perforation associated with vernal keratoconjunctivitis <i>Vernal keratokonjonktivitte non-travmatik non- enfeksiyöz spontan kornea perforasyonu nedeniyle limbal allogreft ve tektonik keratoplasti uygulaması</i>	İlayda Korkmaz	Özlem Barut Selver	Melis Palamar Onay	93
Bisiklet gidonuna bağlı abdominal duvar fıtığı: Nadir görülen bir travmatik herni <i>Abdominal wall hernia related to bicycle-handlebar: A rare traumatic hernia</i>	Ahmet Hikmet Şahin			96

Gorlin Sendromlu olgularda saptanan üç yeni PTCH1 varyantı

Detection of three new PTCH1 variants in patients with Gorlin Syndrome

Aslı Ece Solmaz Hüseyin Onay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Gorlin Sendromu (OMIM #109400), bazal hücreli karsinomalar (BHK), iskelet anomalileri ve çenede gözlenen çok sayıda kistlerle karakterize otozomal dominant kalıtmı nadir bir hastalıktır. Gorlin Sendromunun %50-85'inden *PTCH1* genindeki mutasyonlar sorumludur. Bu çalışmada klinik olarak Gorlin Sendromu tanısı düşünülen hastalarda yapılmış *PTCH1* gen dizi analizlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve varyant saptanan hastalarda fenotip-genotip korelasyonu yapılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na başvuran Gorlin Sendromu düşünülen dört hastanın *PTCH1* genindeki varyantlar ile klinik ve laboratuvar bulguları geriye dönük olarak incelenmiştir.

Bulgular: *PTCH1* gen dizi analizi yapılan dört hastada üçü yeni olmak üzere dört farklı varyant saptanmıştır. Hastalardaki klinik bulguların sıklıkları ve dağılımı değerlendirildi.

Sonuç: Bu çalışma Türkiye'de yapılan Gorlin Sendromlu olgularda *PTCH1* gen varyantlarının dağılımı ile ilgili ilk çalışma olup üç yeni varyant saptanmıştır. Saptanan varyantlar ve klinik bulgular ile fenotip-genotip korelasyonu değerlendirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Gorlin sendromu, *PTCH1*, mutasyon, genotip-fenotip korelasyonu.

ABSTRACT

Aim: Gorlin Syndrome (OMIM # 109400) is a rare autosomal dominant disease characterized by basal cell carcinomas (RCC), skeletal abnormalities and multiple cysts observed in the jaw. Mutations in the *PTCH1* gene are responsible for 50-85% of Gorlin Syndrome. The aim of this study was to retrospectively evaluate *PTCH1* gene sequence analysis in patients with clinically diagnosed Gorlin Syndrome and to delineate phenotype-genotype correlations.

Materials and Methods: Four patients who referred to the Ege University Medical Faculty Hospital Medical Genetics Department due to Gorlin Syndrome were considered with mutations in *PTCH1* gene and clinical findings analyzed retrospectively.

Results: Four different mutations mutations (with three being novel) were detected in four patients who underwent *PTCH1* gene sequence analysis. The frequency and distribution of clinical findings were evaluated.

Conclusion: This is the first study from Turkey investigating *PTCH1* gene mutation spectrum in Gorlin Syndrome which were identified three novel mutations. Phenotype-genotype correlation was evaluated with mutations and clinical findings.

Keywords: Gorlin syndrome, *PTCH1*, mutation, genotype-phenotype correlation.

Sorumlu yazar: Aslı Ece Solmaz
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye
E-posta: as_ece@hotmail.com
Başvuru tarihi: 26.02.2020 Kabul tarihi: 22.09.2020

GİRİŞ

Gorlin Sendromu (OMIM #109400), Bazal Hücreli Nevus Sendromu ya da Gorlin Sendromu olarak da bilinen bazal hücreli karsinomalar (BHK), iskelet anomalileri ve çenede gözlenen çok sayıdaki kistlerle karakterize otozomal dominant kalıtmı nadir bir hastalıktır. Hastalıkla ilişkili karakteristik kemik bulguları MÖ 2500-3000 yıllarından kalma iki Mısır iskeletinde gözlenmiştir (1). Sendrom ise 1960 yılında Dr. Gorlin ve Dr. Goltz tarafından bazal hücreli karsinom, çene kisti ve bifid kosta kliniği olan bir ailede tanımlanmıştır (2). Gorlin Sendromunun sıklığı toplumlar arası farklılık göstermektedir. Eski bir çalışmada 56000'de 1 sıklık bildirilirken daha güncel bir çalışmada 19000'de 1 kadar sık görülebildiği bildirilmiştir (3, 4). Hastaların bir kısmının tanı almadığı ve asıl sıklığın çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

Hastalığın penetransı tam, ekspresivitesi ise değişkendir. Hastalığın tanısı için bir major bulgu ve mutasyon saptanması; iki major bulgu veya bir major bulgu ve iki minör bulgu varlığı gerekmektedir. Major bulgular: 1- İkidenden fazla BHK ya da 20 yaş altında bir tane BHK öyküsünün olması, 2- Çenenin odontojenik keratokistleri (histolojik olarak kanıtlanmış), 3- Üç ya da daha fazla palmoplantar çukurlanma, 4- Falx cerebri kalsifikasyonu, 5- Medulloblastom, 6- Birinci derece akrabada Gorlin Sendromu tanısının olmasıdır. Minör bulgular: 1- Makrosefali, 2- Bifid ya da birleşik kosta, 3- İskelet anomalileri ve radyolojik anomaliler, 4- Lenfomezenterik kist, 5- Over/kardiyak fibrom, 6- Yarık dudak-damak ve 7- Göz anomalileridir (5).

Gorlin Sendromunun bugüne kadar belirlenmiş üç geni mevcuttur. Bunlar *PTCH1*, *PTCH2* ve *SUFU* genleridir (6-8). Klinik olarak kriterleri karşılayan hastaların %50-85'inde *PTCH1* geninde, %5'inde ise *SUFU* geninde germline mutasyon saptanmaktadır (9, 10). *PTCH2* geni yeni saptanan bir gen olup mutasyonu oldukça nadirdir (8). *PTCH1* geni "Drosophila patched" geni homoloğu olup 9q22.3 lokusunda bulunmaktadır. Bu gen 1447 amino asit uzunluğunda bir glikoprotein kodlamaktadır (6). Patched-1 proteini Sonic Hedgehog (SHH) yolağında transmembran reseptörü görevi görmektedir (11).

Ülkemizde Gorlin Sendromlu *PTCH1* varyantı taşıyan olguların bildirildiği tek olgu içeren yayınlar bulunmaktadır (12-14). Gorlin Sendromlu olgularda mutasyon spektrumu ve klinik bulguların değerlendirildiği yayın ise

bulunmamaktadır. Bu çalışmada klinik olarak Gorlin Sendromu tanısı düşünülen hastalarda yapılmış *PTCH1* gen dizi analizlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve varyant saptanan hastalarda fenotip-genotip korelasyonu yapılması amaçlanmıştır. Çalışmamız Türkiye'de *PTCH1* varyant dağılımı ve klinik bulguların değerlendirildiği ilk çalışma olma özelliğindedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na başvuran ve klinik bulguları ile Gorlin Sendromu düşünülen dört hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların hepsi MiSeq platformunda Illumina TruSight® Cancer Sequencing Panel (Illumina, San Diego, CA) ile çalışılmıştır. *PTCH1* geninde saptanan değişiklikler NM_000264 transkriptine göre T Exome Aggregation Consortium (ExAC)/ Genome Aggregation Database (gnomAD), Database of Short Genetic Variation (dbSNP), ClinVar, and Human Gene Mutation Database (HGMD) veritabanları ve SIFT, PolyPhen-2, Mutation Taster in silico programları ile değerlendirilmiştir. Varyant saptanan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi tıbbi araştırmalar etik kurulundan onay alınmıştır (Karar Nu:19-10.1T/12).

BULGULAR

Çalışmaya dört farklı aileden birer kişi alındı. Hastaların ikisi kadın, ikisi ise erkekti. Yaş ortalamaları 32,7 (20-49) olarak saptandı. En sık bulgu çenede kist olup, olguların tamamında mevcuttu. İkinci sıklıkta görülen bulgu üç olguda saptanan (%75) falx cerebri kalsifikasyonu idi. Şekil-1'de Olgu 1'in falx cerebri kalsifikasyonu ve çene kistleri görülmektedir. Olguların yarısında (%50) görülen bulgular; bazal hücreli karsinom, palmoplantar pit, gömülü dişler ve polidaktili idi. Olgu 2'de çok sayıda bifid kosta anomalisi, skolyoz, sağ humerus orta diafiz bölüme iki adet fokal rastlantısal benign lezyon (fibröz kortikal defekt) ve tek gözde doğuştan görme kaybı mevcuttu. Olgu 3'te ise çocukluk çağında geçirilmiş serebellar pilositik astrositom operasyonu bildirildi. Ayrıca tanı kriterlerinde yer almayan çoğunlukla yüz bölgesinde yerleşen çok sayıda nevus olgularda dikkat çekmekteydi. Tablo-1'de olguların klinik verileri gösterilmektedir. Olgulardan sadece birinin (3 nolu olgu) kardeşlerinde ve babasında benzer bulgular mevcuttu, diğer olguların aile öyküsü yoktu.

Tablo-1. Olguların klinik bulguları.

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4
Yaş	49	20	23	39
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Kadın	Kadın
Bulgular				
BHK	-	-	+	+
Çene kisti	+	+	+	+
Palmoplantar pit	-	+	+	+
Falx cerebri kalsifikasyonu	+	+	+	-
Bifid kosta	-	+	-	-
İskelet anomalisi	+ (polidaktili)	+ (polidaktili, skolyoz, fibröz kortikal defekt)	+ (diş anomalisi)	+ (diş anomalisi)
Medulloblastom	-	-	-	-
Ek bulgu		Görme kaybı	Pilositik astrositom	

Tablo-2. *PTCH1* geninde saptanan varyantlar ve özellikleri.

Olgu	cDNA	Protein	Varyant tipi	Varyant durumu
Olgu 1	c.519delA	p.A174RfsX46	Çerçeve kayması	Yeni
Olgu 2	c.1766delT	p.L589RfsX34	Çerçeve kayması	Yeni
Olgu 3	c.3406G>C	p.G1136R	Yanlış anlamlı	Yeni
Olgu 4	c.2561-2A>G	IVS15-2A>G	Kırılma bölgesi	Tanımlı



Şekil-1. Olgu 1'in AP kafa grafisi.

PTCH1 gen dizi analizi yapılan dört hastanın hepsinde farklı bir varyant saptanmıştır. Bu varyantlardan iki tanesi çerçeve kayması tipi (A174RfsX46 ve L589RfsX34), bir tanesi yanlış anlamlı tip (G1136R) ve biri de kırılma bölgesi tipi varyanttır (IVS15-2A>G). Çerçeve kayması tip varyantlar 3. ve 13. ekzonlarda, yanlış anlamlı varyant 20. ekzonda ve kırılma bölgesi 15. intronda yer almaktaydı. Saptanan varyantlardan bir tanesi daha önce ClinVar veri tabanında bildirilmiştir. Diğer üç varyant ise yenidir. Yeni varyantlar in silico programlar ile değerlendirilmiştir. Tablo-2'de varyantların özellikleri gösterilmektedir. Segregasyon çalışmasında sadece 3 nolu olgunun babasında aynı varyant saptanmış olup diğer üç olgudaki varyantlar de novo olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada Gorlin Sendromu ön tanısı olan 4 olgu değerlendirildi ve *PTCH1* geninde 3'ü yeni 4 farklı varyant saptandı. Varyantlardan c.2561-2A>G (IVS15-2A>G) daha önce ClinVar veri

tabanında patojenik olarak tanımlanmıştı. Bu varyant, 15. intronun kırılma bölgesinde yer almaktadır ve kırılmayı bozucu etkiyle protein yapısını bozduğu öngörülmektedir. Saptanan üç yeni varyanttan ikisi çerçeve kayması yapan ve biri yanlış anlamlı varyantıdır. Bu değişiklik tüm in silico programlarca hastalık yapıcı olarak değerlendirilmiştir. ACMG kriterleri ile tanımlı olmayan varyantlar, A174RfsX46 ve L589RfsX34 "patojenik" ve G1136R ise "patojenik benzeri" olarak değerlendirildi. Literatüre bakıldığında *PTCH1* genindeki varyantların dağılımı ile ilgili her hangi bir "hot spot" bölge olmadığı ve gen boyunca yayıldığı bildirilmiştir (15). Çalışmamızdaki varyantlar da önceki çalışmalarla uyumlu olarak genin farklı ekzon ve intronlarında saptanmıştır. Varyant tipi açısından bakıldığında Gorlin Sendromuyla ilişkilendirilen varyantlar en sık olarak çerçeve kaymasına yol açan varyantlar olup bu grup içinde de en büyük yüzdeyi küçük delesyonlar oluşturmaktadır (16). Bizim çalışmamızda da en sık saptanan (%50) varyant tipidir. Veri tabanlarında ikinci sıklıkta yanlış anlamlı varyantlar ve üçüncü sıklıkta kırılma bölgesi varyantları gelmektedir (16). Bizim çalışmamızda da her iki grup %25 sıklıkla saptanmıştır.

Olguların kadın erkek oranı otozomal dominant kalıtımla uyumlu olarak 1:1 idi. Olguların hepsi, Bree ve ark.'nın 2011 yılında yayınladığı tanı kriterlerine uygundu. Olguların tamamında çenede kiste bağlı geçirilmiş operasyon öyküsü vardı. Kistlerin patolojilerine bakıldığında üç olguda keratokist ve bir olguda ise dentijeröz kist tanısı mevcuttu. Çene kistleri bu sendromda en sık bulgulardan (%62-75) olmasına rağmen bizim çalışmamızda literatürden daha sık saptandı (%100) (15, 17, 18). Bazal hücreli karsinom ise %25 ile literatüre göre (%95) oldukça az saptandı (9, 17, 18). Bu düşük oranın sebebi diğer üç hastadan ikisinin henüz 20'li yaşların başında olması olarak düşünüldü. Alonso ve ark.'nın çalışmasında BHK için ortalama tanı yaşı

28 olarak saptanmıştır (18). Literatürde ikinci sıklıkta görülen bulgu %75 sıklık ile, falx cerebri kalsifikasyonudur. Evans ve ark.'nın çalışmasında falx cerebri kalsifikasyonunu %76 sıklıkta bildirilmiştir ve bizim bulgularımızla benzerdir (9).

Gorlin Sendromu tanı kriterlerinde major bulgular arasında santral sinir sistemi tümörlerinden medulloblastom yer alır. Smith ve ark.'nın 2014'teki çalışmasında *PTCH1* geninde mutasyon olanlarda medulloblastom riskini %2'nin altında bildirmiştir (10). Bizim çalışmamızda hiçbir olguda medulloblastom öyküsü olmamakla birlikte, olgu 3'te serebellar pilositik astrositom öyküsü mevcuttu. Daha önceki yayınlarda Gorlin Sendromunda pilositik astrositom hiç tanımlanmamış olup ilk kez bizim çalışmamızda saptanmıştır.

Gorlin Sendromu ile ilgili önceki çalışmalarda polidaktili nadiren bildirilmiş olup minör bulgular arasında yer almasına rağmen çalışmamızda olguların %50'sinde saptanmıştır. Veenstra-Knol ve ark. tarafından bildirilen olgulardan ikisinde polidaktili saptanmış ve her ikisinin de çerçeve kayması yapan birer varyant taşıdığı bildirilmiştir (19). Bizim çalışmamızdaki polidaktili olan her iki olgunun da çerçeve kayması varyantı taşıyor olması da fenotip-genotip korelasyonu katkı sağlaması açısından önemlidir.

SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışma Türkiye'de Gorlin Sendromlu olgularda *PTCH1* gen varyantlarının spektrumu ile ilgili yapılmış ilk çalışmadır. Çalışmada üç tanesi yeni tanımlanmak üzere dört farklı varyant saptanmıştır. Klinik bulgular ve mutasyon spektrumu ile fenotip-genotip korelasyonu açısından literatüre katkıda bulunmaktadır.

Çıkar çatışması

Çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Satinoff MI, Wells C. Multiple basal cell naevus syndrome in ancient Egypt. Med Hist 1969; doi: 10.1017/S0025727300014563.
2. GORLIN RJ, GOLTZ RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. N Engl J Med 1960; doi: 10.1056/NEJM196005052621803.
3. Springate JE. The nevoid basal cell carcinoma syndrome. J Pediatr Surg 1986; 21:908–10.
4. Jones EA, Sajid MI, Shenton A, Evans DG. Basal Cell Carcinomas in Gorlin Syndrome: A Review of 202 Patients. J Skin Cancer 2011; 2011: 1–6.

5. Bree AF, Shah MR. Consensus statement from the first international colloquium on basal cell nevus syndrome (BCNS). *Am J Med Genet Part A* 2011; 155: 2091–7.
6. Johnson RL, Rothman AL, Xie J, et al. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science* (80-) 1996; doi: 10.1126/science.272.5268.1668.
7. Pastorino L, Ghiorzo P, Nasti S, et al. Identification of a SUFU germline mutation in a family with Gorlin syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2009; doi: 10.1002/ajmg.a.32944.
8. Fujii K, Ohashi H, Suzuki M, et al. Frameshift mutation in the PTCH2 gene can cause nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Fam Cancer* 2013; doi: 10.1007/s10689-013-9623-1.
9. Evans DG, Oudit D, Smith MJ, et al. First evidence of genotype–phenotype correlations in Gorlin syndrome. *J Med Genet* 2017; 54: 530–6.
10. Smith MJ, Beetz C, Williams SG, et al. Germline Mutations in SUFU Cause Gorlin Syndrome–Associated Childhood Medulloblastoma and Redefine the Risk Associated With PTCH1 Mutations. *J Clin Oncol* 2014; 32: 4155–61.
11. Stone DM, Hynes M, Armanini M, et al. The tumour-suppressor gene patched encodes a candidate receptor for Sonic hedgehog. *Nature* 1996; doi: 10.1038/384129a0.
12. Durmaz CD, Evans G, Smith MJ, Ertop P, Akay BN, Tuncall T. A Novel PTCH1 Frameshift Mutation Leading to Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. *Cytogenet Genome Res* 2018; 154: 57–61.
13. Ozcan G, Balta B, Sekerci A, et al. A novel PTCH1 gene mutation in a pediatric patient associated multiple keratocystic odontogenic tumors of the jaws and Gorlin–Goltz syndrome. *Indian J Pathol Microbiol* 2016; 59: 335.
14. Ozlu E, Karadag AS, Akalin I, et al. Novel PTCH1 Gene Mutation in a Patient with Gorlin–Goltz Syndrome. *Ann Dermatol* 2019; 31: S10.
15. Boutet N, Bignon Y-J, Drouin-Garraud V, et al. Spectrum of PTCH1 Mutations in French Patients with Gorlin Syndrome. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 478–81.
16. HGMD database. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>. Acce- n.d.
17. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 69: 299–308.
18. Alonso N, Cañueto J, Ciria S, et al. Novel clinical and molecular findings in Spanish patients with naevoid basal cell carcinoma syndrome. *Br J Dermatol* 2018; 178: 198–206.
19. Veenstra-Knol HE, Scheewe JH, Van Der Vlist GJ, Van Doorn ME, Ausems MGEM. Early recognition of basal cell naevus syndrome. *Eur J Pediatr* 2005; doi: 10.1007/s00431-004-1597-4.

Ratlarda oluşturulan pneumoperitoneum modelinde iskemi reperfüzyon hasarının over dokusu üzerine etkileri

Effects of ischemia reperfusion injury on ovarian tissue in the pneumoperitoneum model created in rats

İzzet Musayeva¹ Sabahattin Anıl Arı² Ali Akdemir¹ Fatih Oltulu³
Çağdaş Şahin¹ Dilek Taşkırın⁴ Aylin Buhur³ Teksin Çırpan¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Menemen Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmanın amacı pneumoperitoneumun over dokusu üzerinde oluşturduğu olası iskemi reperfüzyon hasarının gösterilmesi ve D vitamininin bu hasar üzerindeki etkilerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda her biri 7 denekten oluşan 3 grup şeklinde Sprague Dawley cinsi dişi sıçanlar kullanılmıştır. Pneumoperitoneum sağlandıktan 60 dakika sonra desuflasyon gerçekleştirilmiş ve 30 dakika boyunca intraabdominal basınç normalize edilmiştir. Reperfüzyon periyodunu takiben overler çıkarılmış ve iskemi reperfüzyon hasarı değerlendirilmiştir. Histolojik olarak, overlerde folliküler dejenerasyon, vasküler konjesyon, inflamasyon, hemoraji, ödem ve DNA tamir mekanizmalarını değerlendirmek için PCNA (Proliferating cell nuclear antigen) düzeyine, biyokimyasal olarak da plazma AMH (Anti müllerian hormon) ve overde MDA (Malondialdehid), TAC (Total antioksidan kapasite) ve SOD (Süperoksid dismutaz) düzeyine bakılmıştır.

Bulgular: Histolojik olarak gruplar arasında farklılıklar saptanmış ve ayrıca PCNA değerleri iskemi grubunda sham ve D vitamini grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.005$). Plazma AMH sonuçları açısından Grup 2'de ölçülen AMH düzeylerinin Grup 1'e göre anlamlı derecede düşük olduğu ($p=0.035$), MDA düzeylerinin de Grup 2' de Grup 1'e oranla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.006$).

Sonuç: Pneumoperitoneum over üzerinde ciddi derecede iskemi reperfüzyon hasarı oluşturmaktadır. Bu hasar D vitamini kullanımı ile azaltılabilir. D vitamini olumlu etkisi sayesinde ileri düzey çalışmalarla desteklenmek koşuluyla, sadece laparoskopik pneumoperitoneum modelinde değil, overin direkt ya da indirekt olarak oksidatif strese maruz kaldığı radyoterapi veya kemoterapi gibi uygulamalar öncesinde de profilaktik olarak kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: İskemi, reperfüzyon, proliferating cell nuclear antigen, D vitamini, anti müllerian hormon, malondialdehid.

ABSTRACT

Aim: The aims of present study were revealing possible ischemia-reperfusion damage caused by pneumoperitoneum on ovarian tissue and investigating effects of vitamin D on this ovarian damage.

Materials and Methods: Twenty-one adult female Sprague Dawley rats were used in this study and these rats were divided into three groups, each contained seven subjects: Sham Group, Ischemia-Reperfusion and Ischemia-Reperfusion +Vitamin D Group.

Sorumlu yazar: Sabahattin Anıl Arı
Menemen Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum
Kliniği, İzmir, Türkiye
E-posta: s.anil.ari.md@gmail.com
Başvuru tarihi: 15.08.2020 Kabul tarihi: 13.10.2020

In Ischemia-Reperfusion Group, desufflation was performed 60 minutes after pneumoperitoneum induction and intraabdominal pressure was normalized for 30 minutes. In the Ischemia-Reperfusion + Vitamin D group, pneumoperitoneum induction was performed after 500 mg/kg of vitamin D administration. After the reperfusion period, the ovaries were collected, and ischemia reperfusion damage was evaluated. Histochemical staining was performed to evaluate the follicular degeneration, vascular congestion, inflammation, hemorrhage and edema parameters in the ovaries. In addition, immunohistochemical PCNA (Proliferating cell nuclear antigen) staining was performed to evaluate DNA repair mechanisms. In biochemical analyzes, AMH (Anti-Mullerian hormone), MDA (Malondialdehyde), TAC (Total antioxidant capacity) and SOD (Superoxide dismutase) levels were examined in the ovaries.

Results: *In histological evaluation, significant differences were found between the groups and also the PCNA values were significantly higher in the Ischemia-Reperfusion Group compared to the Sham and Ischemia-Reperfusion +Vitamin D Groups ($p < 0.005$). Biochemical evaluation revealed that AMH levels measured in Group 2 were significantly lower than Group 1 ($p = 0.035$), and MDA levels were significantly higher in Group 2 compared to Group 1 ($p = 0.006$).*

Conclusion: *Results of present study showed that pneumoperitoneum causes severe ischemia reperfusion injury on the ovary. This damage can be reduced with the use of vitamin D. The findings point that vitamin D can be used prophylactically not only in the laparoscopic pneumoperitoneum model, but also before radiotherapy or chemotherapy applications which ovary is directly or indirectly exposed to oxidative stress.*

Keywords: *Ischemia, reperfusion, proliferating cell nuclear antigen, vitamin D, anti-Mullerian hormone, malondialdehyde.*

GİRİŞ

Günümüzde iskemi-reperfüzyon hasarı; miyokart enfarktüsü, serebrovasküler enfarktüs, organ transplantasyonları, kardiyopulmoner resüsitasyon, trombolitik tedavi ve hemorajik şok gibi birçok durumda hastalar için yüksek morbidite ve mortalite nedenidir. İskemi, dokuya oksijen ve diğer hayati maddelerin ihtiyacından daha az miktarda sağlanması olarak tanımlanabilir (1). Ayrıca, iskemi sürecinde ortaya çıkan metabolitlerin dokulardan uzaklaştırılması da aksar. Bu durumda aktive olan serbest oksijen radikalleri (SOR) lipid peroksidasyonuna ve dolayısıyla hücre zarı hasarına sebep olur (2). Toksik oksijen türevlerinin önemli ölçüde iskemik alanda toplanan polimorf nüveli lökositler (PNL) tarafından üretildiği düşünülmektedir. Reperfüzyon hasarı ise iskemi sonrası dokunun tekrar kanlanmasıyla oluşur (2).

Organizmanın yaşamını sürdürebilmesi için oksidan/anti-oksidan dengesinin sağlanması çok önemlidir. SOR'nin oluşumunu ve meydana getirdikleri hasarları önlemek ve detoksifikasyonu sağlamak üzere organizmayı koruyan sistem "antioksidan savunma sistemi" olarak isimlendirilir. Günümüze kadar antioksidan özelliği öne sürülmüş pek çok madde, çeşitli iskemi/Reperfüzyon (İ/R) modellerinde test edilerek değerlendirilmiştir (2, 3). Uzun zamandır

raşitizm (rikets) ile anılan D vitamininin anti-proliferatif, pro-diferansiyatif, proapoptotik ve immünomodülatör fonksiyonlar gibi kemik dokusu dışı etkilerinin anlaşılması, bu hormonun farklı yönleri ile tekrar incelenmesine neden olmuştur. D vitamininin hedef dokulardaki klasik olmayan etkileri; immün fonksiyonların, diferansiyasyonun ve hormon sekresyonlarının regülasyonu ile hücresel proliferasyondur. Yapılan çalışmada Vitamin D reseptörü olmayan dişi farelerde uterin hipoplazi ile ovarian follikulogeneziste bozulma ve fertilitenin %75 oranında azaldığı gösterildiğinden, D vitamininin fertilité üzerine olan etkisinin dolaylı olmaktan çok doğrudan olduğunu düşündürmektedir (4). Yine, hayvan çalışmalarında D vitamini eksikliğinin erkek sıçanlarda azospermi, hipomobilete, testiküler morfolojide bozulma yaparak fertilitéde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (4).

Anti-Müllerian hormon (AMH), aynı zamanda Müllerian inhibiting substance (MIS) olarak da bilinir. Aktivinler ve inhibitörler gibi TGF- β (Transforming growth faktör- β) ailesine ait olan homodimerik glikoprotein bir hormondur. Anti-Müllerian hormon sentezi primer foliküllerde başlar, gittikçe artar ve pre-antral ve antral folliküllerde pik yapar. Anti-Müllerian hormon düzeyleri günümüzde ovarian rezervin değerlendirilmesi için menstürasyon gününden bağımsız olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Over

rezervinin iskemi reperfüzyon hasasından dolayı azaldığı ve bunun da AMH düzeylerine etki ettiği düşünülmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gerçekleştirilen randomize kontrollü deneysel çalışma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 26/07/2016 tarihli onayı ve Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimi 2016-TIP-029 protokol numaralı projesi kapsamında yapılmıştır. Çalışmamızda 24 aylık, gebe olmayan, 200-250 gr ağırlığında Sprague Dawley cinsi dişi sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanlar 22±⁰C ısıda, 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık olan ve %50-60 oranında nemlendirilen bir ortamda tutulmuştur. Deney gününe kadar sıçanların beslenmesinde standart pellet yem ve içme suyu kullanılmıştır.

Çalışma için her biri yedi sıçandan oluşan üç grup oluşturulmuştur.

- Grup 1 (Sham): Pneumoperitoneum oluşturulmadan veres iğne insersiyonu gerçekleştirilen grup.
- Grup 2 (İskemi/Reperfüzyon): 60 dakika pneumoperitoneum ve 30 dakika reperfüzyon uygulanan grup.
- Grup 3 (D vitamini): İşlemden 30 dakika öncesinde oral 500IU/kg 1,25 D vitamini verilmiş, sonrasında 60 dakika pneumoperitoneum ve 30 dakika reperfüzyon uygulanan grup.

Deney öncesinde anestezi Ketamin (Ketalar flakon 50 mg/ml, Eczacıbaşı İlaç ve Ticaret A.Ş. İstanbul) 50 mg/kg intraperitoneal uygulanmıştır. Pneumoperitoneum öncesi sıçanlar standart cerrahi masaya sabitlenmiş, abdominal cilt temizliğini takiben %10 povidone iodin uygulamasıyla antisepsi yapılmıştır. 18G Abbocath kateter ksifoidal bölgeden abdominal kaviteye yerleştirilerek insufflator tüpe bağlanmış, CO2 insufflator cihazından 12 mmHg hızıyla CO2 insüflasyonu sağlanmıştır. Pneumoperitoneum sağlandıktan 60 dk. sonra desüflasyon gerçekleştirilmiş ve 30 dk. boyunca intra abdominal basınç normalize edilmiştir.

Tüm gruplar için veres iğnesinin yerleştirilmesinden 90 dakika sonra orta hat abdominal insizyon uygulanarak overler alınmış, sağ overler histopatolojik inceleme, sol overler de biyokimyasal incelemeler için uygun solüsyonlara konulmuştur.

Histopatolojik değerlendirme için over doku örnekleri %10 formalin solüsyonunda fiksasyon

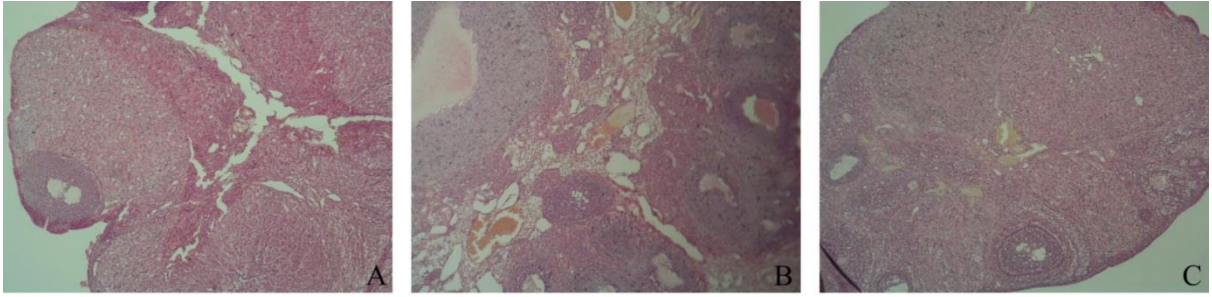
sonrası rutin histolojik takip yapıldıktan sonra parafine gömülmüş, sonrasında 4 µm kalınlığında doku kesitleri hazırlanarak genel morfolojik bakı için hematoksilin-eozin ve immünohistokimyasal incelemeler içinde PCNA ile boyanmıştır. Kesitler mikroskopta (Olympus Bx5 Olympus Corp., Tokyo, Japan) incelenmiş ve dijital kamerayla (Olympus C-5050 Olympus Corp., Tokyo, Japan) görüntü alınmıştır. Histolojik veriler 0 ile 3 arasında skorlanmıştır. Skorlama sistemi; 0: patolojik bulgu saptanmadı, 1: patolojik bulgular <%33, 2: patolojik bulgular %33-66 arasında, 3: patolojik bulgu boyutu>%66 şeklinde standardize edilmiştir.

Biyokimyasal değerlendirme için çıkarılan over dokuları -70 °C'de saklanmıştır. Daha sonrasında I/R hasarı boyutunun biyokimyasal olarak değerlendirilmesi için, overler 150 Mm potasyum klorürde homojenize edilmiş ve 5000 rpm devirde 10 dakika santrifüj sonrası elde edilen materyalde malondialdehid (MDA), Superoksitdismutaz (SOD) ve total antioksidan kapasite (TAC) düzeyleri çalışılmıştır. Sıçanlara deney sonunda uygulanan ötenazi sırasında intrakardiyak yöntemle elde edilen kan örnekleri düz tüplere alınmış, tüpler 3000 rpm hızında 10 dakika santrifüj edilerek serumları eppendorf tüplerine konarak ayrılmıştır. Örnekler AMH düzeyleri çalışılıncaya kadar -70 °C'de saklanmıştır.

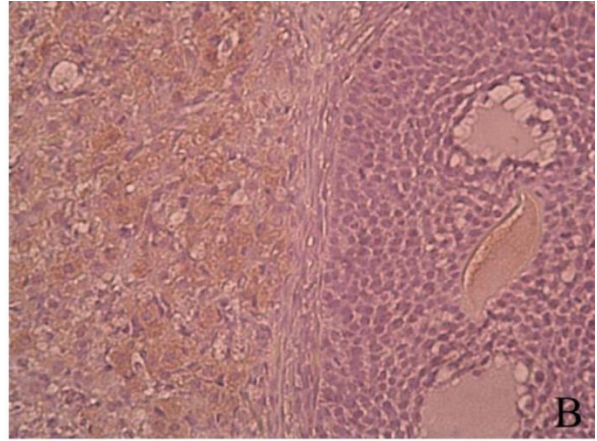
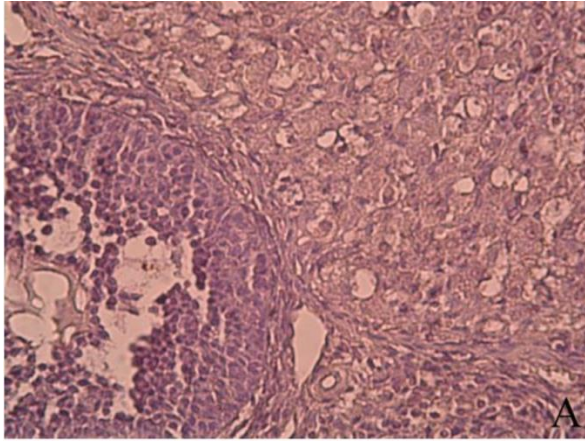
BULGULAR

Grup 1'den (Sham Grubu) elde edilen over materyallerinin incelenmesinde, overler ince fibröz bağ dokudan oluşan bir kapsül ile çevrelenmiş, üst kısmında germinal epitelin kübik şekilli hücrelerden oluştuğu görülmüştür. Ayrıca bazal membran düzgün ve düzenli olarak gözlenmiş, kapsülden parankima içine uzanan ince bağ dokusu bantları düzgün olarak izlenmiştir. Kortekste ovaryum dokusu içerisinde primordiyal folliküller, çeşitli çaplarda primer, sekonder ve tersiyer folliküller yer yer izlenmiştir. Folliküllerde bulunan oosit ve ona ait zona pellusida düzenli ve normal görülmüştür. Folliküllerin etrafında bulunan granuloza hücreleri poligonal, eozinofilik sitoplazmalı olup çekirdekleri kromatinden zengin ve yuvarlak olarak görülmüştür. Stroma içinde folliküller arasında yerleşmiş, interstisyel hücreler ve normal yapıda vasküler yapılar gözlenmiştir (Şekil-1A).

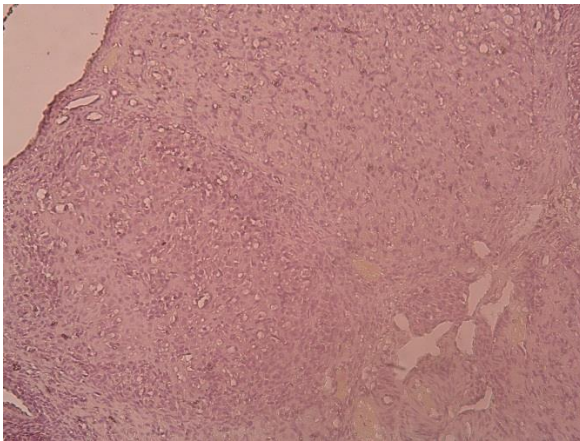
Grup 2'deki sıçanlardan alınan over örnekleri ışık mikroskopunda incelendiğinde, Grup 1'e oranla özellikle folliküllerin çevresinde yoğun olmak üzere korteks ve medullada yoğun polimorf nüveli lökositlerin (PNL) infiltrasyonu gözlenmiştir.



Şekil-1A. Sham grubu over Hematoksilen Eozin boyama (X40). **(1B).** İskemi reperfüzyon grubu over Hematoksilen-Eozin boyama (X40). **(1C).** D vitamini grubu over Hematoksilen-Eozin boyama (X40).



Şekil-2A. Sham grubu PCNA immünohistokimya boyaması (X40). **(2B).** İ/R grubu PCNA immünohistokimya boyaması (X40).



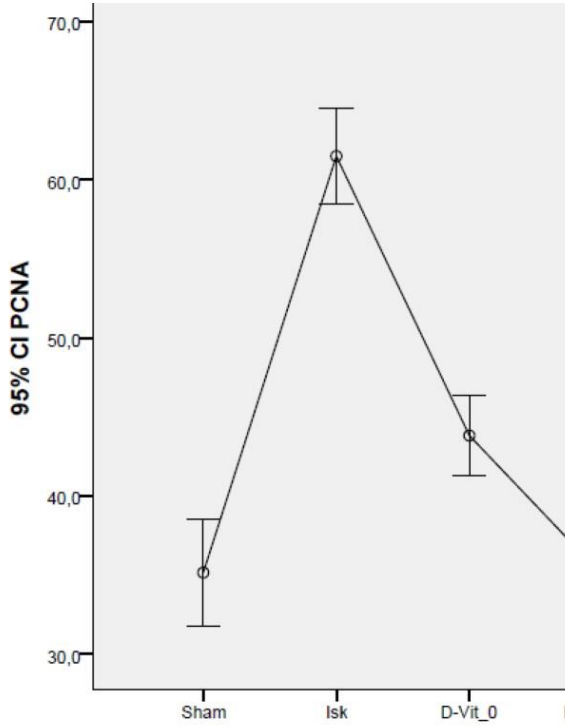
Şekil-3. D vitamin grubu PCNA immünohistokimya boyaması (X20).

Konjesyon ve hemorajik alanların hem korteks hem de medullada daha yoğun olduğu, corpus luteum alanlarında diğer tüm gruplara oranla küçülme ve folliküllerde dejenerasyon olduğu gözlemlenmiştir (Şekil-1B).

Grup 3'teki sıçanlardan alınan overlerin incelenmesinde ise folliküllerde ve interstisyel alanlarda Grup 2'ye oranla daha az hasar dikkati çekmiştir. İnterstisyel alanda ödem, diffüz hemoraji, inflamatuvar hücreler ve vasküler dilatasyon görülse de bunların iskemireperfüzyon grubuna göre daha az yoğunlukta olduğu görülmüştür (Şekil-1C). Grup 2'ye ait over kesitleri sham grubu ile kıyaslandığında yüksek boyutta folliküler dejenerasyon ve ödem izlenmiştir ve bu fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p < 0.0001$).

Nükleotid eksizyon tamiri mekanizmasının evrelerinden olan boşluk doldurulması ve ligasyon fazında rol oynayan, DNA oksidatif hasarının göstergesi olarak PCNA ekspresyonu, Grup 1'de %35 (Şekil-2A), Grup 2'de %61 (Şekil-2B), grup 3'te %44 olarak saptanmıştır (Şekil-3). PCNA değerleri İ/R grubunda sham ve D vitamin grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.005$). D vitamini uygulanan gruptaki oksidatif stres hasar göstergesi olarak değerlendirilen PCNA değerlerinin iskemireperfüzyon grubu

ile kıyaslandığında anlamlı düzeyde düşük bulunması D vitamininin oksidatif hasarda koruyucu etkisinin olabileceğini göstermektedir (Şekil-4).



Şekil-4. PCNA aktivitesinin gruplar arası dağılımı.

Elde edilen over dokularından ölçülen MDA değerleri ortalama olarak, Grup 1 için 152.6 (± 11.03) nM; Grup 2 için 332.54 (± 44.51) nM; Grup 3 için 181.78 (± 29.29) nM bulunmuştur. Over dokularında ölçülen lipit peroksidasyonu belirteci MDA düzeyleri değerlendirildiğinde Grup 2 MDA düzeyinin Grup 1'e göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.006$). D vitamini verilen Grup 3'te ölçülen MDA düzeylerinin Grup 2 ile kıyaslandığında ise anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür ($p=0.033$). Bu sonuçlar İ/R modelinin overlerde anlamlı düzeyde oksidatif strese ve doku hasarına yol açtığını; İ/R modeli öncesi D vitamini verilmesinin gelişebilecek hasarı azaltabileceğini göstermektedir (Tablo-1).

Üç grup için sırasıyla ölçülen TAK değerleri ise sırasıyla, 210.37 (± 15.25); 147.50 (± 9.48); 231.17 (± 7) μM 'dir. Sonuçlar değerlendirildiğinde Grup 2 TAK düzeyinin Grup 1'e oranla anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir ($p=0.012$). D vitamini verilen Grup 3'te elde edilen TAK düzeylerinin, Grup 2 ile kıyaslandığında ise anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.0001$). Bu sonuçlar İ/R modelinin overlerde antioksidan kapasiteyi anlamlı ölçüde azalttığını, İ/R öncesinde D vitamini verilmesinin antioksidan kapasite üzerine olumlu etkilerinin olabileceğini göstermektedir (Tablo-1).

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 için over SOD değerleri ise sırasıyla 1.77 (± 0.03); 1.26 (± 0.11); 1.64 (± 0.07) U/mL ölçülmüştür. Over dokularında ölçülen SOD enzim aktiviteleri değerlendirildiğinde Grup 2'de ölçülen enzim aktivitesinin Grup 1'e göre anlamlı düşük olduğu ($p=0.004$); İ/R öncesi D vitamini verilen Grup 3'te ise bu düşmenin anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür ($p=0.033$). Bu sonuçlar İ/R modelinin over dokusunda önemli bir antioksidan enzim olan SOD aktivitesini anlamlı düzeyde azalttığını, D vitamini verilmesinin ise SOD aktivitesini kısa ve uzun dönemde koruduğunu desteklemektedir (Tablo-1).

Plazma AMH değerleri ise Grup 1'de ortalama olarak 2.09 (± 0.14) ng/mL saptanırken, Grup 2'de 1.45 (± 0.21) ng/mL ve Grup 3'te 1.67 (± 0.08) ng/mL saptanmıştır. Plazma AMH sonuçları değerlendirildiğinde Grup 2'de ölçülen AMH düzeylerinin Grup 1'e göre anlamlı düşük olduğu görülmüştür ($p=0.035$). Grup 3'te ölçülen AMH düzeyleri ise Grup 2'ye oranla daha yüksek olmasına karşın iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.07$). Bu sonuçlar ışığında çalışmamızda uygulanan İ/R modelinin plazma AMH düzeylerinde anlamlı bir azalmaya neden olduğu ve İ/R uygulamasından önce D vitamini verilmesinin over kaynaklı AMH salınımına olumlu etki gösterdiğini desteklemektedir (Tablo-1).

Tablo-1. Plazma ve over dokusunda ölçülen biyokimyasal belirteçler.

	Plazma AMH (ng/mL)	Over MDA (nM)	Over TAK (μM)	Over SOD (U/mL)
Grup 1 (Sham)	2.09 \pm 0.14	152.6 \pm 11.03	210.37 \pm 15.25	1.77 \pm 0.03
Grup 2 (İ/R)	1.45 \pm 0.21	332.54 \pm 44.51	147.50 \pm 9.48	1.26 \pm 0.11
Grup 3 (D vit+İ/R+48 saat)	1.67 \pm 0.08	181.78 \pm 29.29	231.17 \pm 7	1.64 \pm 0.07

TARTIŞMA

Laparoskopinin açık cerrahiye göre minimal invaziv bir teknik olduğu düşünülmesine rağmen, oluşturulan pneumoperitoneuma bağlı gelişen intraabdominal basınç artışlarının özellikle abdominal organlarda hipoperfüzyona neden olabildiği gerek deneysel gerekse klinik çalışmalarla ortaya konulmuştur. Çalışmamızda 12 mmHg ile oluşturulan pneumoperitoneum modelinde overlerde gelişen iskemi-reperfüzyon hasarı tartışılmıştır. Biz diğer çalışmalardan farklı olarak oluşturulan deneysel I/R modelinde D vitamini oksidatif streste koruyucu etkisini biyokimyasal ve histolojik parametreler üzerinden araştırdık. Laparoskopik cerrahinin avantajı hastanede kalış ve rehabilitasyon süresinin kısa olması, güncel aktivitelere erken başlanması, kozmetik iyi sonuçlarının olması, postoperatif komplikasyonlarının ve morbiditenin azlığıdır. Normal intraabdominal basınç (10-15 mm Hg) fizyolojik portal sistem basıncından (7-10 mm Hg) yüksektir. Bu sebepten intraabdominal basınç artışı abdominal organ ve sistemlerde perfüzyon bozukluğuna neden olmaktadır (1).

Pneumoperitoneum esnasında oluşan I/R hasarının solid intraabdominal organlar üzerine olan etkisi biyokimyasal oksidatif stres parametreleri, sitokin düzeyleri ve histopatolojik hasar düzeyi bakılarak çeşitli insan ve hayvan çalışmalarında araştırılmıştır (2, 3). Sadece oksidatif stres parametrelerinin incelendiği diğer çalışmalardan farklı olarak, çalışmamızda iskemi reperfüzyon döneminde oluşan oksidatif hasarın doku AMH düzeyi üzerine olan etkisi de çalışılmış, ayrıca oral D vitamini desteğinin etkinliği araştırılmıştır ve nihayetinde gruplar arasında AMH değerleri arasında anlamlı farklılıklar izlenmiştir.

Doku ve plazmada MDA, SOD, XO (ksantin oksidaz), NO (Nitrik oksit) artışı bu hasarı oluşturmaktadır. Xingwei ve ark. çalışmalarında pneumoperitoneum esnasında 3. saatte IL-6, TNF, MDA, SOD ve iFABP (intestinal fatty acid binding protein) düzeylerinde artışın multisistem doku hasarına neden olduğunu göstermişlerdir (5). Güven ve ark. Yaptıkları çalışmada pneumoperitoneum esnasında serbest oksijen radikallerinin lipid peroksidasyonu yoluyla oluşturdukları hücre hasarını ara ürünü olan MDA değerlerinin yükseldiğini göstermişlerdir (3). Çalışmamızdaki oksidatif stres belirteç değerleri önceki çalışmalarla uyumludur.

Nesek-Adam ve ark. pneumoperitoneum esnasında oluşan I/R hasarında total antioksidan

kapasitenin azaldığını göstermişlerdir (6). Biler ve ark. yapmış oldukları çalışmada da oksidatif stres belirteçleri sonuçları ile benzer sonuçlar alınmıştır (7). Çalışmamızda SOD ve TAK değer dağılımı gruplar arası farklılıklar göstermiş, I/R grubunda antioksidan parametreler TAK ve SOD değerlerinin azaldığı, D vitamini uygulanan grupla kıyaslandığında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu izlenmiştir.

Glantzounis ve ark. da laparoskopik cerrahideki pneumoperitoneumun serbest oksijen radikallerini, oksidatif stres belirteçlerini yükselttiğini, bunun ise total antioksidan kapasiteyi azalttığını göstermiştir (8). Bizim çalışmamızda D vitamini desteği yapılmış grupta histolojik skorlamada farklılıklar izlenmiştir.

Kıray ve ark. pneumoperitoneum esnasında over yüzey epitelindeki değişiklikleri elektron mikroskopunda incelemiştir (9). Diğer çalışmalardan farklı olarak over yüzey epitelindeki geri dönüşümlü hasarın E vitamini desteği yapılan grupta daha az olduğunu göstermişlerdir. Sadece intraabdominal basınç artışının bile iskemi, serbest radikal oluşumu, proinflatuar sitokin artışı sağladığını, apoptos ve diğer yolaklarla (TNF- α , IL-1, IL-6 artışı) hücre hasarı oluşturduğunu göstermişlerdir (10).

Yao ve ark. sıçan miyokart dokusunda VDR'nin (vitamin D reseptörü) endojen ve ekzojen aktivasyonunun miyokart enfarktüsünde enfarktüs alanını küçülttüğünü miyokart fonksiyonlarını iyileştirdiğini, endoplazmatik retikulumda CCAAT (enhancer-binding protein homologous protein) ve caspas-12 ekspresyon aktivasyonunu sağladığını ve kardiomyosit apoptosunu azalttığını göstermişlerdir. Bunun dışında VDR aktivasyonunun miyokardiyal iskemik reperfüzyonda otofaji disfonksiyonunu azalttığı ve metalotionin bağımlı oksidatif stres mekanizmalarını inhibe ettiği gösterilmiştir (4).

Ayrıca Goncalves ve ark. çalışmalarında D vitamini eksikliğinin akut böbrek iskemisinden sonra kronik böbrek hastalıklarına progresyonu arttırdığını göstermiştir (11). Ayrıca D vitamini gastrik epitel hücrelerinde iskemik hasarı önlediği gösterilmiştir (12). Biz de kendi çalışmamızda sıçanlarda oluşturduğumuz laparoskopik pneumoperitoneum modelinde overlerde I/R hasarının boyutunu histolojik ve biyokimyasal belirteçlerle araştırdık ve I/R hasarının önlenmesinde D vitamini etkinliğinin sonuçlarını değerlendirdik. Elde ettiğimiz veriler ışığında D

vitamini uygulanan grupta oksidatif hasar boyutunun daha düşük olduğunu gözlemledik.

SONUÇ

Günlük pratiğimizde görülen overin İ/R hasarının önlenmesi fertilizasyonun korunması açısından önemlidir. D vitamininin etkisi sadece laparoskopik pneumoperitoneum modelinde değil, overin direkt ya da indirekt olarak oksidatif strese maruz kaldığı radyoterapi veya kemoterapi

gibi uygulamalar öncesinde de kullanılabilir. D vitamininin insan overindeki etkilerini göstermek için daha geniş çaplı ve kapsamlı araştırmaların gerektiği ise çok açıktır.

Çıkar çatışması

Hiçbir yazarın herhangi bir firma ile maddi ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Akdemir A, Erbas, O, Ergenoglu M et al. Montelukast prevents ischemia/reperfusion-induced ovarian damage in rats. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 173: 71–6.
2. Ergenoglu M, Erbas O, Akdemir A et al. Attenuation of ischemia/reperfusion-induced ovarian damage in rats: does edaravone offer protection. *Eur Surg Res* 2013; 51: 21–2.
3. Guven S, Muci E, Unsal MA et al. The effects of carbon dioxide pneumoperitoneum on ovarian blood flow, oxidative stress markers, and morphology during laparoscopy: a rabbit model. *Fertil Steril* 2010; 93: 1327–32.
4. Yao T, Ying X, Zhao Y, Yuan A et al. Vitamin D receptor activation protects against myocardial reperfusion injury through inhibition of apoptosis and modulation of autophagy. *Antioxid Redox Signal*. 2015 Mar 10; 22 (8): 633-50.
5. Xingwei X, Xin G, Peng Z et al. Low-dose ketamine pretreatment reduces oxidative damage and inflammatory response following CO2 pneumoperitoneum in rats. *Clin Invest Med*. 2014; 37: E124.
6. Neseke-Adam V, Mrsić V, Smiljanić A et al. Pathophysiologic effects of CO2-pneumoperitoneum in laparoscopic surgery. *Acta Med Croatica*. 2007 Apr; 61 (2): 165-70.
7. Biler A, Yucebilgin S, Sendag F et al. The effects of different intraabdominal pressure protocols in laparoscopic procedures on oxidative stress markers and morphology in rat ovaries. *Adv Clin Exp Med*. 2014 Nov-Dec; 23 (6): 885-92.
8. Glantzounis GK, Yang W, Koti RS et al. The role of thiols in liver ischemia-reperfusion injury. *Curr Pharm Des*. 2006; 12 (23): 2891-901.
9. Kiray M, Sisman AR, Camsari UM et al. Effects of carbon dioxide exposure on early brain development in rats. *Biotech Histochem*. 2014 Jul; 89 (5): 371-83.
10. Yılmaz S, Koken T, Tokyol C et al. Can preconditioning reduce laparoscopy-induced tissue injury? *Surg Endosc* 2003; 17: 819–824.
11. Gonçaves JG, de Bragança AC, Canale D. et al. Vitamin D deficiency aggravates chronic kidney disease progression after ischemic acute kidney injury. *PLoS One*. 2014 Sep 15; 9 (9): e107228.
12. Uberti F, Morsanuto V, Bardelli C, Molinari C. Protective effects of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 on cultured neural cells exposed to catalytic iron. *Physiol Rep*. 2016 Jun; 4 (11).

Evaluation of the rational drug use by using the World Health Organization core prescribing indicators at the obesity outpatient clinic of a tertiary care hospital

Üçüncü basamak bir hastanenin obezite polikliniğinde Dünya Sağlık Örgütü temel reçete göstergeleri kullanılarak akılcı ilaç kullanımının değerlendirilmesi

Emine Nur Özdamar¹ Hacer Hicran Mutlu²

¹ Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Yeditepe University, Istanbul, Turkey

² Department of Family Medicine, Faculty of Medicine, Istanbul Medeniyet University, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the rational use of drugs prescribed in the obesity outpatient clinic of a tertiary care hospital by using WHO prescribing indicators.

Materials and Methods: The patients that admitted to obesity outpatient clinic between April 1, 2016-August 1, 2017 were reviewed retrospectively. Parameters such as patients' demographic characteristics (age, sex), body mass index, comorbid diseases, number of prescribed drugs, drug names, dosage forms and routes of drug administration were evaluated. Prescriptions were analyzed according to the WHO core prescribing indicators such as average number of drugs per encounter, percentage of drugs prescribed by generic name, percentage of encounters with an antibiotic prescribed, percentage of encounters with an injection prescribed and percentage of drugs prescribed from essential drugs.

Results: The mean age of the patients was 47.5±12.4 years and most of them were female (88.1%). Essential hypertension was the most common co-morbid disease (33%). Vitamin D3 (cholecalciferol), (23.7%) was the most frequently prescribed drug. The average number of drugs per encounter was 1.7. The percentage of drugs prescribed by generic name was 0%. Antibiotics were prescribed in 14 (2.8%) patients and injections were prescribed in 26 (5.2%) patients. The percentage of drugs from essential drug list was 61.4%.

Conclusion: We demonstrated that the prescribing indicators such as the average number of drugs per encounter and the percentage of encounters with an antibiotic and injection prescribed were appropriate as compared to WHO standard values, parameters such as the percentage of drugs prescribed by generic name and the percentage of drugs prescribed from essential drug list was quite far from the WHO ideal values. The findings of this study will provide contributions to implement appropriate interventions by health authorities to promote rational drug use.

Keywords: Rational drug use, drug utilization, prescribing indicators.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, üçüncü basamak bir hastanenin obezite polikliniğinde reçete edilen ilaçların akılcı kullanımını DSÖ reçetelenme göstergeleri kullanarak değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: 01 Nisan 2016-01 Ağustos 2017 tarihleri arasında obezite polikliniğine başvuran hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), vücut kitle indeksi, yandaş hastalıklar, reçete edilen ilaç sayısı, ilaç isimleri, dozaj formları ve ilaç uygulama yolları gibi parametreler değerlendirildi.

Corresponding author: Emine Nur Özdamar
Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine,
Yeditepe University, Istanbul, Turkey
E-mail: nur.ozdamar@yeditepe.edu.tr
Application date: 13.07.2020 Accepted: 13.10.2020

Reçeteler, kişi başına düşen ortalama ilaç sayısı, jenerik isimle reçete edilen ilaçların yüzdesi, bir antibiyotik reçete edilen kişilerin yüzdesi, bir parenteral ilaç reçete edilen kişilerin yüzdesi ve temel ilaç listesinden reçetelenen ilaç yüzdesi gibi DSÖ temel reçetelenme göstergelerine göre analiz edildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $47,5 \pm 12,4$ idi ve çoğu kadındı (%88,1). Esansiyel hipertansiyon en sık görülen yandaş hastalıktı (%33). En sık reçete edilen ilaç Vitamin D3 (kolekalsiferol) (%23,7) idi. Kişi başına düşen ortalama ilaç sayısı 1,7 idi. Jenerik isimle reçete edilen ilaçların yüzdesi %0 idi. On dört (%2,8) hastaya antibiyotik, 26 hastaya (%5,2) parenteral ilaç reçete edildi. Temel ilaç listesinden reçetelenen ilaç yüzdesi %61,4 idi.

Sonuç: Kişi başına düşen ortalama ilaç sayısı ve bir antibiyotik ve enjeksiyon reçetelenen hasta yüzdesi gibi reçetelenme göstergelerinin DSÖ standart değerlerine uygun olduğunu, jenerik isimle reçetelenen ilaçların yüzdesi ve temel ilaç listesinden reçete edilen ilaçların yüzdesi gibi parametrelerin ise DSÖ ideal değerlerinden oldukça uzak olduğunu saptadık. Bu çalışmanın bulgularının, sağlık yetkililerinin rasyonel ilaç kullanımını teşvik etmek amacıyla uygun müdahaleleri uygulamasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Akılcı ilaç kullanımı, ilaç kullanımı, reçetelenme göstergeleri.

INTRODUCTION

Rational drug use requires a reasonable approach at every stage of the process from production to consumption and disposal of the drugs. The World Health Organization (WHO) meeting held in 1985 is considered as the starting point for rational drug use studies. In this meeting, rational drug use is defined by the WHO as the set of rules that require patients to take the drugs in accordance with their clinical requirements, at doses sufficient to encounter their personal needs, within adequate time and least expenditure to them and the society (1). On the contrary, irrational drug use is the use of drugs in a non-compliant way to the above definition. Common irrational drug use examples include polypharmacy (use of excessive drugs per patient), inconvenient use of antimicrobials, overutilization of injections, nonfulfillment of prescribing based on clinical guidelines and improper self-medication (2). Irrational drug use continues to be an important public health issue worldwide, particularly in emerging countries (3). According to estimates from the WHO; over 50% of drugs are prescribed, dispensed or sold incorrectly and half of patients are not able to use their drugs in a correct way (1). As a consequence, irrational drug use can give rise to drug interactions, development of resistance to certain drugs, recurrence or prolongation of the disease, increase in adverse events incidence and reduced treatment compliance in patients (2, 4-6).

Obesity is a public health problem that has become epidemic worldwide. Obesity is associated with several important comorbidities

such as diabetes, hypertension, dyslipidemia and coronary heart disease which frequently require multiple drug use (7, 8). In addition, increasing body mass index (BMI) has been found to be related to polypharmacy in clinical studies (7, 9). Therefore, it is important to evaluate these patients with regard to rational drug use.

The WHO evolved a group of indicators to assess the convenience of drug use such as prescribing indicators, patient care indicators, and facility indicators (10). The WHO prescribing indicators provide useful information in assessing the rational drug use pattern especially in emerging countries (11).

To our knowledge, no study from Turkey to date has reported rational drug use practices based on WHO prescribing indicators. Therefore, the aim of this study was to evaluate the rational use of drugs prescribed in the obesity outpatient clinic of a tertiary care hospital based on WHO prescribing indicators.

MATERIALS AND METHODS

This cross-sectional, retrospective study was conducted at the obesity outpatient clinic of Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital. After obtaining approval from the Institutional Ethics Committee, files of the patients that admitted to obesity outpatient clinic between April 1, 2016 - August 1, 2017 were assessed retrospectively. Patients 18 years of age or older and with a BMI ≥ 30 were included in the study. All obesity outpatient clinic prescriptions with at least one or more prescribed drugs were included in the assessment. Parameters such as patients' demographic

features (age, sex), body mass index (BMI), comorbid diseases, number of prescribed drugs, drug names, dosage forms and routes of drug administration were evaluated. Repeated prescriptions of the same patient were not evaluated. Duplications were avoided by noting the first encountered prescription in the registration system for the patient.

The following WHO cores prescribing indicators were utilized in our study and calculated by the notation which is available at WHO's manual regarding drug use indicators (10).

1. Average number of drugs per encounter was estimated by dividing the total number of prescribed drugs by the total number of participants in the study.
2. Percentage of drugs prescribed by generic name was calculated by dividing the count of drugs prescribed by generic name by the total number of drugs prescribed and multiplying by 100.
3. Percentage of encounters with an antibiotic prescribed was calculated by dividing the number of patients who were prescribed an antibiotic by the total number of participants in the study and multiplying by 100.
4. Percentage of encounters with an injection prescribed was calculated by dividing the number of patients who were prescribed an injection by the total number of participants in the study and multiplying by 100.
5. Percentage of drugs prescribed from essential drugs list was calculated by dividing the number of drugs which were present at essential drugs list by the total number of prescribed drugs in the study and multiplying by 100.

The statistical data analyses were carried out by using SPSS v25.0 software. Frequency tables were used to show qualitative data.

RESULTS

A total of 788 data of patients that admitted to obesity outpatient clinic within the given time period (April 1, 2016 - August 1, 2017) were evaluated retrospectively. Among these patients, 503 (63.8%) patients who were written at least one or more drugs were further analyzed. The mean age of the patients was 47.5 ± 12.4 years and most of them were female (88.1%). Most of the patients were 45- 64 years of age group (57.5%), (Table-1). Mean body mass index (BMI) values of the patients were 37.1 ± 5.7 kg/m². Essential hypertension was the most common

detected co-morbid disease (33%), followed by diabetes mellitus (30.6%), depression (11.4%) and cardiovascular diseases (8.9%) (Figure-1).

More than half of the patients (59%) were prescribed one drug per encounter and only 2.0% of the prescriptions contained five or more drugs (Table-1). Out of 503 patient data evaluated, a total of 835 drugs were prescribed.

When the names of the drugs were analyzed, vitamin D3 (cholecalciferol) was the most frequently (23.7%) prescribed drug, followed by metformin (19.3%) and levothyroxine sodium (5%) (Figure-2). Oral route (88.1%) was the most common route of administration, followed by the drugs administered subcutaneously (3.8%) and intramuscularly (3.2%). Tablets (50.7%) and oral drops (29.6%) were the most common pharmaceutical forms.

The average number of drugs per encounter was 1.7. There was no drug prescribed by generic name (0%). Antibiotics were prescribed in 14 (2.8%) patients and injections were prescribed in 26 (5.2%) patients. The percentage of drugs from essential drug list was 61.4% (Table-2).

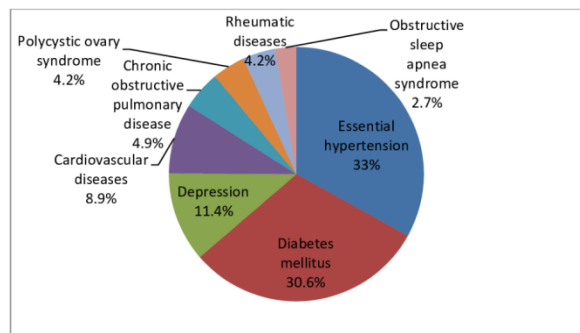


Figure-1. Distribution of the co-morbid diseases of the patients that admitted to obesity outpatient clinic.

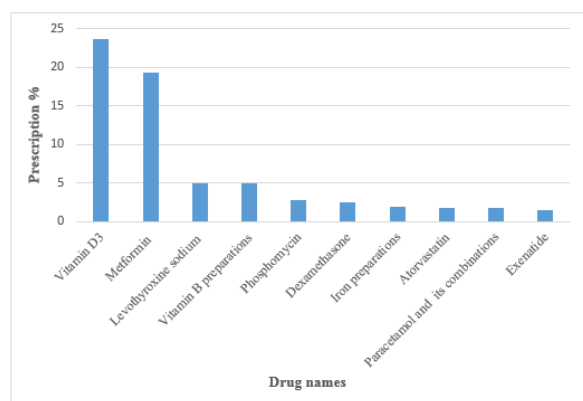


Figure-2. Distribution of the most commonly prescribed ten drugs at obesity outpatient clinic.

Table-1. Descriptive analysis regarding patients and drug use.

Variables	n	%
Drug prescription		
Yes	503	63.8
No	285	36.2
Total	788	100.0
Gender		
Female	443	88.1
Male	60	11.9
Total	503	100.0
Age groups (in years)		
18-44	186	37.0
45-64	289	57.5
≥65	28	5.5
Total	503	100.0
Number of drugs per encounter		
1	297	59.0
2	130	25.8
3	42	8.3
4	24	4.8
≥5	10	2.0
Total	503	100.0

Table-2. Summary of the WHO prescribing indicators of drug use at obesity outpatient clinic.

Prescribing indicators	Prescription analysis	WHO standard values
Average number of drugs per encounter	1.7	1.6-1.8
Percentage of drugs prescribed by generic name	0	100%
Percentage of encounters with an antibiotic prescribed	2.8	≤30%
Percentage of encounters with an injection prescribed	5.1	≤20%
Percentage of drugs prescribed from essential drug list	61.4	100%

DISCUSSION

In this retrospective analysis of patient data from the obesity outpatient clinic of Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital, we provided valuable information regarding drug-prescribing patterns relying on the WHO prescribing indicators in Turkey. In the present study, we found a female predominance (88.1%) for a female: male ratio of 7.4:1, which is consistent with the results of other studies reporting the female preponderance for obesity and obesity-related health problems (12). As to the type of co-morbid conditions, in line with the earlier literature essential hypertension, diabetes mellitus, depression and cardiovascular diseases

constituted the majority of obesity-related health problems (13).

The average number of drugs per encounter in our study was 1.7, which is within the range of WHO ideal values (1.6–1.8). Similarly, studies from Northwestern Ethiopia and India reported values within the acceptable range of 1.72 and 1.8, respectively (14, 15). Several studies from different countries reported average number of drugs per encounter values higher than our results and WHO standards ranging from 2.2 to 5.85 (4, 5, 16-20).

Polypharmacy, which is an important component of irrational drug use, is described as the use of a

great number of drugs as well as the use of potentially improper drugs which can enhance the risk of adverse drug reactions (21). The most common description of polypharmacy in the literature is prescribing five or more drugs daily (22). In the present study, while the majority of the patients were prescribed one (59%) or two drugs (25.8%), only a small percentage of patients (2%) were prescribed five or more drugs representing low polypharmacy rates.

The most common prescribed drug in the present study was vitamin D3. This result could be related to the finding that high prevalence rates of vitamin D deficiency was found in obese patients (35% higher) as compared to subjects with normal BMI levels (23).

Overuse of antibiotics, which is an indicator of irrational drug use, is of importance in terms of increasing the risk for emergence of the antibiotic resistance (5, 16, 17). In our study, the percentage of encounters with an antibiotic prescribed was 2.8% which was normal as compared to the standard value ($\leq 30\%$). Low antibiotic use rate could be related to the type of outpatient clinic, namely similar to our results, very low rates of antibiotic use were reported from diabetes outpatient settings in South-Eastern Nigeria (1.7%) and Nepal (0.88%), (24, 25). Conversely, high rates of antibiotic use were reported by a study conducted at ophthalmology outpatient clinic in India (62.2%) (26).

Minimizing the use of injections not only reduces the cost of therapy but also lower the risk of complications related to parenteral use (19). In contrast to the results of other studies from Nepal (71%), Yemen (46%) and West Ethiopia (28.3%), we found low percentages of injection use in the present study (5.1%), (16, 27, 28).

Prescribing the drugs with their generic names both ensure drug therapies to be more rational and decrease the cost of medications (5). In Turkey, all drugs are prescribed with their brand names. Thereby, it was not surprising to determine that no drug was prescribed with generic name in the present study. Similar to our study, a study which was conducted to analyze the drug utilization of glaucoma patients in India, the percentage of drugs prescribed with generic

name was 0% (15). In contrast to our finding, several studies have reported high percentages of generic prescribing as follows: 95.7% in Tanzania, 97% in eastern Ethiopia and 98.4% in Northwest Ethiopia (4, 17, 29). Hence, as our generic prescribing finding in the present study is quite far from the expected WHO value, like in most European countries, starting to prescribe drugs with generic names instead of brand ones in Turkey can be an important step towards the rationalization of drug therapy.

According to the WHO Model List of Essential Drugs, the essential drug list of Turkey has been harmonized with relevant lists for essential drugs and can be found at the website of Turkish Medicines and Medical Devices Agency under the title of 'SKRS3 e-prescription drug and other pharmaceutical products list' (<https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/43>). In the present study, the percentage of drugs prescribed from essential drug list was 61.4% which is lower than the ideal WHO value. In various studies, values lower than those in our study have been reported (25, 26).

CONCLUSION

The present study is the first to report drug utilization patterns according to the WHO prescribing indicators in Turkey. According to the findings of our study, while the prescribing indicators such as the average number of drugs per encounter and the percentage of encounters with an antibiotic and injection prescribed were appropriate as compared to WHO standard values, parameters such as the percentage of drugs prescribed by generic name and the percentage of drugs prescribed from essential drug list was quite far from the WHO ideal values. We hope that the findings of this study will further shed light to the rationalization of drug use as well as providing contributions to perform necessary interventions by health authorities to encourage the rational use of drugs.

Conflict of interest

We declare that we have no conflict of interest.

Acknowledgments and/or disclaimers: None

References

1. World Health Organization. Promoting rational use of medicine: core components. WHO Policy and Perspectives on Medicines, 2002 Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h3011e/h3011e.pdf>
2. World Health Organization. The World Medicines Situation, Rational Use of medicines, 2011 WHO/EMP/MIE/2011.2.2. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js1806en/>
3. Ofori-Asenso R, Agyeman AA. Irrational use of medicines—a summary of key concepts. *Pharmacy* 2016; 4 (4): 35. doi: 10.3390/pharmacy4040035.
4. Irunde H, Minzi O, Moshiro C. Assessment of Rational Medicines Prescribing in Healthcare Facilities in Four Regions of Tanzania. *JPPCM* 2017; 3 (4): 225-31. doi:10.5530/jppcm.2017.4.64.
5. Demeke B, Molla F, Assen A, et al. Evaluation of drugs utilization pattern using who prescribing indicators in Ayder Referral Hospital, Northern Ethiopia. *IJPSR* 2015; 6 (2): 343-7. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/70d9/d3a13b0658c249c77c32257abe2144d28671.pdf>.
6. Akici A, Aydin V, Kiroglu A. Assessment of the association between drug disposal practices and drug use and storage behaviors. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2018; 26: 7–13. doi: 10.1016/j.jsps.2017.11.006.
7. Castioni J, Marques-Vidal P, Abolhassani N, Vollenweider P, Waeber G. Prevalence and determinants of polypharmacy in Switzerland: data from the CoLaus study. *BMC Health Services Research* 2017; 17: 840. doi: 10.1186/s12913-017-2793-z.
8. Pantalone KM, Hobbs TM, Chagin KM, et al. Prevalence and recognition of obesity and its associated comorbidities: cross-sectional analysis of electronic health record data from a large US integrated health system. *BMJ Open* 2017; 7: e017583. doi:10.1136/bmjopen-2017-017583.
9. Pappa E, Kontodimopoulos N, Papadopoulos AA, Tountas Y, Niakas D. Prescribed drug utilization and polypharmacy in a general population in Greece: association with socio-demographic, health needs, health services utilization and lifestyle factors. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2011; 67(2):185-92. doi: 10.1007/s00228-010-0940-0.
10. WHO. How to investigate drug use in health facilities: selected drug use indicators. Geneva: World Health Organization; 1993. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2289e/>.
11. Hogerzeil HV, Bimo MD, Ross-Degnan D, et al. Field tests for rational drug use in twelve developing countries. *Lancet*. 1993; 342 (8884): 1408-10. doi: 10.1016/0140-6736(93)92760-q.
12. Teni FS, Belachew SA, Gebresillassie BM, et al. Pattern and appropriateness of medicines prescribed to outpatients at a university hospital in Northwestern Ethiopia. *BioMed Research International* 2017, Article ID 3729401, doi:<https://doi.org/10.1155/2017/3729401>.
13. Hallama J, Boswell RG, DeVitob EE, Kober H. Gender-related differences in food craving and obesity. *Yale Journal Of Biology And Medicine* 2016; 89: 161-73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4918881/>.
14. Kyrrou I, Randeve HS, Tsigos C, Kaltsas G, Weickert MO. Clinical problems caused by obesity. [Updated 2018 Jan 11] In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., (Editors) *Endotext* [Internet] 2018. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278973/>.
15. Mahajan HM, Honrao R, Borkar AS, Badwaik RT, Chopade SS, Surwase P. Drug utilization study in glaucoma patients in a tertiary care hospital of Central India. *J Cont Med A Dent* May-August 2015;3(2): 44-47. doi: 10.18049/jcmad/329.
16. Shrestha B, Dixit SM. Assessment of drug use pattern using WHO prescribing indicators. *J Nepal Health Res Counc* 2018; 16 (40): 279-84. doi: <https://doi.org/10.3126/jnhrc.v16i3.21424>.
17. Bilal AI, Osman ED, Mulugeta A. Assessment of medicines use pattern using World Health Organization's Prescribing, patient care and health facility indicators in selected health facilities in eastern Ethiopia. *BMC Health Services Research* 2016; 16 (144). doi: 10.1186/s12913-016-1414-6.
18. Lukali V, Michelo C. Factors associated with irrational drug use at a district hospital in Zambia: patient record-based observations. *Medical Journal of Zambia* 2015; 42 (1): 25-30. Available from: <https://www.ajol.info/index.php/mjz/article/view/125814>.
19. Al-Azayzih A, Al-Azzam1 SI, Alzoubi KH, Shawaqfeh M, Masadeh MM. Evaluation of drug-prescribing patterns based on the WHO prescribing indicators at outpatient clinics of five hospitals in Jordan: a cross-

- sectional study. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2017; 55 (5): 1-8. doi: 10.5414/CP202733.
20. Atif M, Sarwar MR, Azeem M, Naz M, Amir S, Nazir K. Assessment of core drug use indicators using WHO/INRUD methodology at primary healthcare centers in Bahawalpur, Pakistan. *BMC Health Services Research* 2016; 16: 684. doi: 10.1186/s12913-016-1932-2.
 21. Maggiore RJ, Gross CP, Hurria A. Polypharmacy in Older Adults with Cancer. *The Oncologist* 2010; 15: 507–22. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0290.
 22. Masnoon N, Shakib S, Kalish-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics* 2017; 17:230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2.
 23. Santos MP, Costa PRF, Assis AMO, Santos CAST, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Etiology and Pathophysiology* 2015; 16 (4): 341-9. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12239>.
 24. Adibe MO, Aguwa CN, Ukwe CV, Okonta JM, Udeogaranya PO. Outpatient utilization of anti-diabetic drugs in The South Eastern Nigeria. *Int. J. Drug Dev & Res.* 2009; 1 (1): 27-36. Available from: <http://www.ijddr.in/drug-development/outpatient-utilization-of-antidiabetic-drugs-in-the-southeastern-nigeria.pdf>
 25. Upadhyay DK, Palaian S, Ravi Shankar P, Mishra P, Sah AK. Prescribing pattern in diabetic outpatients in a tertiary care teaching hospital in Nepal. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2007; 3: 248-55. Available from: [https://www.jcdr.net/articles/PDF/94/0083_OA_Aug_07_E\(L\)_F\(G\)_pf.pdf](https://www.jcdr.net/articles/PDF/94/0083_OA_Aug_07_E(L)_F(G)_pf.pdf).
 26. Vaniya HV, Darji NH, Patel VR, Gohel DJ. Drug Utilization Study in Ophthalmology Outpatients in a Tertiary Care Hospital. *Advances in Pharmacology and Pharmacy* 2016;4(2): 11-5. doi: 10.13189/app.2016.040201.
 27. Bashrahil KA. Indicators of rational drug use and health services in Hadramout, Yemen. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2010; 16 (2): 151-5. Available from: http://applications.emro.who.int/emhj/V16/02/16_2_2010_0151_0155.pdf.
 28. Lenjisa JL, Fereja TH. A Retrospective Analysis of Prescribing Practices through WHO Prescribing Indicators at Four Selected Hospitals of West Ethiopia. *J Bioanal Biomed* 2014; 6 (4): 029-032. doi: 10.4172/1948-593X.1000105.
 29. Wubetu M, Derebe D, Mulaw T, Yimer T, Hailu G. Assessment of Drug Prescription Pattern in Two District Hospitals, Northwest Ethiopia. *J Health Educ Res Dev* 2018, 6: 1. doi: 10.4172/2380-5439.1000246.

Rekürren over kanseri hastalarında uygulanan tersiyer ve kuaterner sitoredüksiyon cerrahilerinin sağ kalıma etkisi ve morbiditesi

Analysis of survival and morbidity outcomes after tertiary and quaternary cytoreductive surgeries in recurrent ovarian cancer patients

Seda Yüksel Şimşek¹ Hüseyin Akıllı² İrem Alyazıcı Küçükyıldız³ Ali Ayhan²

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Dr. Turgut Noyan Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Adana, Türkiye

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Ankara, Türkiye

³ Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Sivas, Türkiye

ÖZ

Amaç: Rekürren over kanseri hastalarında uygulanan tersiyer ve kuaterner sitoredüktif cerrahilerin sağ kalım ve morbidite sonuçlarının incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Hasta kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Sağ kalım oranlarının tespitinde Kaplan-Meier sağ kalım analizi ve karşılaştırmalar için log-rank testleri kullanılmıştır. Tüm analizlerde anlamlı istatistikî değer $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya Şubat 2007-2012 tarihleri arasında rekürren over kanseri tanısı ile takip edilen 106 hasta dahil edildi. İkinci rekürrens nedeniyle 47 hastaya tersiyer, 3. rekürrens nedeniyle 12 hastaya kuaterner sitoredüksiyon uygulandı. Ortalama tanı yaşı $54,1 \pm 11,2$; ortanca takip süresi 40 ay idi. Ortalama ve ortanca sağ kalım süreleri sırasıyla $66,5 \pm 5,1$ ve 56 ay idi. İkinci rekürrens sonrası tersiyer sitoredüksiyon yapılan hastaların sağ kalımı, yalnızca kemoterapi verilen hastalardan anlamlı olarak uzundu ($73,8 \pm 7,3$ vs $52,0 \pm 5,6$ ay) ($p:0,039$). Tersiyer sitoredüksiyon hastalarında, platin duyarlı olanların sağ kalım süresi dirençli olanlardan daha uzun olarak tespit edildi ($78,8 \pm 8,2$ vs $44,4 \pm 6,4$ ay) ($p:0,121$). Üçüncü rekürrens sonrası kuaterner sitoredüksiyon yapılan ve yapılmayan hastaların sağ kalım sürelerinin ise benzer olduğu görüldü ($63,7 \pm 7,5$; $62,7 \pm 8,3$ ay) ($p:0,616$). Tersiyer ve kuaterner sitoredüksiyonlarda intraoperatif komplikasyon oranı %15; postoperatif komplikasyon oranı ise %20-25 idi. Cerrahi sonrası yoğun bakım ihtiyacı; tersiyer ve kuaterner sitoredüksiyonlar sonrası primer ve sekonder sitoredüksiyonlardan daha fazla idi ($p < 0,0001$).

Sonuç: Rekürren over kanseri hastalarında, tersiyer sitoredüksiyonun sağ kalım üzerine olumlu etkisi olabilir. Tersiyer ve kuaterner sitoredüksiyon cerrahileri sonrasında yoğun bakım ihtiyacının primer ve sekonder sitoredüktif cerrahilerden daha fazla olması; bu geniş cerrahilerin deneyimli merkezlerde gerçekleştirilmesini zorunlu kılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Rekürren over kanseri, tersiyer sitoredüksiyon, kuaterner sitoredüksiyon.

ABSTRACT

Aim: To analyze the outcomes of tertiary and quaternary cytoreduction surgeries in recurrent ovarian cancer patients.

Materials and Methods: Patients' data were obtained retrospectively from hospital database. Kaplan-Meier method has been used to analyze survival outcomes.

Sorumlu yazar: Seda Yüksel Şimşek
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Dr. Turgut Noyan
Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Adana, Türkiye
E-posta: dryukselseda@hotmail.com
Başvuru tarihi: 12.05.2020 Kabul tarihi: 19.10.2020

Results: A hundred and six patients diagnosed with recurrent ovarian cancer between dates February 2007-February 2012 were included into study. Tertiary and quaternary cytoreduction surgeries have been performed in 47 and 15 patients, respectively. Mean age at diagnosis was 54.1±11.2 years. Median follow up time was 40 months (min.: 4; max.: 130 months). Overall and median survival times were 66.5±5.1 and 56 months, respectively. Overall survival of patients operated for tertiary cytoreduction was significantly longer than survival of patients who had second recurrence but not operated and given chemotherapy only (73.8±7.3 vs 52.0±5.6 months) (p:0.039). Overall survival of platin-sensitive group was longer than platin-resistant group among tertiary cytoreduction group (78.8±8.2 vs 44.4±6.4), (p:0.121). Overall survival of patients operated for fourth time and given chemotherapy only were 63.7±7.5; 62.7±8.3 months respectively (p:0.616). Intraoperative complication rate is around 15% for both tertiary and quaternary cytoreduction. Postoperative complication rate is around 20-25%. The rate of intensive care unit requirement was highest after third and fourth cytoreductive surgeries compared to first and second cytoreduction and this difference was statistically significant (p:<0.0001).

Conclusion: Tertiary cytoreduction may have benefit on survival outcomes for recurrent ovarian cancer patients. Postoperative intensive care unit requirement is higher in tertiary and quaternary cytoreduction compared to primary and secondary cytoreduction surgeries.

Keywords: Recurrent ovarian cancer, tertiary cytoreduction, quaternary cytoreduction.

GİRİŞ

Epitelyal over kanseri, jinekolojik kanserler arasında en ölümcül olanıdır. Geçmişten günümüze hastalığın patogenezi, önlenmesi, erken teşhisi gibi konularda birçok çalışma yapılmıştır. Epitelyal over kanseri hastalarının primer tedavisinde optimal sitoredüktif cerrahinin en önemli basamak olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (1-5). Optimal sitoredüktif cerrahi sonrasında ise, platin bazlı kemoterapi uygulamaları over kanserinin standart tedavi modalitesini oluşturmaktadır. Optimal sitoredüksiyon ve sonrasında verilen platin bazlı kemoterapi rejimleri ile %80-90 oranında remisyon elde edilebilmesine rağmen %70-90 hastada rekürrens izlenmektedir (6).

Rekürren epitelyal over kanseri hastalarının tedavisinde sitoredüktif cerrahinin sağ kalımı uzatacağı yönünde görüş bildiren çalışmalar literatürde mevcuttur (7-10). Hastalısız sağ kalımı (disease free survival-DFS) daha uzun olan, optimal sitoredüksiyonun sağlanarak geride rezidü tümör bırakılmayan ve rekürrenlerin tek anatomik alan ile sınırlı olan hastalarda, sekonder sitoredüktif cerrahinin sağ kalıma pozitif etkisinin daha belirgin olduğu ortaya konulmuştur (9,11,12). Bickell ve ark.'nın çalışmasında; rekürren vakalarda, cerrahi ve kemoterapi kombinasyonunun yalnızca kemoterapiye sağ kalım anlamında üstün olduğu sonucuna ulaşılmıştır (13). Jinekolojik onkoloji grubunun (GÖG-213) randomize prospektif çalışmasında ise platin duyarlı rekürren hasta grubunda cerrahi ve adjuvan kemoterapi kombinasyonunun yalnızca kemoterapiye, sağ kalım açısından üstünlüğü olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (14).

İkinci ve üçüncü rekürrenlerde, sitoredüktif cerrahinin etkisi de retrospektif çalışmalar ve vaka serilerinde değerlendirilmiştir (15-20). Bu çalışmalarda, genel olarak tersiyer ve kuaterner sitoredüksiyon operasyonlarının sağ kalıma olumlu etkisinin olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu olumlu etkinin özellikle optimal sitoredüksiyonun mümkün olduğu, cerrahi sonrası geride minimal tümör yükünün kaldığı ve tedavisiz intervali (TFI) uzun olan hastalarda daha belirgin olduğu görüşü belirtilmektedir. Genel olarak kabul edilen görüş sekonder, tersiyer ve kuaterner sitoredüksiyon operasyonlarının sağ kalıma katkı sağlayacağı yönündedir. Bu sonuçların çoğu retrospektif çalışmalar tarafından ortaya konulmuştur ve güncel prospektif çalışmaların sonuçları bu görüşler ile çelişkili görünmektedir. Halen hangi hasta grubunun bu geniş cerrahi operasyonlardan en çok faydayı sağlayacağı konusunda açık bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bu retrospektif gözlemsel çalışmanın amacı da rekürren over kanseri hastalarına uygulanan tersiyer ve kuaterner sitoredüktif cerrahilerin sağ kalım sonuçları ve morbiditelerini ortaya koyarak literatüre katkı sağlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya merkezimizde Şubat 2007-Şubat 2012 tarihleri arasında takip ve tedavileri gerçekleştirilen, primer tanıları epitelyal over karsinomu olan ve sekonder, tersiyer, kuaterner sitoredüktif cerrahileri yapılan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların medikal tedavi ve cerrahi kararları merkezin tümör konseyi ile kararlaştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların primer sitoredüktif cerrahisi dış

merkezde yapılmış olanların verilerine operasyon notları, patoloji raporları, epikrizlerinden ve gerekli hallerde hastalar telefon ile aranarak ulaşılmıştır. Cerrahileri merkezimizde gerçekleştirilenlerin verilerine ise hastanenin veri tabanından ulaşılmıştır. Çalışma için merkezin 'Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'ndan KA 12/03 proje numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Evreleme, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) sistemi kullanılarak yapılmıştır. Optimal sitoredüksiyon, intraoperatif izlemde operasyon sonunda gözle görülür tümör bırakılmaması olarak tanımlanmıştır. Her operasyon öncesi hastalar anestezi uzmanları tarafından değerlendirilmiş ve hasta ve yakınından operasyon risklerini detaylı anlatan aydınlatılmış onamları alınmıştır. Hastalısız dönem, primer cerrahi sonrası verilen kemoterapi rejiminin bitiş tarihinden itibaren klinik, laboratuvar ya da radyolojik olarak tespit edilen rekürren hastalık tanısına kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Platin bazlı kemoterapi rejiminin bitiminden altı aydan daha kısa süre içerisinde rekürren hastalığı olanlar platin dirençli hastalık olarak tanımlanırken; altı aydan daha uzun sürede rekürrensi olanlar platin duyarlı olarak sınıflandırılmıştır. Rekürren hastalık tanısı rutin kontroller sırasında uygulanan klinik muayene, radyolojik görüntüleme; pozitron emisyon tomografi (PET-BT), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR), ultrasonografi (USG) ve karsinoembryonik antijen 125 (CA-125) düzeyleri göz önüne alınarak konulmuştur. İntraoperatif komplikasyonlar; operasyon sırasında gerçekleşen organ yaralanma ve perforasyonları, kanama ve hematoma oluşumu olarak tanımlanmıştır. Postoperatif komplikasyonlar ise hastanın postoperatif ilk 30 günlük dönemde yaşadığı komplikasyonları içermektedir. Sadece oral medikasyonlarla ya da yatak başı girişimle tedavi edilebilen komplikasyonlar derece 1; intravenöz tedavi, kan transfüzyonu ya da total parenteral beslenme gerektirecek komplikasyonlar derece 2; girişimsel radyoloji, terapötik endoskopik girişim, angiografik girişim ya da entübasyon gerektiren komplikasyonlar derece 3; majör rehabilitasyon ve organ rezeksiyonuna yol açan komplikasyonlar derece 4 ve hastanın ölümüne yol açan komplikasyonlar derece 5 komplikasyon olarak sınıflandırılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmaya dahil edilen hastalardan elde edilen veriler SPSS 17.0 istatistik programına aktarılarak analiz edilmiştir. Sabit değişkenlerin

değerlendirilmesinde ortalama değerler ve standart sapma değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde rakamsal değerler ve yüzde değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi yönteminden yararlanılmıştır. Sağ kalım oranlarının tespitinde Kaplan-Meier sağ kalım analizi ve karşılaştırmalar için log-rank testleri kullanılmıştır. Tüm analizlerde anlamlı istatistik değeri $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya merkezimizde Şubat 2007-Şubat 2012 tarihleri arasında rekürren epitelyal over kanseri nedeniyle tedavi edilmiş 106 hasta dahil edildi. Yüz altı hastanın tümüne sekonder sitoredüktif cerrahi uygulanırken, 2. kez rekürrens olan 92 hastadan 47'sine tersiyer sitoredüksiyon ve 3. rekürrens olan 42 hastadan 15'ine kuaterner sitoredüksiyon cerrahileri uygulandı. Ortanca takip süresi 40 ay olarak tespit edildi (min.: 4 - maks.: 130 ay). Ortalama ve ortanca tanı yaşı sırasıyla 54,1±11,2 ve 52,5 yıl idi. Tüm çalışma grubu için ortalama sağ kalım 66,5±5,1 ay, ortanca sağ kalım süresi 56 ay olarak tespit edildi. Bir, iki, üç, dört ve beş yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %95,8, %84, %68,8, %55,3 ve %43,4 olarak bulundu. Histolojik tip, evre, derece ve primer cerrahi prosedür bilgileri Tablo-1'de özetlenmektedir.

Primer operasyon sonrasında 99 (%93,3) hastaya karboplatin + paklitaksel; 5 (%4,7) hastaya sisplatin + paklitaksel, 1 (0,9%) hastaya doksorubisin + karboplatin rejimleri uygulanırken, bir hasta cerrahi sonrası kemoterapi almayı kabul etmemiştir. Primer cerrahi sonrası hastalısız dönem 27 (%25,4) hastada 6 aydan kısa, 32 (%30,2) hastada 6-12 ay arası ve 43 (%40,6) hastada 12 aydan uzun tespit edildi. Dört hastanın hastalısız dönem bilgisine ulaşamadı. Hastalısız dönemi 6 aydan kısa olan hastaların ortalama sağ kalımı 34,9±4,3 ay; 6-12 ay arası olan hastalar için 55,9±6,3 ay ve 12 aydan uzun olan hastalar için 65,9±5,1 ay olarak tespit edildi ($p < 0,0001$).

Hasta grubunun tamamının sekonder sitoredüksiyon operasyonları merkezimizde tek jinekolojik onkolog tarafından gerçekleştirildi. İlk rekürrensi tespit edilen vakaların 63'üne hemen sitoredüksiyon kararı verilirken 43 hastaya tek ya da birden fazla kemoterapi sonrası sitoredüksiyon planlandı. Hasta grubunda, ilk rekürrenste 43 (%40,5) hastada tek anatomik alanda rekürrens saptanırken; 57 (%53,8) hastada birden fazla alanda rekürrens olduğu görüldü. Altı hastanın kayıtlarından hangi

anatomik alanlarda rekürren kitlesinin olduğu bilgisine net ulaşamadı. Sekonder sitoredüksiyon sırasında tespit edilen en sık rekürren kitle alanlarının sırasıyla ince barsak yüzeyi, rektosigmoid kolon, vajinal güdük (cuff)

ve dalak idi. Sekonder sitoredüksiyon sırasında geride tümör dokusu bırakılmaması hedeflenmiştir. Sekonder, tersiyer ve kuaterner sitoredüktif cerrahilerde uygulanan prosedürler Tablo-2'de açıklanmaktadır.

Tablo-1. Histolojik tip, derece, evre ve primer cerrahi prosedürler.

HİSTOLOJİK TİP	Hasta sayısı	%
Seröz papiller	88	83
Endometrioid	6	5,7
Müsinöz	3	2,8
Şeffaf hücreli	3	2,8
Miks	3	2,8
Andiferansiye ulaşamadı	2	1,9
	1	0,9
DERECE		
1	3	2,8
2	7	6,6
3	77	72,6
4	16	15
ulaşamadı	3	2,8
EVRE		
1-2	10	9,4
3-4	95	89,6
ulaşamadı	1	0,9
PRİMER CERRAHİ		
TAH+BSO+Omentektomi+BPPLND	86	
+Apendektomi	52	
+Splenektomi	5	
+Kolesistektomi	6	
+Diyafram stripping	3	
+Pelvik peritonektomi	1	
+Sigmoid kolon rezeksiyonu ve kolostomi açılması	3	
+Sigmoid kolon rezeksiyonu ve anastomoz	2	
+Karaciğerden kitle eksizyonu	1	
+Mide ve pankreastan tümöral kitle eksizyonu	1	
BSO+Omentektomi+BPPLND	7	
+Splenektomi	1	
+Ileum rezeksiyonu+ileostomi açılması	1	
+Apendektomi	2	
Vajinal Kaf rezeksiyonu	2	
+BSO+Omentektomi+BPPLND		
TAH+USO+Omentektomi+BPPLND	2	
USO+BPPLND+Omentektomi+Apendektomi	2	
TAH+BSO	6	
+BPPLND	2	
+Omentektomi	2	
BSO	1	

Kısaltmalar: TAH: Total abdominal histerektomi; BSO: bilateral salpingooferektomi; BPPLND: Bilateral pelvik ve paraaortik lenfadenektomi; USO: Unilateral salpingooferektomi.

Tablo-2. Sekonder, tersiyer ve kuaterner sitoredüksiyona eklenen prosedürler.

Sekonder sitordüksiyona eklenen prosedürler	Hasta Sayısı
Splenektomi	15
Omentektomi	11
BPPLND	10
Ileum rezeksiyonu+anastomoz	10
Ileum rezeksiyonu+İleostomi açılması	9
Rektosigmoid rezeksiyonu+Kolostomi açılması	6
Rektosigmoid rezeksiyonu+anastomoz	5
Sağ hemikolektomi+kolostomi açılması	2
Sağ hemikolektomi+anastomoz	1
Apendektomi	4
Umblikal herni onarımı	4
Kolesistektomi	3
Diyafram stripping	2
Karaciğerden tümör kitlesi eksizyonu	1
Karaciğer argon koterizasyonu	1
Pankreastan tümör kitlesi çıkarılması	1
Pelvik peritonektomi	1
Sol USO	1
Rektovajinal fistül onarımı	1
Tersiyer sitoredüksiyona eklenen prosedürler	
Rektosigmoid kolon reseksiyonu+kolostomi açılması	9
Rektosigmoid kolon rezeksiyonu+anastomoz	1
Splenektomi	6
İleum rezeksiyonu+İleostomi açılması	4
İleum rezeksiyonu+anastomoz	3
Barsak perforasyon onarımı ve Bogatobag uygulaması	2
İnguinal lenf nodu diseksiyonu	2
Diyaframdan tümör eksizyonu	1
Kuaterner sitoredüksiyona eklenen prosedürler	
Laparotomi ile tümör kitlesi eksizyonu	5
Vajinal kaftan tümör kitlesi eksizyonu	3
Rektosigmoid kolon rezeksiyonu+kolostomi açılması	3
Rektosigmoid kolon rezeksiyonu+kolostomi açılması+splenektomi	1
İleum rezeksiyonu +ileostomi açılması	1
Barsak perforasyon onarımı+Bogatobag uygulaması	1
Vezikovajinal fistül onarımı	1

İkinci rekürrens gelişen 47 hastaya tersiyer sitoredüksiyon operasyonu gerçekleştirildi. Bu vakalara bakıldığında; 36 hastada tek alanda, 11 hastada birden fazla anatomik alanda rekürrens kitle olduğu görüldü. Tümör kitlelerinin en sık görüldüğü anatomik alanlar sırasıyla ileum, jejunum, rektosigmoid kolon ve vajina güdüğü idi. Tersiyer sitoredüksiyon yapılan hastaların ortalama sağ kalımı 73,8±7,3 ay iken, tersiyer sitoredüksiyon yapılmayan grubun sağ kalımı 52,0±5,6 ay idi (p:0,039) (Şekil-1). Tersiyer sitoredüksiyon kararı verilen hastaların hastaliksız döneme göre dağılımlarına bakıldığında; 6 aydan kısa hastaliksız dönemi olan hastaların %44,4'üne, 6-12 ay arası olanların %46,9 'una ve 12 aydan uzun hastaliksız dönemi olan hastaların %44,2'sine tersiyer sitoredüksiyon yapıldığı görüldü (p:<0,05). Tersiyer sitoredüksiyon yapılan 47 hastadan 35'i platin duyarlı, 12'si ise platin dirençli idi. Bu grupta platin dirençli hastaların ortalama sağ kalımı 44,4±6,4 ay iken platin

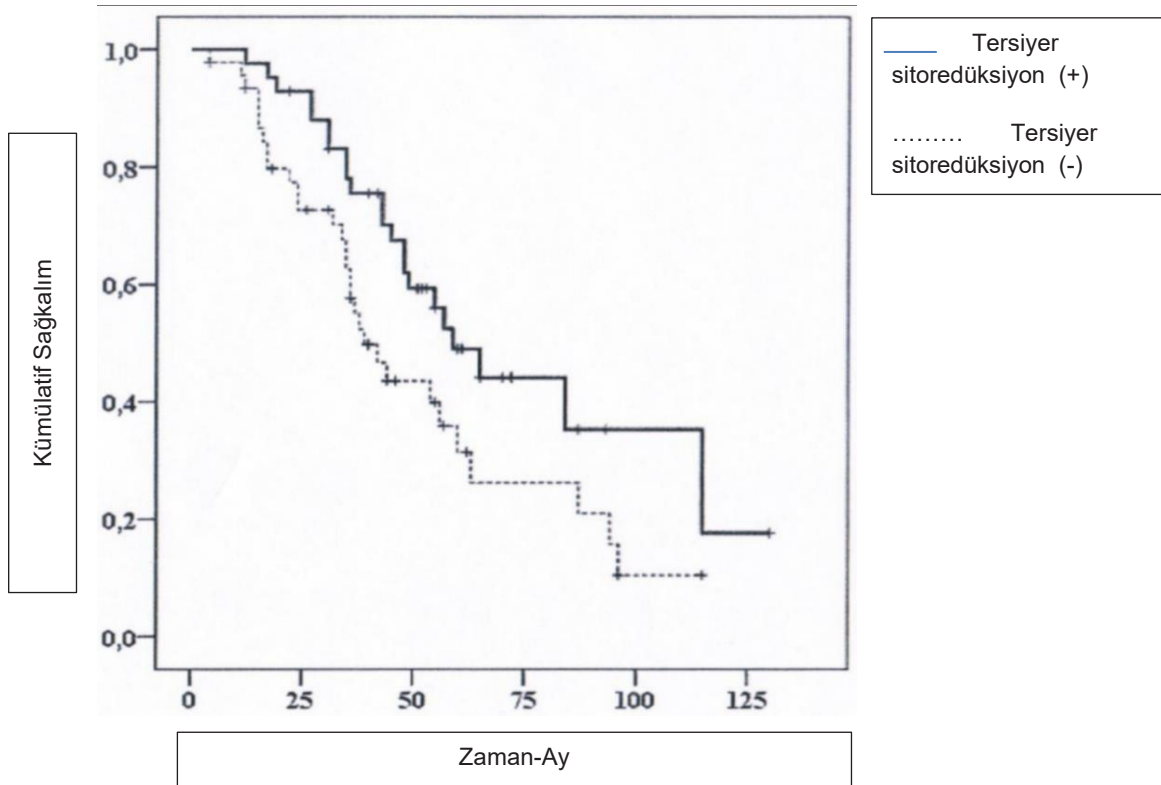
duyarlı hastaların ortalama sağ kalımı 78,8±8,2 ay olarak tespit edildi (p:0,121) (Şekil-2).

Tersiyer sitoredüksiyon hastalarında; tek alan rekürrensi olanların sağ kalımı 59,0±6,4 ay iken, birden fazla alanda rekürrensi olanlarda sağ kalım 48,0±9,1 ay olarak hesaplandı (p:>0,05).

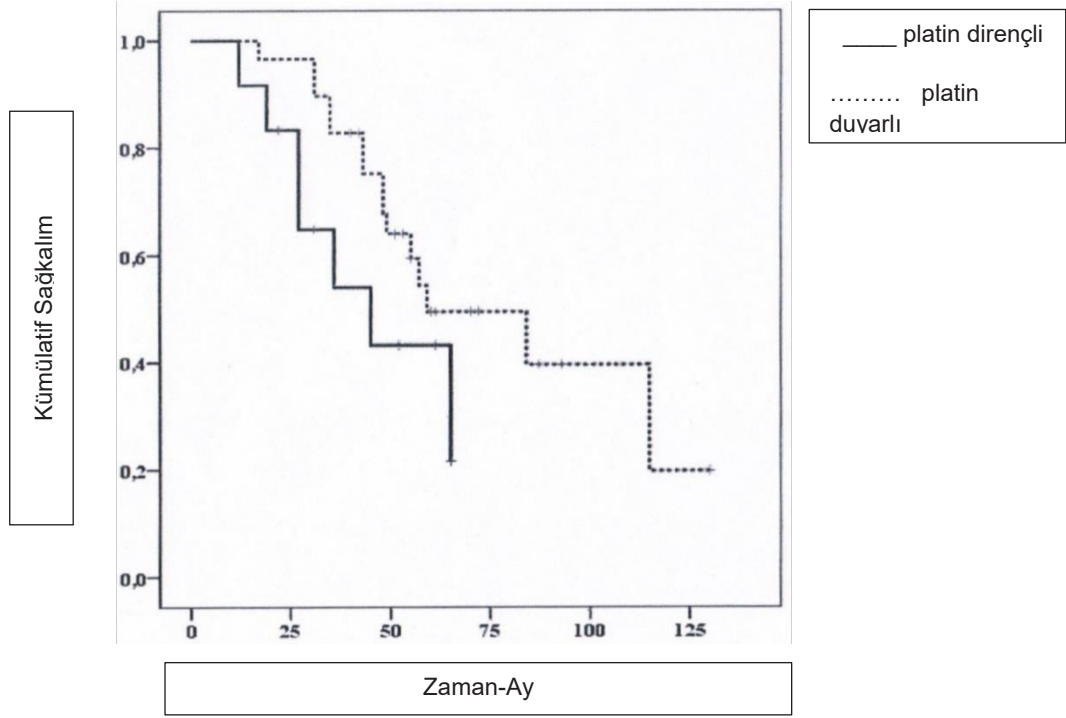
Kırk yedi hastanın takibinde 15 hastada üçüncü kez rekürrens nedeniyle kuarterner sitoredüksiyon operasyonu yapıldı. Bu 15 hastadan 9 (%60)'unda tek anatomik alanda rekürrens saptanırken, 6 (%40) hastada birden fazla alanda rekürrens tespit edildi.

Dördüncü kez opere edilen 15 hastanın ortalama sağ kalımı 63,7±7,5 ay iken, opere edilmeyen hastalarda sağ kalım 62,7±8,3 ay olarak bulundu (p:0,616) (Şekil-3).

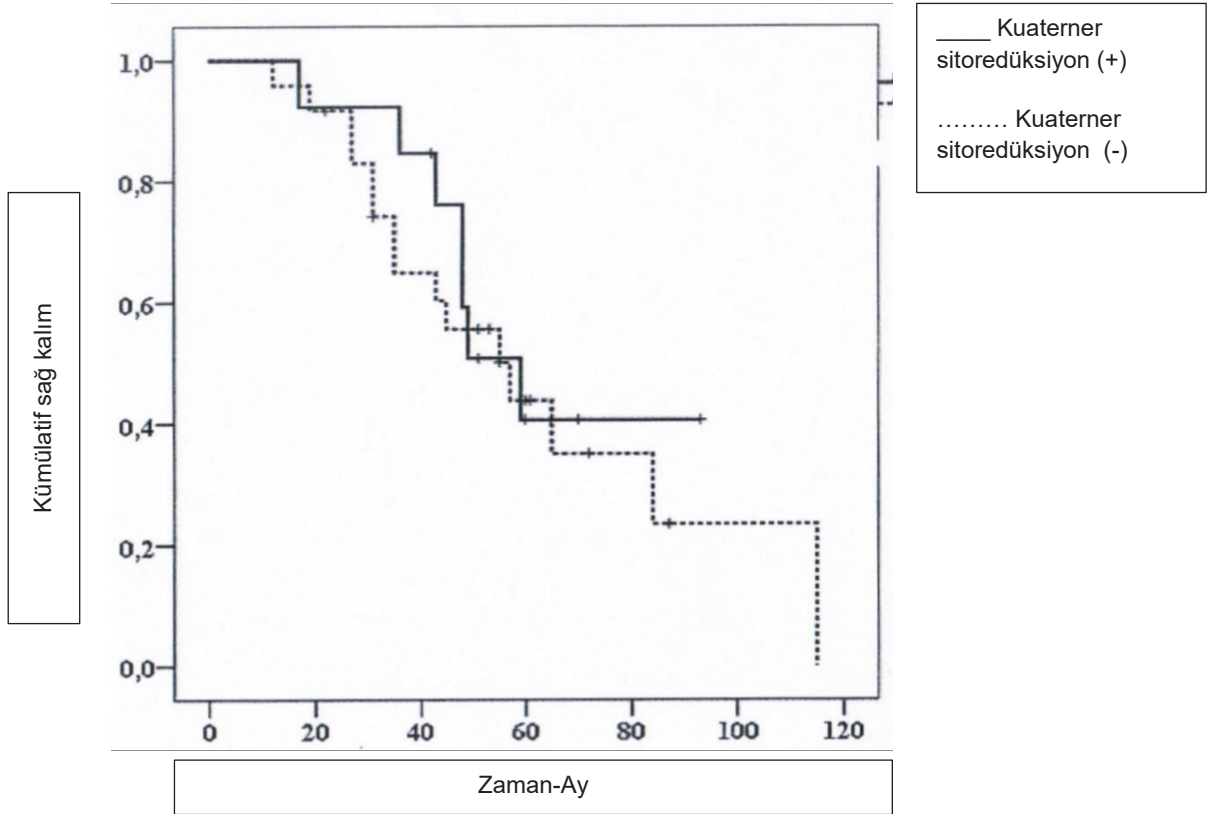
Kuarterner sitoredüksiyon yapılan 15 hastanın 2'si (%13,3) platin dirençli iken, 13 (%86,7)'ünün platin duyarlı idi. Platin dirençli hastaların ortalama sağ kalım süresi 50,5±10,2 ay, platin duyarlı hastaların ise 63,2±8,0 ay olarak bulundu (p:0,987) (Şekil-4).



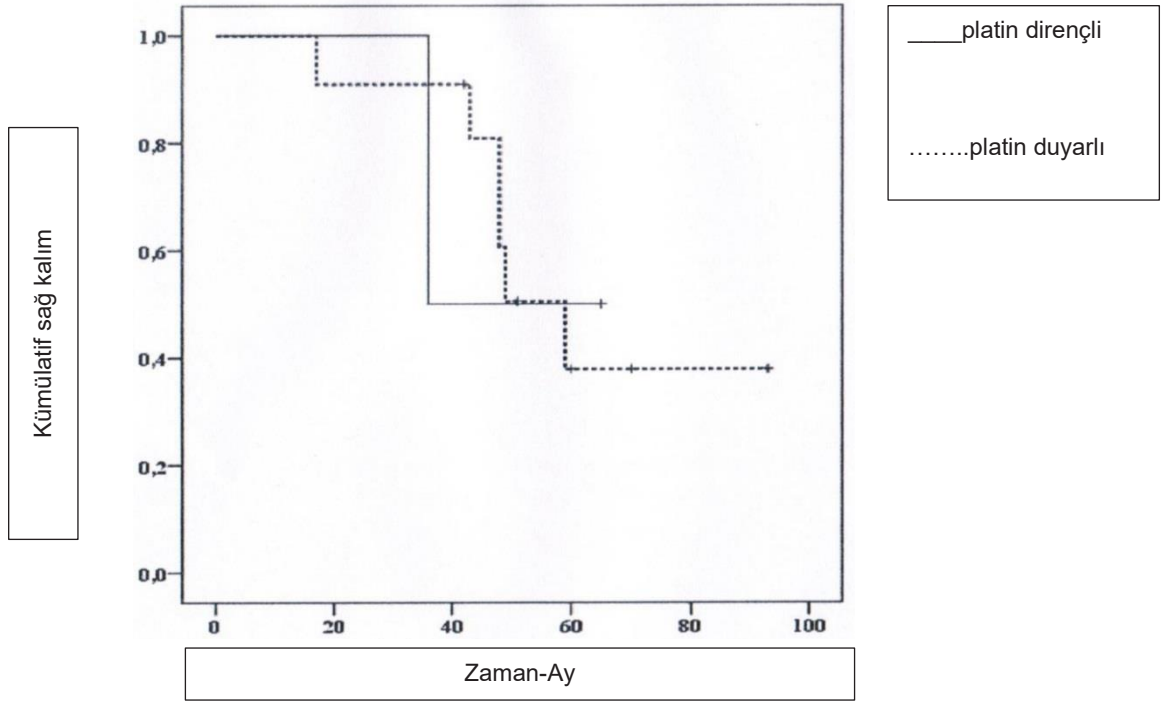
Şekil-1. İkinci rekürrensi olan, tersiyer sitoredüksiyon yapılan ve yapılmayan hastaların ortalama sağ kalım süreleri.



Şekil-2. Tersiyer sitoredüksiyon yapılan platin duyarlı ve dirençli hastaların ortalama sağ kalım süreleri.



Şekil-3. Üçüncü rekürrensi olan, kuaterner sitoredüksiyon yapılan ve yapılmayan hastaların sağ kalım süreleri.



Şekil-4. Kuarterner sitoredüksiyon yapılan platin duyarlı ve dirençli hastaların sağ kalım süreleri.

Tablo-3. Sitoredüktif cerrahiler sırasında oluşan intraoperatif komplikasyonlar.

Intraoperatif komplikasyon tipleri	Primer Sitoredüksiyon	Sekonder Sitoredüksiyon	Tersiyer Sitoredüksiyon	Kuarterner Sitoredüksiyon	'P' değeri
Barsak serozal defekt oluşumu	4 (%3,7)	9 (%8)	2 (%4,3)	-	
Barsak tam kat defekt oluşumu	1 (%0,9)	5 (%4,7)	4 (%8,5)	-	
Mesane duvarı tam kat defekt oluşumu	3 (%2,8)	1 (%0,9)	-	1 (%6,6)	
Majör damar yaralanması	1 (%0,9)	2 (%1,8)	-	-	
Ureter yaralanması	-	3 (%2,8)	-	-	
Diyafraam perforasyonu	-	1 (%0,9)	-	-	
Mesane ve barsak yaralanması	-	-	1 (%2,1)	-	
Üreter ve majör damar yaralanması	-	-	-	1 (%6,6)	
TOPLAM	9 (%8,4)	20 (%18,8)	7 (%14,8)	2 (%13,3)	,184

Tablo-4. Sitoredüktif cerrahiler sonrasında gelişen postoperatif komplikasyon dereceleri.

Postoperatif komplikasyon derecesi	Primer Sitoredüksiyon	Sekonder Sitoredüksiyon	Tersiyer Sitoredüksiyon	Kuarterner Sitoredüksiyon	P değeri
Derece 1	2	8	3	-	
Derece 2	6	5	-	-	
Derece 3	7	5	4	3	
Derece 4	-	-	4	-	
Derece 5	-	-	1	-	
TOPLAM	15 (%14,1)	18 (%16,9)	12 (%25,5)	3 (%20)	0,390

Tablo-5. Postoperatif dönemde yoğun bakım ihtiyacı.

	Primer Sitoredüksiyon	Sekonder Sitoredüksiyon	Tersiyer Sitoredüksiyon	Kuarterner Sitoredüksiyon	P değeri
Yoğun bakım ihtiyacı (+)	6 (%5,7)	6 (%5,7)	11 (%23,4)	5 (%33,3)	<,0001
Yoğun bakım ihtiyacı (-)	100 (%94,3)	100 (%94,3)	36 (%76,4)	10 (%66,6)	

Primer, sekonder, tersiyer ve kuarterner sitoredüksiyon operasyonlarının intraoperatif ve postoperatif komplikasyonları sırasıyla Tablo-3 ve Tablo-4'te özetlenmektedir.

Hastaların postoperatif dönemde yoğun bakım ihtiyacı Tablo-5'de özetlenmiştir. Operasyon sonrası yoğun bakım ihtiyacı oranları tersiyer ve kuarterner sitoredüksiyonlar sonrasında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,0001$).

TARTIŞMA

Rekürren over kanseri vakalarının yönetiminde cerrahinin yeri konusunda kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır. Hastalığın tabiatı nedeniyle konu ile ilgili çalışmalar genellikle retrospektif hasta analizlerinden oluşmaktadır. Literatürdeki çalışmalarda genel olarak sekonder, tersiyer hatta kuarterner cerrahilerin uygun hastalarda uygulanması halinde sağ kalıma olumlu etkisi olacağı görüşü hakimdir. Bu konu ile ilgili güncel prospektif randomize bir çalışma jinekolojik onkoloji grubu tarafından gerçekleştirilmiş ve platin duyarlı over kanseri hastalarında sekonder sitoredüktif cerrahinin, sadece kemoterapiye sağ kalım anlamında benzer olduğu görüşü bildirilmiştir (14). Tersiyer ve kuarterner sitoredüksiyon sonuçları ile ilgili retrospektif çalışmalar mevcuttur.

Arvas ve ark.'nın çok merkezli retrospektif çalışmasında tersiyer sitoredüksiyonun sağ kalımı uzattığı belirtilmiştir. Bu çalışmada optimal tersiyer sitoredüksiyonu öngören parametrelerin ilk ve ikinci sitoredüktif cerrahilerin optimal oluşu, tedavisiz dönemin uzunluğu, ikinci sitoredüksiyon ve relaps arasındaki süre, rekürren kitle boyutunun olduğu bildirilmiştir (17). Fotopolu ve ark. geride kalan tümörün tersiyer sitoredüktif cerrahinin sağ kalıma etkisini belirleyen en önemli belirleyici faktör olduğu sonucuna ulaşmışlardır (19). Falcone ve ark.'nın çok merkezli çalışması da tersiyer sitoredüksiyon yapılan hastalarda, geride tümör kalmayanların, kalanlara göre anlamlı olarak daha uzun sağ kalımının olduğunu göstermişlerdir (21). Leitaou ve ark.'nın 26 hastanın sonuçlarını inceleyen çalışması da tersiyer sitoredüktif cerrahinin sağ kalımı uzatacağını, ancak bu etkinin tedavisiz dönemi uzun olan ve cerrahisi optimal olan hastalarda belirgin olduğunu bulmuşlardır (16). Japonya'dan yapılan çok merkezli retrospektif bir çalışmanın sonucu da tersiyer sitoredüksiyonun sağ kalımı uzatacağı yönündedir (22). Bizim çalışmamızda ikinci rekürrens sonrası cerrahi yapılmayan hastaların ortalama sağ kalımı, tersiyer sitoredüksiyon yapılan hastalara oranla daha kısa bulunmuştur. Bu sonuç literatürdeki diğer çalışmaları desteklemektedir. Tersiyer

sitoredüktif cerrahi yapılan hastalar içerisinde platin duyarlı olan ve tek anatomik alanda rekürrensi olanların sağ kalımının daha uzun olması yine literatürdeki benzer çalışma sonuçları ile örtüşmektedir (21). Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada rekürren over kanseri vakalarının, tersiyer cerrahilerinde optimal sitoredüksiyonu sağlamak amacıyla yapılan geniş üst abdominal cerrahi prosedürlerin güvenli olduğu belirtilmiştir (23). Bu vaka serisinde de tersiyer sitoredüktif cerrahilerde splenektomi, barsak rezeksiyonu, barsak anastomozu ve diyafram stripping gibi ek prosedürler uygulanmıştır.

Fotopolou ve ark. 2013 yılında 49 rekürren over kanseri vakasında kuarterner sitoredüktif cerrahinin etkisini araştırmışlardır. Çalışmalarının sonucunda kuarterner sitoredüksiyon ile geride tümör dokusu bırakılmayan hastaların ortalama sağ kalımı, geride tümör kalanlardan belirgin daha uzun bulunmuştur. Aynı çalışma kuarterner sitoredüksiyon sonrası kemoterapi alan hastaların almayanlara göre sağ kalımını anlamlı olarak daha uzun bulmuş ve ileri evre rekürren vakalarda bile geride tümör dokusu bırakmamak üzere maksimum cerrahi efor sarf edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (20). Toplam 15 hastanın sonuçlarını inceleyen, Shih ve ark. da kuarterner sitoredüksiyon için sağ kalıma olumlu katkısı olabileceğini bu katkının özellikle geride tümör dokusu bırakılmayan, optimal sitoredüktif cerrahi yapılabilen hastalarda olacağı yorumunu yapmışlardır (18). Fanfani ve ark. da tersiyer sitoredüksiyon yapılan ve sonrasında rekürrens gelişen 18 hastanın 12'sine kuarterner sitoredüksiyon yapıldığı hasta sonuçlarına baktığında, kuarterner sitoredüksiyon yapılan grubun sağ kalımını, yalnızca kemoterapi alanlara göre daha uzun bulmuştur. Özellikle tedavisiz dönemi uzun olan hastalarda bu etkinin belirgin olduğunu belirtirken, geride bırakılan tümör dokusunun sağ kalım üzerine anlamlı etkisi olmadığını belirtmişlerdir (15). Bu çalışmada ise kuarterner sitoredüksiyon yapılan 15 hasta ile yapılmayıp medikal tedavi verilen 27 hastada sağ kalım benzer bulundu ve kuarterner sitoredüksiyonun sağ kalıma olumlu etkisi gösterilemedi. Hasta sayısının sınırlı olmasının bu sonuca neden olduğu düşünülebilir. Kuarterner sitoredüksiyon yapılan grupta platin duyarlı hastaların sağ kalımı, dirençli olanlara göre daha uzun bulundu. Ancak yine hasta sayısının az oluşu istatistiksel anlama ulaşmayı engellemiş olabilir.

Literatürde tersiyer sitoredüktif cerrahinin, perioperatif komplikasyon oranları %15-30 civarında bildirilmektedir (22, 23). Bu çalışmada ise tersiyer sitoredüktif cerrahinin intraoperatif ve postoperatif komplikasyon oranları sırasıyla %14,8 ve %25 idi. Postoperatif 4 hastada derece 4, 1 hastada ise derece 5 morbidite yani postoperatif ilk 24 saat içerisinde ölüm izlenmiş olması önemli idi. Bu oranların literatür ile uyumlu olduğu düşünülmektedir. Kuarterner sitoredüksiyonun intaoperatif komplikasyon oranları da %15-28 arasında değişmektedir (18, 20, 26). Yine bu çalışmanın kuarterner sitoredüksiyon için intra ve postoperatif komplikasyonları sırasıyla %13,3 ve %20 saptandı. Bu sonuçların da literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Postoperatif yoğun bakım ihtiyacının geçirilen tersiyer ve kuarterner sitoredüktif cerrahiler sonrası anlamlı olarak artması çalışmanın önemli sonuçlarından biridir. Bu açıdan bakıldığında geniş ve özellikli cerrahi operasyonlar olan tersiyer ve kuarterner sitoredüksiyonların, postoperatif bakımın uygun şekilde sağlanabileceği, yoğun bakım ihtiyacının karşılanabileceği merkezlerde gerçekleştirilmesi gerektiği açıktır.

Bu çalışmanın başlıca kısıtlılıkları retrospektif çalışmaların genel özelliklerini taşıyor olması, hasta sayısının sınırlı olmasıdır. Gerçekleştirilen operasyonlar sonrası geride kalan tümör yükünün boyut olarak objektif gösterilememesi yine önemli kısıtlayıcı faktörlerden biri olup, geride kalan tümör boyutunun sağ kalıma etkisi konusunda yorum yapmamızı engellemektedir.

SONUÇ

Güncel çalışmalarda sekonder sitoredüksiyonun sağ kalım açısından sadece kemoterapi verilen hastalara üstün olmadığı belirtilmektedir. Bu bağlamda düşünüldüğünde tersiyer ve kuarterner sitoredüktif cerrahilerin sağ kalım yararını inceleyen ve morbidite, mortalitesini değerlendiren prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Retrospektif çalışmaların analizleri bu noktada dikkatle değerlendirilmelidir. Her ne kadar bu çalışmada da olduğu gibi tersiyer sitoredüksiyonun sağ kalıma olumlu etkisi retrospektif çalışmalarda gösterilmiş olsa da özellikle hangi hasta grubunun esas sağ kalım faydasını göreceği kesin değildir ve çelişkiler mevcuttur. Platin duyarlı, sınırlı rekürrens kitlesi olan grupta sağ

kalımın daha uzun olabileceği sonucuna bu çalışmada ulaşılmıştır. Literatürde de özellikle geride tümörün bırakılmadığı, tedavisiz dönemi uzun olan ve rekürrens kitlesi yaygın olmayan hasta grubunda sağ kalımın daha uzun olacağı görüşü hakimdir. Ancak belirtildiği gibi bu parametrelerin net etkisini ortaya koyacak randomize çalışmalar gerekmektedir. Kuarterner sitoredüksiyon için de benzer yorumlar geçerlidir. Bu ileri cerrahilerin perioperatif komplikasyon

oranları ve her cerrahi ile artan yoğun bakım ihtiyacı göz önünde bulundurulduğunda bu cerrahilerin konunun uzmanı cerrahlar tarafından ve uygun imkanlara sahip merkezlerde yapılması gerekliliği açıktır.

Çıkar çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Bristow RE. Surgical standards in the management of ovarian cancer. *Curr Opin Oncol Sep 2000*; 12 (5): 474–80.
2. Chi DS, Franklin CC, Levine DA et al. Improved optimal cytoreduction rates for stages IIIC and IV epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach. *Women's Oncol Rev 2004*; 4, (4): 263–4.
3. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, and Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer 2009*; 115 (6): 1234–44.
4. Kapp KS, Kapp DS, Poschauko J et al. The prognostic significance of peritoneal seeding and size of postsurgical residual in patients with stage III epithelial ovarian cancer treated with surgery, chemotherapy, and high-dose radiotherapy. *Gynecol Oncol 1999*; 74 (3): 400–7.
5. Harter P, Muallem ZM, Buhmann C et al. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol 2011*; 121 (3): 615–9.
6. Muggia FM, Braly PS, Brady MF et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol 2000*; 18 (1): 106–15.
7. Zang RY, Zhang ZY, Li ZT et al. Impact of secondary cytoreductive surgery on survival of patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol 2000*, 26 (8): 798–804.
8. Zang RY, Li ZT, Tang J et al. Secondary Cytoreductive Surgery for Patients with Relapsed Epithelial Ovarian Carcinoma: Who Benefits? *Cancer 2004*; 100 (6): 1152–61.
9. Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C et al. The role of secondary cytoreduction in the treatment of ovarian cancer: Hacettepe University experience. *Am J Obstet Gynecol 2006*; 194 (1): 49–56.
10. Bristow RE, Puri I and Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol 2009*; 112 (1): 265–74.
11. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K, and Taketani Y. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: Proposal for patients selection. *Br J Cancer 2005*; 92 (6): 1026–32.
12. Chi DS, McCaughy K, Diaz JP et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer 2006*; 106 (9): 1933–9.
13. Bickell NA, Egorova N, Prasad-Hayes M et al. Secondary Surgery Versus Chemotherapy for Recurrent Ovarian Cancer. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials 2018*; 41 (5): 458–64.
14. Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D et al. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med 2019*; 381 (20): 1929–39.
15. Fanfani F, Fagotti A, Ercoli A et al. Is There a Role for Tertiary (TCR) and Quaternary (QCR) Cytoreduction in Recurrent Ovarian Cancer? *Anticancer Res 2015*; 35 (12): 6951–5.
16. Leitao Jr MM, Kardos S, Barakat RR, and Chi DS. Tertiary cytoreduction in patients with recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol 2004*; 95 (1): 181–8.
17. Arvas M, Salihoglu Y, Sal V et al. Tertiary cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer: A multicenter study in Turkey. *Asian Pacific J Cancer Prev 2016*; 17 (4): 1909–15.
18. Shih KK, Chi DS, Barakat RR, and Leitao Jr MM. Beyond Tertiary Cytoreduction in Patients With Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. *Gynecol Oncol 2010*, 116 (3): 364–9.

19. Fotopoulou C, Zang R, Gultekin M et al. Value of tertiary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: An international multicenter evaluation. *Annals of Surgical Oncology* 2013; 20 (4): 1348–54.
20. Fotopoulou C, Savvatis K, Kosian P et al. Quaternary cytoreductive surgery in ovarian cancer: Does surgical effort still matter. *Br J Cancer* 2013; 108 (1): 32–8.
21. Falcone F, Scambia C, Benedetti Panici P et al. Tertiary cytoreductive surgery in recurrent epithelial ovarian cancer: A multicentre MITO retrospective study. *Gynecol Oncol* 2017; 147 (1): 66–72.
22. Hirakawa T, Minaguchi T, Itani Y et al. Current status of tertiary debulking surgery and prognosis after secondary debulking surgery for recurrent müllerian epithelial cancer in Japan: a retrospective analysis of 164 patients (KCOG-G1402). *World Journal of Surgical Oncology* 2017; 15 (132): 1-7
23. Bacalbasa N, Balescu I, Vilcu M, Dima S and Brezean I. Upper abdominal resection as part of tertiary cytoreduction for relapsed ovarian cancer. *In Vivo* 2020; 34 (1): 407-11
24. Dogan NU, Schneider A, Chiantera V, Dogan S, and Dursun P. Tertiary cytoreduction in the setting of recurrent ovarian cancer (Review). *Oncol Lett* 2013; 6 (3): 642–7.
25. Karam AK, Santillan A, Bristow RE et al. Tertiary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Selection criteria and survival outcome. *Gynecol Oncol* 2007; 104 (2): 377–80.
26. Bacalbasa N, Balescu I, Dima S, Brasoveanu V, Popescu I. The role of quaternary cytoreduction in recurrent epithelial ovarian cancer: a single center experience. *Anticancer Res* 2015; 35 (6): 3519-23.

Farklı diyaliz modalitelerinin hasta yakını yaşam kalitesi üzerindeki etkileri

The impact of different dialysis modalities on caregivers' quality of life

Cenk Gökalp

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

ÖZ

Amaç: Kronik hastalığa sahip hastaların bakımlarından sorumlu olan yakınlarının bakım süreci sebebiyle fiziksel, zihinsel ve duygusal olarak etkilendikleri bilinmektedir. Bu çalışmada, hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarının bakımlarıyla ilgilenen yakınlarının yaşam kalitelerinin uygulanan tedavi modalitelerinden ne şekilde etkilendiği araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Kronik hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulanan hastaların birincil derece bakımlarından sorumlu yakınlarının yaşam kaliteleri SF-36 sağlık anketi ile değerlendirildi.

Bulgular: Hemodiyaliz hastalarının bakımından sorumlu hasta yakınlarının fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlaması ve duygusal rol kısıtlaması skorlarının, periton diyalizi hasta yakınları ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,002$, $p=0,019$, $p=0,017$).

Sonuç: Periton diyalizi, hemodiyaliz ile karşılaştırıldığında, sadece hastalara değil aynı zamanda hasta yakınlarına da daha iyi yaşam kalitesi sağlamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Hemodiyaliz, periton diyalizi, hasta yakını, yaşam kalitesi, SF-36.

ABSTRACT

Aim: Caregivers responsible for the care of patients with chronic disorders are affected physically, mentally, and emotionally due to the care process. In this study, we investigated the effect of hemodialysis and peritoneal dialysis modalities on the quality of life of their caregivers.

Materials and Methods: The quality of life of the caregivers responsible for primary care for patients who underwent chronic hemodialysis and peritoneal dialysis was evaluated using the SF-26 health survey.

Results: Physical function, physical role limitation, and emotional role limitation scores of hemodialysis caregivers were statistically lower compared with peritoneal dialysis caregiver's scores ($p=0.002$, $p=0.019$, $p=0.017$).

Conclusion: Compared with hemodialysis, peritoneal dialysis provides a better quality of life not only for patients but also for their caregivers.

Keywords: Hemodialysis, peritoneal dialysis, caregiver, quality of life, SF-36.

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) toplumda %9,1 sıklıkla görülmektedir ve bu hasta grubunun yaklaşık %10'u son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak adlandırılan hastalığın son

evresinde bulunmaktadır (1). Hastalığın son evresinde yaşamın devam ettirilebilmesi için renal replasman tedavilerinden (RRT) birinin tercih edilmesi gerekmektedir.

Sorumlu yazar: Cenk Gökalp
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Edirne,
Türkiye
E-posta: cenkshome@yahoo.com
Başvuru tarihi: 15.09.2020 Kabul tarihi: 17.11.2020

Böbrek transplantasyonu gerek hasta sağ kalımı gerekse de yaşam kalitesindeki iyileşme göz önüne alındığında en iyi RRT seçeneğini oluşturmaktadır (2). Transplantasyon imkânı bulunmayan hastalarda ise tedavi seçeneği olarak hemodiyaliz (HD) veya periton diyalizi (PD) uygulanabilmektedir. Bu iki farklı diyaliz modalitelerinin hasta sağ kalımı ve hasta yaşam kalitesi üzerindeki etkileri tartışmalıdır (3). Bu hastaların çoğunlukla ileri yaşta olması, hemodiyaliz hastalarının haftanın belirli günlerinde diyaliz merkezlerine gitmek zorunda kalması, periton diyalizi hastalarının evde sürekli diyaliz işlemi uygulamak zorunda olması ve SDBY hastalarında sık gözlenen ek hastalıklar, hastaların bakımını üstlenen hasta yakınlarını fiziksel, zihinsel ve sosyal olarak etkileyebilmektedir.

Bu çalışmada, iki farklı diyaliz modalitesi uygulanan hastaların birincil derecede bakımını üstlenmiş hasta yakınlarının yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Popülasyonu

Çalışmamıza üçüncü basamak bir üniversite hastanesi bünyesinde HD ve PD ünitelerinde takip edilen kronik hastaların yakınları dahil edildi (Şekil-1). Hemodiyaliz grubunda takip edilen 35 hastanın 32 kadarında hastanın birinci derecede bakımını üstlenen hasta yakını varken, periton diyalizi grubunda takip edilen 34 hastanın 30 kadarında birincil derecede bakımını üstlenen hasta yakını mevcuttu. Çalışmamıza dahil edilme kriterleri arasında 18 yaşından büyük olmak, hastanın en az 6 aydır diyaliz programında olması ve hasta yakınının en az 6 aydır bakımdan birinci derecede sorumlu olması yer alıyordu. Dışlama kriterleri arasında hasta için gebelik ve kanser tanısının olması, hasta yakını için de çalışmaya dahil olmak istememe yer alıyordu. Hemodiyaliz hasta grubunda 2 hastanın kanser tanılarının olması sebebiyle bu hasta yakınları da dışlanarak toplam 30 hasta yakını çalışmaya dahil edildi. Çalışma protokolü ilgili üniversitenin etik kurulu komitesi tarafından onaylandı (Tarih: 14.09.2020, No: 220-337) ve çalışmaya dahil edilen bütün gönüllülerden yazılı aydınlatılmış onam formu alındı.

Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada hasta yakınlarının yaşam kalitelerini değerlendirmek için Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36) Sağlık Anketi kullanıldı. Bu anket; fiziksel fonksiyon, sosyal

fonksiyon, fiziksel rol kısıtlaması, duygusal rol kısıtlaması, zihinsel sağlık, yaşama gücü, beden ağrısı ve genel sağlık algısı olmak üzere toplam sekiz sağlık ilişkili yaşam kalitesi alanını ölçmektedir. Ölçüm için kullanılan her alanda 0 (en düşük) ile 100 (en yüksek) arasında puanlama yapılmaktadır (4). Anket formu, HD hastalarının diyalize geldikleri gün hasta yakınlarının kendileri tarafından diyaliz ünitesinde doldurulmuştur. Periton diyalizi hasta yakınlarının anketleri ise aylık değerlendirilmeleri amacıyla başvurdukları PD ünitesinde yine hasta yakınlarının kendileri tarafından doldurulmuştur. Hasta popülasyonu ve sağlıklı bireylerde yaşam kalitesi değerlendirilmesinde kullanılan bu anket Pınar ve ark. tarafından Türkçe dilinde uyarlanmıştır (5).

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin dağılımlarının normalliğin test edilmesi için Kolmogorov Smirnov testi uygulanmış ve veriler dağılım durumlarına göre ortalama \pm standart sapma veya ortanca (min.-maks.) olarak bildirilmiştir. İki grup arasındaki ortalamaların karşılaştırılması için Student's t-test kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen verilerin analizi için non-parametrik test olarak Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Veriler arasındaki korelasyon ilişkisinin araştırılması amacıyla Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Elde edilen p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmaya 30 hemodiyaliz ve 30 periton diyalizi olmak üzere toplam 60 hasta yakını dahil edilmiştir. Hemodiyaliz ve PD hastalarının demografik özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir. Hemodiyaliz hastalarının yaş ortalamaları PD hastalarının yaş ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (62,3 vs. 55,1, p=0,029). Her iki hasta popülasyonu arasında cinsiyet, diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı, beden kitle endeksi, komorbiditeler ve diyalize girme süreleri açısından herhangi bir fark saptanmazken, sistolik kan basıncı hemodiyaliz hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlemlendi. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokeri kullanma sıklığı periton diyalizinde daha fazla gözlemlendi. Her iki hasta grubunda bunların dışındaki antihipertansif ilaç kullanımı, fosfor düşürücü ilaç kullanımı, eritropoietin ve kalsimimetik ajan kullanımı açısından herhangi bir fark saptanmadı.

Tablo-1. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarının demografik özellikleri.

	Hemodiyaliz	Periton Diyalizi	p-değeri*
Yaş	62,3 ± 14,2	55,1 ± 8,7	0,029
Cinsiyet, n (%)			0,188
<i>Kadın</i>	9 (30%)	14 (46%)	
<i>Erkek</i>	21 (70%)	16 (54%)	
Kan Basıncı, mmHg			
<i>Sistolik</i>	138,5 ± 29,2	121,7 ± 19,6	0,012
<i>Diyastolik</i>	74,6 ± 12,4	75,5 ± 11,1	0,934
<i>Ortalama Arter</i>	95,9 ± 16,6	90,9 ± 13,8	0,155
Beden Kitle Endeksi, kg/m²	24,9 ± 4,6	25,3 ± 4,5	0,605
Komorbiditeler, n (%)			0,964
<i>Diabetes mellitus</i>	8 (27%)	8 (27%)	
<i>Hipertansiyon</i>	18 (60%)	19 (63%)	
KBY etiyoloji, n (%)			0,898
<i>Diabetes mellitus</i>	7 (24%)	6 (20%)	
<i>Hipertansiyon</i>	17 (59%)	19 (63%)	
<i>Glomerulonefrit</i>	3 (10%)	5 (16%)	
<i>Polikistik Böbrek Hastalığı</i>	2 (7%)	0 (0%)	
Diyaliz süresi, yıl	5,7 ± 4,7	5,3 ± 3,9	0,887
Diyaliz yeterliliği			
<i>Kt/V</i>	1,63 ± 0,37	2,44 ± 0,47	0,000
<i>ÜRR</i>	70,6 ± 7,7	-	
Antihipertansif ilaç, n (%)			
<i>ACEi/ARB</i>	0 (0%)	5 (16%)	0,040
<i>CaCh-Bloker</i>	13 (43%)	11 (36%)	0,601
<i>Beta-Bloker</i>	13 (43%)	11 (36%)	0,601
<i>Alfa-Bloker</i>	1 (3%)	2 (6%)	0,557
Forfor bağlayıcı, n (%)			
<i>CA/CC</i>	16 (55%)	11 (36%)	0,198
<i>Sevelamer</i>	12 (41%)	13 (43%)	0,795
<i>Lantanyum karbonat</i>	1 (3%)	3 (10%)	0,305
Kalsimimetik, n (%)	2 (7%)	6 (20%)	0,132
EPO, n (%)	15 (52%)	8 (26%)	0,065
Biyokimya Parametreleri			
<i>Lökosit, x10³/μL</i>	6,61 ± 1,63	8,09 ± 2,25	0,007
<i>Hemoglobin, g/dL</i>	10,8 ± 1,6	11,5 ± 2,1	0,329
<i>Hematokrit, %</i>	32,3 ± 4,9	33,9 ± 6,6	0,853
<i>Platelet, x10³/μL</i>	192,3 ± 53,1	257,6 ± 66,4	0,000
<i>CRP, mg/dL</i>	2,09 ± 0,56	0,85 ± 0,16	0,039
<i>Üre, mg/dL</i>	135,7 ± 36,7	111,9 ± 31,1	0,020
<i>Kreatinin, mg/dL</i>	9,3 ± 2,6	8,9 ± 2,1	0,496
<i>Na⁺, mEq/L</i>	137,3 ± 3,4	137,1 ± 3,4	0,893
<i>K⁺, mEq/L</i>	5,2 ± 0,8	4,65 ± 0,65	0,002
<i>Ca⁺², mg/dL</i>	8,9 ± 1,2	9,1 ± 0,5	1,000
<i>PO₄⁻², mg/dL</i>	5,3 ± 1,0	5,6 ± 0,9	0,255
<i>PTH, pg/mL</i>	664 ± 119	627 ± 76	0,615
<i>Albumin, g/dL</i>	3,6 ± 0,4	3,5 ± 0,3	0,384

KBY = Kronik böbrek yetmezliği, ÜRR = Üre azalma oranı, ACEi = Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB = Anjiotensin reseptör blokeri, CaCh-Bloker = Kalsiyum kanal blokeri, CA = Kalsiyum asetat, CC = Kalsiyum karbonat, EPO = Eritropoietin, CRP = C-reactive protein, PTH = Parathormon

*İstatistiksel olarak anlamlı olan değerler kalın yazılmıştır.

Tablo-2. Hasta yakınlarının demografik özellikleri.

	Hemodiyaliz	Periton Diyalizi	p-değeri*
Yaş, yıl	59,4 ± 13,8	52,8 ± 11,5	0,072
Cinsiyet, n (%)			
<i>Kadın</i>	24 (80%)	20 (67%)	0,247
<i>Erkek</i>	6 (20%)	10 (33%)	
Kan Basıncı, mmHg			
<i>Sistolik</i>	123,0 ± 13,2	122,3 ± 16,7	0,538
<i>Diyastolik</i>	73,3 ± 7,1	74,2 ± 8,7	0,606
<i>Ortalama Arter</i>	90,1 ± 7,3	90,2 ± 9,6	0,875
Beden Kitle Endeksi, kg/m²	25,0 ± 3,6	29,3 ± 5,8	0,004
Kronik Hastalık			
<i>Diabetes Mellitus</i>	4 (13%)	0 (0%)	0,040
<i>Hipertansiyon</i>	12 (40%)	11 (36%)	0,792
Eğitim Seviyesi			
<i>Eğitimsiz</i>	2 (7%)	3 (10%)	0,37
<i>İlköğretim</i>	11 (36%)	13 (43%)	
<i>Lise</i>	13 (43%)	10 (33%)	
<i>Üniversite</i>	4 (13%)	4 (13)	
Gelir Düzeyi, n (%)			
<i><2500 TL/ay</i>	4 (13%)	3 (10%)	0,57
<i>2500 – 5000 TL/ay</i>	23 (77%)	24 (80%)	
<i>>5000 TL/ay</i>	3 (10%)	3 (10%)	
Çalışma durumu, n (%)			
<i>Çalışmıyor</i>	19 (65%)	23 (77%)	0,18
<i>Çalışıyor</i>	11 (35%)	7 (23%)	

*-İstatistiksel olarak anlamlı olan değerler kalın yazılmıştır.

Tablo-3. Hasta yakınlarının SF-36 skorlarının karşılaştırması

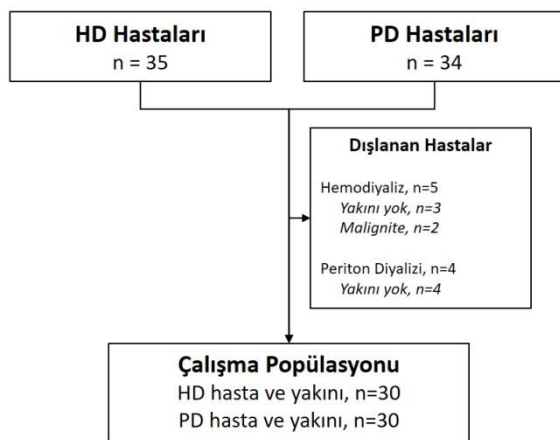
	Hemodiyaliz	Periton Diyalizi	p-değeri*
Fiziksel Fonksiyon	62,33 ± 29,29	84,17 ± 18,25	0,002
Fiziksel Rol Kısıtlaması	50,83 ± 41,77	74,17 ± 35,04	0,019
Duygusal Rol Kısıtlaması	43,33 ± 43,90	71,12 ± 39,86	0,017
Canlılık	55,00 ± 25,15	62,33 ± 27,75	0,210
Zihinsel Sağlık	62,40 ± 19,27	66,13 ± 25,38	0,334
Sosyal Fonksiyon	66,67 ± 27,53	68,33 ± 28,38	0,620
Ağrı	69,50 ± 25,12	79,50 ± 27,47	0,056
Genel sağlık	61,50 ± 19,08	57,00 ± 25,07	0,553

*- İstatistiksel anlamlı olan değerler kalın belirtilmiştir.

Laboratuvar parametrelerinde ise lökosit ve trombosit sayıları HD hasta grubunda PD grubuna göre anlamlı derecede düşük gözlenirken, üre ve CRP düzeyleri periton diyalizi grubunda daha düşük gözlendi. Bunların yanında serum potasyum düzeyinin de periton diyalizi grubunda daha düşük olduğu gözlendi.

Hasta yakınlarının bazal demografik özellikleri Tablo-2'de gösterilmiştir. İki grup karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, kan basıncı ölçümleri, hipertansiyon sıklığı, eğitim düzeyi, gelir düzeyi ve çalışma durumları arasında herhangi bir fark gözlenmedi. Beden kitle endeksi periton diyalizi hasta yakınlarında hemodiyaliz hasta yakınları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,004$). Bunun yanında, hemodiyaliz hasta yakınlarında diabetes mellitus sıklığı PD hasta yakınlarına göre daha yüksek gözlendi ($p=0,04$).

Çalışmaya katılan hasta yakınlarının SF-36 sağlık anketi skorları Tablo-3'te gösterilmiştir. Elde edilen veriler incelendiğinde, periton diyalizi hasta yakınlarının fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlaması ve duygusal rol kısıtlaması skorlarının, hemodiyaliz hasta yakınlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlendi ($p=0,002$, $p=0,019$, $p=0,017$). Genel sağlık dışındaki diğer sağlık konseptlerinde de periton diyalizi hasta yakınlarının skorlarının hemodiyaliz ile karşılaştırıldığında yüksek olduğu gözlendi fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenemedi. Hemodiyaliz hasta grubunda yaş ortalamalarının yüksek olması sebebiyle yapılan Spearman korelasyon analizinde hastaların yaşı ile hasta yakınlarının SF-36 skorları arasında herhangi bir anlamlı korelasyon gözlenmedi.



Şekil-1. Çalışmaya dahil edilen hasta dağılımı.

TARTIŞMA

Hemodiyaliz ve periton diyalizi, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yaşamın idame ettirilebilmesi için dünyada yaygın olarak kullanılan iki tedavi yöntemidir (6). Periton diyalizi tedavisi, yeterli düzeyde tedavi protokolü eğitimi almış hasta ve/veya hasta yakını tarafından hastanın evinde sürekli elle veya aletli sıvı değişimi ile yapılmaktadır. Evde tedavi yöntemlerinden biri olan periton diyalizinin uygulanabilmesi için hasta veya yakınının belirli sosyokültürel seviyede olması, sıvı değişimlerinin uygulanabileceği uygun değişim odasının olması, işlemlerin asepsi kurallarına uygun bir şekilde doktor ve hemşire reçetelerine uygun şekilde yapılabilmesi gerekmektedir. Hastalara esneklik, özgüven, hastane ortamından uzaklaşma, daha esnek kronik böbrek yetmezliği diyeti, daha iyi sağ kalım ve yaşam kalitesi imkanı sağlayan periton diyalizi tedavisi aynı zamanda her gün uygulama gerekliliği, evde hijyenik ortamın sağlanması, tedavi sorumluluğunun üstlenilmesi, sağlık personelinin uzak olunması gibi sebeplerden hasta ve hasta yakınlarına fiziksel, duygusal ve sosyal anlamda yük oluşturabilmektedir (7-11). Hemodiyaliz tedavisi ise çoğunlukla diyaliz merkezinde sağlık personeli denetiminde yapılması, haftanın belirli günlerinde uygulanması, ev ortamında herhangi bir düzenleme gerektirmemesi (ev hemodiyalizi uygulanan hastalar dışında) gibi göreceli avantajlar sağlamanın yanında haftanın belirli günlerinde bir diyaliz merkezine bağlı olma, fizyolojik olmayan kan temizleme işleminin diyaliz günlerinde hastada yarattığı halsizlik, bulantı ve kusma, kas krampları gibi yan etkilere sebep olabilmesi, kanama ve osteoporoz riskini arttıran kan sulandırıcı ilaç kullanma zorunluluğu, daha sıkı diyet ve daha fazla mortalite ve morbidite riski sebeplerinden hasta ve hasta yakınlarına yük oluşturabilmektedir (12-14).

Diyaliz tedavisi uygulanan hastaların yakınlarının yaşam kaliteleri daha önce yapılan çalışmalarda farklı ölçekler kullanılarak değerlendirilmiştir. Bardak ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada periton diyalizi, hemodiyaliz ve böbrek nakli hastalarının dahil edildiği 127 hasta yakınına Zarit bakıcı yük ölçeği ve Belirti Tarama Listesi (SCL-90) ölçekleri uygulanmış ve HD hasta yakını grubunda bakım yükünün daha fazla olduğu gözlenmiştir (15). Belasco ve ark. yaptığı bir çalışmada 100 HD hastası ve bunların yakınlarına bir yıllık takibin öncesinde ve

sonrasında SF-36 sağlık anketi ve bakıcı yükü ölçeği uygulanmış ve HD hasta grubunda mental sağlık ve canlılık skorlarının daha düşük olduğu gözlenmiştir (16). Fan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada PD hasta yakınlarına 1 yıllık izlem öncesi ve sonrasında SF-36 yaşam ölçeği uygulanmış ve genel popülasyon ile karşılaştırıldığında daha düşük skorlara sahip oldukları gözlenmiştir (17).

Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36) sağlık anketi 14 yaş üzeri bireylerin sağlık durumlarının değerlendirilmesi amacıyla RAND Corporation tarafından oluşturulmuş bir ankettir (18). SF-36 anketi ile bireylerin sekiz sağlık konsepti değerlendirilmektedir: fiziksel aktivitelerdeki kısıtlılık, fiziksel ve duygusal problemler nedeniyle sosyal aktivitelerde kısıtlılık, fiziksel problemler sebebiyle rol kısıtlılıkları, duygusal problemler nedeniyle rol kısıtlılığı, vücut ağrısı, genel zihinsel sağlık, canlılık ve genel sağlık algısı. Bazı çalışmalarda bu sekiz sağlık kavramının ayrı ayrı değerlendirilmek yerine toplam skor veya zihinsel ve duygusal bileşen skoru şeklinde hesaplandığı bilinmektedir, fakat bu skorlamalar anketi geliştiren firma tarafından önerilmemektedir. Bu nedenle bu çalışmada gönüllülerin SF-36 ölçeklerini değerlendirirken sekiz kavramı da ayrı ele alarak analiz yapıldı. Bu çalışmada HD hasta yakınlarının, duş alma veya kıyafet değiştirme gibi normal günlük fiziksel aktivitelerinin değerlendirildiği fiziksel fonksiyon skorlarının PD hasta yakınlarına göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Bunun yanında fiziksel ve duygusal sağlık durumunun, günlük aktiviteler veya iş ortamı üzerindeki etkilerini değerlendiren fiziksel ve duygusal rol kısıtlılığı skorları da HD hasta yakınlarında anlamlı derecede düşük gözlemlendi. Saptanan bu farklar, iki hasta grubu arasında yaş ile ilgili anlamlı korelasyonun saptanamaması ve demografik özelliklerin birbirine benzer olduğu da göz önüne

alındığında, hemodiyaliz tedavisinin periton diyalizi ile karşılaştırıldığında sadece hasta için değil aynı zamanda hasta yakını için de belirgin bir yük oluşturduğunu göstermektedir. Bu durumu, PD tedavisinin hastaya sağladığı günlük aktivitelerde daha özgür olunması, tedavide aktif rol alınması ve bunun yarattığı artmış özgüven, daha iyi sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması gibi pozitif etkilerinin sadece hastaya değil aynı zamanda hasta yakınına da fiziksel, duygusal ve sosyal anlamda avantaj sağlaması ile ilişkilendirebiliriz. Hemodiyaliz hasta yakınlarında genel vücut ağrısı skorları, PD yakınlarına göre istatistiksel olarak anlamlıya yakın düşük gözlemlendi. Bu durumun, HD hasta yakınlarında daha fazla gözlenen diabetes mellitusa bağlı olabileceği gibi bu kişilerde mevcut olan artmış fiziksel, duygusal ve sosyal yükün sebep olabileceği kaygı, depresyon veya somatizasyona bağlı olabileceği de düşünülmüştür. Bu çalışma ile, literatürde ilk defa, HD ve PD hasta yakınları arasındaki yaşam kalitesi farkı SF-36 ölçeği kullanılarak gösterilmiştir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmaya dahil edilen popülasyonun küçük olması, HD ve PD hastalarının yaşam kalitesi ölçeklerinin yapılarak hasta ve hasta yakını ölçekleri arasındaki olası ilişkinin analiz edilememesi bu çalışmanın başlıca kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

SONUÇ

Hastalara daha fazla esneklik, özgüven, kararlı sıvı ve elektrolit dengesi sağlayan bir tedavi yöntemi olan periton diyalizi, hemodiyaliz ile karşılaştırıldığında, hasta yakınlarına da daha iyi yaşam kalitesi sunmaktadır.

Çıkar çatışması

Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemektedir.

Kaynaklar

1. Carney EF. The impact of chronic kidney disease on global health. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16 (5): 251.
2. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2019; 73 (3 Suppl 1): A7-A8.
3. Queeley GL, Campbell ES. Comparing Treatment Modalities for End-Stage Renal Disease: A Meta-Analysis. *Am Health Drug Benefits.* 2018; 11 (3): 118-27.
4. Demiral Y, Ergor G, Unal B, Semin S, Akvardar Y, Kivircik B, et al. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. *BMC Public Health.* 2006; 6: 247.

5. Pinar R. Reliability and construct validity of the SF-36 in Turkish cancer patients. *Qual Life Res.* 2005; 14 (1): 259-64.
6. Ng JK, Li PK. Chronic kidney disease epidemic: How do we deal with it? *Nephrology (Carlton)*. 2018; 23 Suppl 4: 116-20.
7. Trinh E, Chan CT, Perl J. Dialysis modality and survival: Done to death. *Semin Dial.* 2018; 31 (4): 315-24.
8. Tang SCW, Lai KN. Peritoneal dialysis: the ideal bridge from conservative therapy to kidney transplant. *J Nephrol.* 2020. 2020 Jul 11: 1–6.
9. Chuasuwan A, Pooripussarakul S, Thakkinstian A, Ingsathit A, Pattanaprateep O. Comparisons of quality of life between patients underwent peritoneal dialysis and hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes.* 2020; 18 (1): 191.
10. Jacquet S, Trinh E. The Potential Burden of Home Dialysis on Patients and Caregivers: A Narrative Review. *Can J Kidney Health Dis.* 2019; 6: 2054358119893335.
11. Aguiar R, Pei M, Qureshi AR, Lindholm B. Health-related quality of life in peritoneal dialysis patients: A narrative review. *Semin Dial.* 2019; 32 (5): 452-62.
12. Li H, Xie L, Yang J, Pang X. Symptom burden amongst patients suffering from end-stage renal disease and receiving dialysis: A literature review. *Int J Nurs Sci.* 2018; 5 (4): 427-31.
13. Sajadi SAM, Ebadi AP, Moradian STP. Quality of Life among Family Caregivers of Patients on Hemodialysis and its Relevant Factors: A Systematic Review. *Int J Community Based Nurs Midwifery.* 2017; 5 (3): 206-18.
14. Morishita S, Tsubaki A, Shirai N. Physical function was related to mortality in patients with chronic kidney disease and dialysis. *Hemodial Int.* 2017; 21 (4): 483-9.
15. Bardak S, Demir S, Aslan E, Turgutalp K, Celikcan HD, Dolarslan ME, et al. The other side of the coin in renal replacement therapies: the burden on caregivers. *Int Urol Nephrol.* 2019; 51 (2): 343-9.
16. Belasco AG, Sesso R. Burden and quality of life of caregivers for hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39 (4): 805-12.
17. Fan SL, Sathick I, McKitty K, Punzalan S. Quality of life of caregivers and patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23 (5): 1713-9.
18. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992; 30 (6): 473-83.

Ferulik asitin lipopolisakkaridaz ile induklenmiş insan lösemi monositik hücrelerinde sitokin salınımına etkisi

Effect of ferulic acid on cytokine release in human leukemia monocytic cells induced with lipopolysaccharides

Şahin Öztürk¹ Burak Durmaz¹ Hikmet Memmedov¹ Latife Merve Oktay²
Selvi Nur Günel² Murat Olukman³ Eser Yıldırım Sözmen¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Makrofajlar doğal immün cevabı başlatan ve patojenle ilk temasta bulunan hücreler olarak kabul edilmektedir. Hem hücreler arası ilişkiler hem de inflamatuvar mediyatörlerin salınımı yoluyla doğal immün ve inflamatuvar yanıtta etkin rol oynamaktadırlar. İnsan THP-1 lösemi monositik hücreleri, makrofajların in vitro olarak fonksiyonlarını, mekanizmalarını ve sinyal yollarını araştırmak için en çok kullanılan hücre dizisidir. Lipopolisakkarit makrofaj farklılaşmasını başlatmak için yaygın olarak kullanılan uyarıcılar arasında yer almaktadır. Ferulik asidin, induklenbilir nitrik oksit sentaz, kaspazlar ve siklooksijenaz (COX)-2 dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu ve/veya aktivitesini inhibe ettiği bilinmektedir. Bu çalışmada, lipopolisakkarit ile induklenen THP-1 monosit hücrelerinde Ferulik asidin sitokin (COX-1, IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10, NF- κ B ve IFN- γ) düzeyleri üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: TNF alfa seviyeleri farklı konsantrasyonlarda ve zamanlarda LPS eklenerek ölçüldü ve en uygun konsantrasyon ve süre belirlendi. COX-1, IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10, NF- κ B ve IFN- γ 'nin sitokin miktarları, inkübasyon sürelerinin sonunda toplanan süpernatantlarda ELISA ile ölçüldü.

Bulgular: Ferulik asidin, NF- κ B inhibisyonu ile lipopolisakkarit ile induklenen THP-1 hücrelerinde artan TNF- α , IL-1 α ve IL-1 β ekspresyonunu inhibe ettiğini bulduk.

Sonuç: Ferulik asidin LPS ile induklenen THP-1 hücrelerinde sitokin salınımı üzerindeki etkisinin gösterilmesi, aşırı inflamatuvar yanıtın tedavisinde ve oto-immün hastalıklara karşı korunmada etkili olabileceğini düşündürdü

Anahtar Sözcükler: THP-1 hücreleri, sitokin, lipopolisakkarit, makrofaj hücreleri.

ABSTRACT

Aim: Macrophages are accepted as cells that initially contact with the pathogens and initiate the innate immune response. They play effective roles in innate immune and inflammatory responses by intercellular relations and inflammatory mediator secretion. Human THP-1 leukemia monocytic cells are frequently used for the in vitro determination of the signal pathways, and the functions of macrophages. Lipopolysaccharide is commonly used to induce macrophage differentiation of monocytic cell lines but the extent of differentiation in comparison to primary tissue macrophages is unclear.

Sorumlu yazar: Burak Durmaz
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye
E-posta: burakdurmaz108@gmail.com
Başvuru tarihi: 20.10.2020 Kabul tarihi: 30.11.2020

Ferulic acid (FA) is known to inhibit the expression and / or activity of proinflammatory cytokines, including inducible nitric oxide synthase, caspases, and cyclooxygenase (COX)-2. In this study, we aimed to investigate the effect of Ferulic acid on cytokine (COX-1, IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10, NF- κ β and IFN- γ) levels in lipopolysaccharide induced THP-1 monocyte cells.

Materials and Methods: *TNF alpha levels were measured by performing applications at different concentrations and times, and the most appropriate concentration and duration were determined. Cytokine levels of COX-1, IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10, NF- κ β and IFN- γ were measured by ELISA in supernatants collected at the end of incubation times from wells.*

Results: *We have found that ferulic acid inhibits the expression of TNF- α , IL-1 α and IL-1 β in LPS-induced macrophages by inhibition of NF- κ B.*

Conclusion: *It has been found that the effect of ferulic acid on cytokine release in LPS-induced THP-1 cells may be effective in the treatment of excessive inflammatory response and protection against auto-immune diseases.*

Keywords: *THP-1 cell, cytokine, LPS, macrophage cell.*

GİRİŞ

Ferulik asit (Trans-4-hidroksi-3-metoksisinnamik asit; FA; moleküler ağırlık 194.18) fenolik asitler ailesindedir ve sebze, meyve ve kahve gibi bazı içeceklerde yaygın olarak bulunur (1). Düşük toksisiteye sahip olan ferulik asit (FA) insan vücudunda absorbe edilebilir ve kolayca metabolize edilebilir (2). Oral alımdan sonra FA hızla emilir ve 30 dakika içinde pik plazma konsantrasyonuna ulaşır (3). Yapılan çalışmalar, FA'nın serbest radikalleri temizleyerek ve sitoprotektif sistemlerin düzenlenmesi yoluyla hücre stres yanıtını artırarak güçlü bir antioksidan görevi yaptığını göstermiştir. Hem serbest formda bulunur hem de lignin ve diğer biyopolimerlere kovalent olarak bağlanır. Fenolik çekirdeği ve uzatılmış bir yan zincir konjugasyonu nedeniyle, kuvvetli antioksidan potansiyeli bulunmaktadır. Ayrıca FA'nın, indüklenebilir nitrik oksit sentaz, kaspazlar ve siklooksijenaz-2 dahil olmak üzere bir çok proinflatuar sitokinlerin ekspresyonunu ve/veya aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Antioksidan özelliklerine dayanılarak, FA Alzheimer hastalığı, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus ve cilt hastalığı gibi birçok hastalık için potansiyel bir tedavi olarak önerilmiştir. Ferulik asidin hücre büyümesini ve çoğalmasını düzenleme, serbest radikalleri temizleme, sitoprotektif enzimleri uyarma ve sitotoksik sistemleri hem in vitro hem de in vivo deneysel olarak inhibe etme kabiliyeti nedeniyle, kanser tedavisinde potansiyel adjuvan rol oynadığı öne sürülmüştür (4, 5).

İnflamasyon, yabancı moleküllere karşı organizmanın ilk cevabıdır (6). Makrofajlar, mikroorganizmaları ve ölü hücreleri tanıdıkları ve İnterlökin-1 (IL-1), TNF- α , İnterlökin-6 (IL-6), Prostaglandin E2 (PGE2) ve nitrik oksit (NO) gibi

çeşitli proinflatuar araçlar ürettikleri için bu sürecin başlangıcında büyük rol oynamaktadır (7). Bu araçlar endotel hücrelerini aktive eder ve patojene karşı savaşan ve daha fazla inflamatuvar molekül üreten monositler ve nötrofiller gibi daha fazla hücrenin gelişine izin verir (8-10). Makrofajların Toll benzeri reseptör (TLR) dahil olmak üzere farklı patojen tanıma reseptörleri vardır (11). Lipopolisakkarit (LPS), TLR4 tarafından tanınır ve nükleer faktör NF κ - β , aktivator protein 1 ve interferon düzenleyici faktörler gibi transkripsiyon faktörlerini, NF- κ β 'nin aktivasyonuna ve proinflatuar sitokin üretimine yol açan bir sinyal yolu ile veya Miyeloid farklılaşma birincil yanıt geni 88 (MyD88) aracılığıyla aktive eder (12).

Sitokinler, bağışıklık sisteminde ağ iletişimi için gerekli olan önemli aracı proteinlerdir. Proinflatuar ve anti-inflatuar etkileri olan sitokinler, lenfositler (Lenfokinler) veya monositler (Monokinler) tarafından üretilirler. Kemotaktik aktiviteye sahip sitokinler kemokinler olarak adlandırılır. Proinflatuar sitokinler (IL-1 β , IL-2, TNF- α , IL-6, IL-8, IFN- γ) ve antiinflatuar sitokinler (IL-10, IL-4, TGF TG) arasındaki dengenin, immün yanıt homeostazında ve birçok hastalığın nedeni olarak gösterilen inflamasyonda önemli olduğu düşünülmektedir (13). İn vivo ve in vitro çalışmalar, polifenollerin, TNF- α , IL-1- β ve IL-6'nın inhibisyonu gibi birçok inflamatuvar yanıt regülatörünü inhibe ederek makrofajları etkilediğini göstermektedir (14).

Fenolik asitler sitokinlerin salgılanmasını etkileyerek önemli bir antiinflatuar etki gösterirler. Çeşitli fenoliklerin, LPS ile aktive edilmiş fare primer makrofajları, aktif insan mast hücreleri, aktif insan astrositleri, insan sinoviyal hücreleri ve insan periferel kan mononükleer

hücreleri gibi çoklu hücre tiplerindeki çeşitli pro-inflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ekspresyonunu inhibe edebildiği bulunmuştur (15–19).

Benzer şekilde; bitkilerden izole edilmiş polifenolik bileşiklerin (Apigenin ve Kuersetin) THP-1 makrofajlarında IL-6 ve TNF- α üretimini azaltarak antiinflamatuvar aktivite gösterdiği bildirilmiştir (20). TNF- α seviyelerindeki azalma akut inflamatuvar cevabı sınırlandırmaktadır (21, 22). IFN- γ gibi diğer sitokinler de bazı polifenoller tarafından inhibe edilebilir. Örneğin, kaempferol, dalak hücrelerinde ve T hücre hatlarında IFN- γ üretimini doza bağlı azaltmaktadır (23). Bazı polifenoller, kuersetin ve kateşinler gibi pro- ve antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini arasındaki denge üzerinde etkilerini gösterir, TNF-alfa ve IL-1'i inhibe ederken IL-10 salımını artırırlar. İnflamatuar sitokinlerin modülasyonu, genel olarak polifenollerin immünomodülatör etkilerini sergilediği yaygın mekanizmalardan biridir (24,15). Bu çalışmada ise fenolik birleşiklerden biri olan FA'nın, LPS ile induklenmiş THP-1 hücrelerinde sitokin salınımına etkisine bakılarak antioksidan ve anti-inflamatuar etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Kimyasallar

Bu çalışmada; anti-inflamatuar aktivite belirlenmesi için makrofaj hücre kültürü "human monocytic cell line, THP-1" hücre hattı kullanıldı. McCoy's 5A, Fetal Bovine Serum, Penicilin/Streptomycin, L-Glutamin, Trypsin-EDTA Capricorn Scientific'den. Ferulik asid ve Dimetil Sülfoksit (DMSO) Sigma'dan; WST-8 Cell Proliferation Assay Kit Cayman Chemical'dan temin edildi.

2. Sitotoksosite ve Hücre Canlılığı Analizi

2.1. Hücre Canlılığı Analizi

Hücre canlılık testi tripan mavisi kullanılarak yapıldı. Bu amaç ile hücreler -80 °C soğutucudan çıkartılıp hızla çözündürülerek, 2 mM L-glutamine, %10 fetal bovine serum ve %2 penisilin-streptomisin ilaveli DMEM besi yerinde çoğaltıldı. Hücreler 37 °C ve %5 CO₂'li ortamda inkübe edilerek, düzenli aralıklarla pasajlandı. Hücrelerin canlılıklarını ve sayılarını kontrol etmek için, Tripan mavisi boyası uygulandı. Bunun için, 50 μ l süspansiyon hücreye 50 μ l boya karıştırılıp, ışık mikroskobu ile hücrelerin canlılığına ve sayısına "Neubauer" lamı ile bakıldı. "Neubauer" lamındaki 4x4' lük karelerden oluşan dört adet

alan sayıldı. Hücre zarı bütünlüğü bozulduğu için Tripan mavisi boyasını içine alan ve mavi renkte görünen hücreler ölü, hücre zarı yapısı bozulmayan hücreler ise boyayı içine almadığı için canlı olarak kabul edildi. Sayılan canlı hücrelerin toplamının ortalamasını alıp dilüsyon faktörü ve 20.000 ile çarpıp, ml'deki canlı hücre sayısı hesaplandı. Canlı hücre sayısının toplam hücre sayısına % olarak oranlanmasıyla da hücre canlılığı hesaplandı.

2.2. Sitotoksosite Analizi

Etken maddenin her bir hücre kültürü üzerinde sitotoksitesini saptamak için WST-8 (WST-8 Cell Proliferation Reagent,-Cayman) yöntemi kullanıldı. Hücreler 96-kuyucuklu plaklara başlangıç yoğunluğu 1 ml'de 3x10⁶ olacak şekilde hesaplanıp her bir kuyucuğa 100 μ l dağıtılarak ve üzerine 100 μ l içerisinde belirli dozlarda (100, 250, 350, 500, 650, 800 μ g/ml) etken madde (Ferulik asit) içeren ortam eklenerek toplam 200 μ l'ye tamamlandı.

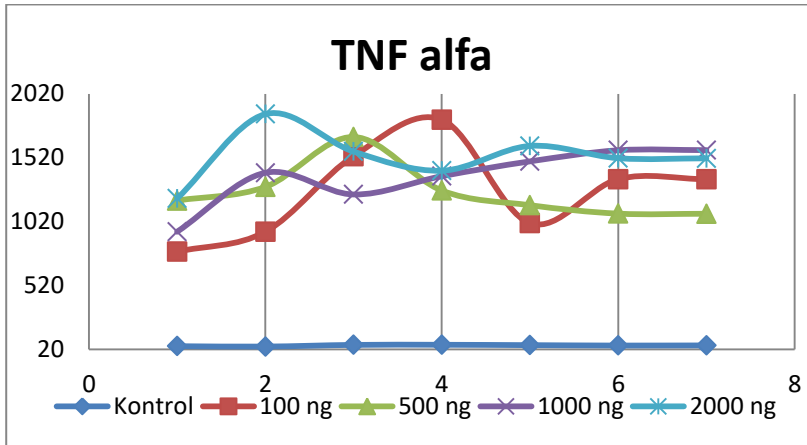
Sitotoksosite analizi için deney 24, 48 ve 72. saat olmak üzere üç günlük kuruldu. Her üç günün inkübasyonundan sonra 10 μ l WST-8 (Water Soluble Tetrazolium Salt-8) solüsyonu eklenerek 4 saat sonunda mikro plaka okuyucuda (Multiskan FC, Thermo) 450 nm absorbans 620 nm referans aralığında okuma yapıldı

2.3. LPS ile İndüklenen THP-1 Hücrelerinde Sitokin Miktarlarının Belirlenmesi

"İnsan monositik hücre hattı, THP-1", ısı ile inaktive edilmiş %10 fetal bovine serum, 100 U/ml penisilin ve 100 μ g/ml streptomisin eklenen Roswell Park Memorial Institute-1640 (RPMI-1640) ortamında, 37 °C'de %5 CO₂ ile nemlendirilmiş inkübatörde kültürlendi.

"İnsan monositik hücre hattı, THP-1", hücreleri, inflamasyonu uyarmak için kullanılması gereken LPS konsantrasyonu belirlenmesi çalışmaları yapıldı. Literatürde, LPS ile THP-1 hücrelerinin aktivasyonuna yönelik yürütülen çalışmalarda farklı konsantrasyonlarda ve sürelerde uygulamalar yapılarak TNF alfa düzeyleri ölçülmüş ve en uygun konsantrasyon ve süre belirlenmiştir (Tablo-1).

Bu çalışmada uygun konsantrasyon ve süreleri belirleyebilmek için 0-2 mikrogram/mL aralığında (0.1, 0.5, 2 ve 2 mikrogram/mL konsantrasyonlarda) LPS, THP-1 hücrelerine ekleyerek 1-24 saat aralığında farklı zamanlarda (1, 2, 3, 4, 6, 18 ve 24 saat) TNF alfa ölçümü yapıldı (Şekil-1).



Şekil-1. Farklı konsantrasyonlarda ve sürede (1, 2, 3, 4, 6, 18, 24 saat) LPS uygulaması ile TNF alfa düzeyindeki değişimler.

Tablo-1. Yapılan literatür taramasında kullanılan LPS konsantrasyonları.

Hücre hattı	LPS konsantrasyonu	Süre (saat)	Kaynak
RAW 264	1000 ng/mL	22	(166)
THP-1	100 ng/mL	6	(167)
THP-1	100 ng/mL	24	(168)
THP-1	200 ng/mL	24	(169)
THP-1	1000 ng/mL	4	(170)
THP-1	1000 ng/mL	48	(171)
THP-1	10000 ng/mL	4	(172)

100 ng/mL konsantrasyonda en yüksek TNF alfa düzeyi 4. saatte elde edilirken, 500 ve 1000 ng/mL LPS ile en yüksek TNF alfa düzeyi 3. saatte ve 2000 ng/mL konsantrasyonda ise en yüksek TNF alfa düzeyi 2. saatte elde edildi. 2000 ng/mL konsantrasyonunda elde edilen TNF alfa yüksekliği daha sürekli olduğu için çalışmamızda 2000 ng/mL konsantrasyon ve 2 saatlik süre enflamasyon oluşumunu uyarmak için seçildi.

Normal ve aktive olmuş THP-1 hücreleri 1 saat süresince önceden belirlenmiş konsantrasyonda ferulik asit ile muamele edildi. LPS (2000 ng/mL) içeren, ferulik asit içermeyen kuyucuk ferulik asit etkisini karşılaştırmak için kullanıldı. Ayrıca hiçbir şey içermeyen kuyucuk kontrol olarak kabul edildi

2.3.2. Sitokin Analizi

LPS ile uyarılmış ve uyarılmamış "Human monocytic cell line, THP-1", hücreleri (1×10^6 /mL) ferulik asit ile 1 saat süresince inkübe edildikten sonra alınan örneklerde analizler gerçekleştirildi.

LPS (2000 ng/mL) içeren, ferulik asit içermeyen kuyucuk ferulik asidin etkisini karşılaştırmak için kullanıldı. Ayrıca hiçbir şey içermeyen kuyucuk kontrol olarak kabul edildi. Hücre kültüründe ferulik asit ile muamele sonucunda açığa çıkan inflamatuvar sitokinlerin (Siklooksijenaz-1 (COX), IL-1 α , IL-1 β , NF-k β , IL-6, IL-10, TNF- α ve IFN- γ) düzeylerindeki değişimler hücre kültürü süpernatantında ELISA kiti kullanılarak belirlendi.

Sitokin analizlerinde kullanılan LPS, FA ve mersin bitkisi dozları;

- LPS ile uyarılmış hücre hattı (LPS dozu: 2000 ng/mL)
- Ferulik asit (Ferulik asit konsantrasyonu: 500 μ g/mL)

2.4 İstatistik

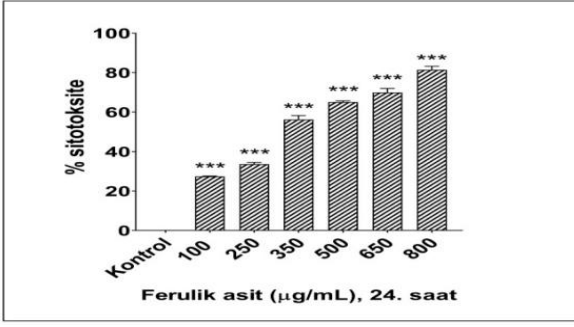
Hücre kültüründe elde edilen absorbans değerleri % canlılık ve % sitotoksositeye çevrilmiş, grafikleri Graphpad v5 programında çizilmiştir. Verilerin analizinde iki-yönlü ANOVA testi ve post test olarak Bonferroni testi kullanılmıştır. IC₅₀ değerleri ise CalcuSyn (Biosoft) yazılımı kullanılarak hesaplanmıştır.

BULGULAR

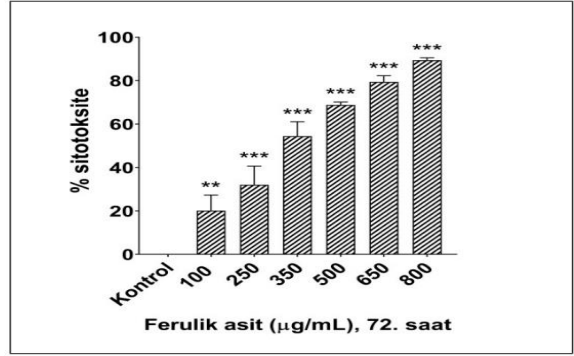
1. Hücre Kültüründe Gerçekleştirilen Analiz Sonuçları

1.1. Sitotoksosite ve Hücre Canlılığı Analiz Sonuçları (Toksik doz belirlenmesi)

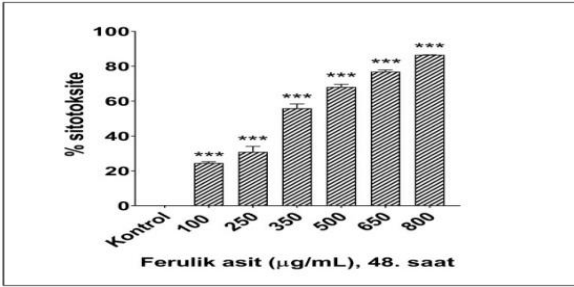
Ferulik asidin THP-1 akut monositik lösemi hücre hattındaki 100, 250, 350, 500, 650, 800 μ g/ml konsantrasyonlarının sitotoksik etkileri Şekil-2,-3 ve -4 de sunulmuştur.



Şekil-2. Ferulik asidin THP-1 hücre hattı üzerinde 24, saat sitotoksik etki değerleri*** : $p \leq 0,001$



Şekil-4. Ferulik asidin THP-1 hücre hattı üzerinde 72 saat sitotoksik etki değerleri** : $p \leq 0,01$, *** : $p \leq 0,001$

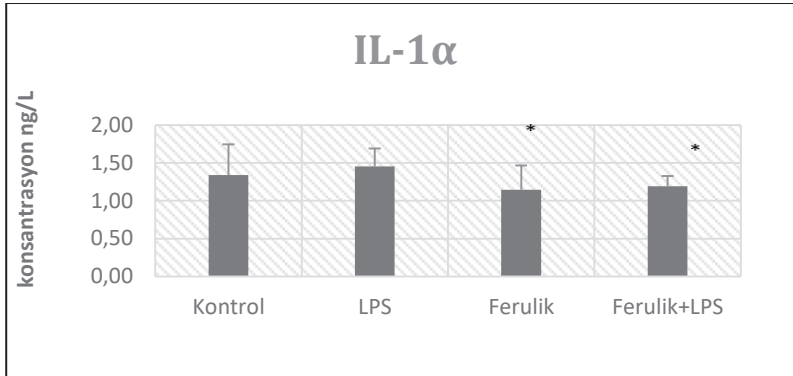


Şekil-3. Ferulik asidin THP-1 hücre hattı üzerinde 48, saat sitotoksik etki değerleri*** : $p \leq 0,001$

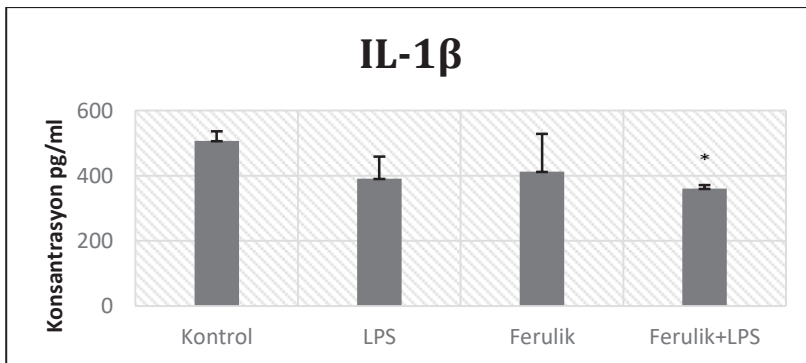
THP-1 hücre hattı üzerinde ferulik asidin 24, 48 ve 72. saatlerdeki IC50 değerleri sırasıyla 291,6; 284,1; 287,4 µg/ml olarak hesaplanmıştır.

1.2. Hücre Kültüründe Sitokin Sonuçları

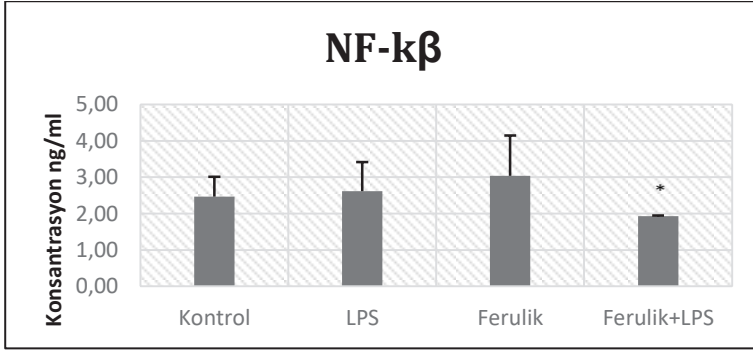
Hücre kültüründe sitokin analizi sonuçları Şekil-5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ve 12 de sunulmuştur.



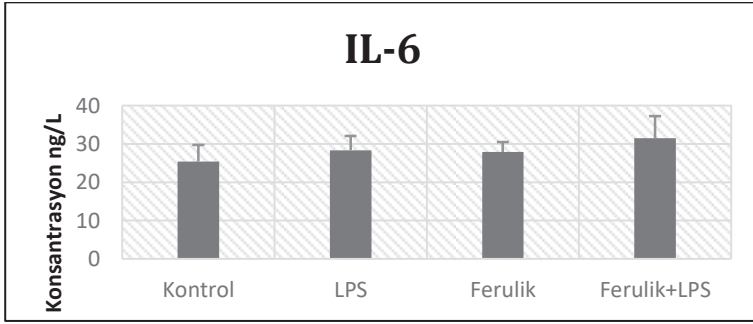
Şekil-5. IL-1α (ng/l) sonuçları.



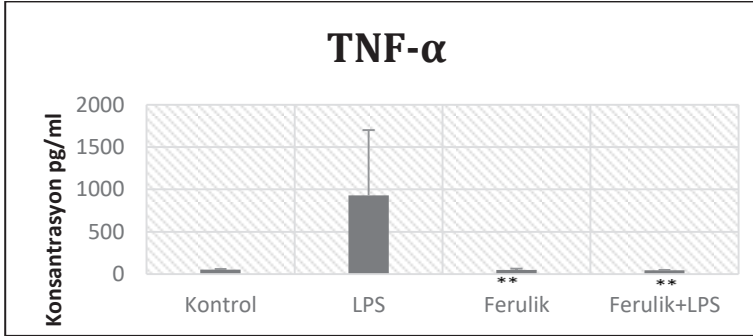
Şekil-6. IL-1β (pg/ml) sonuçları.



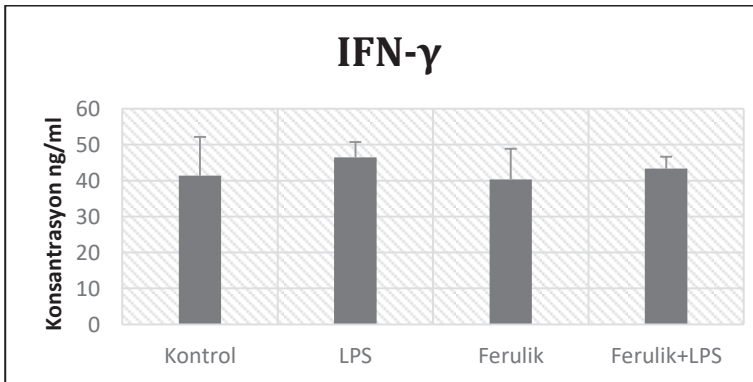
Şekil-7. NF κ B (ng/ml) sonuçları.



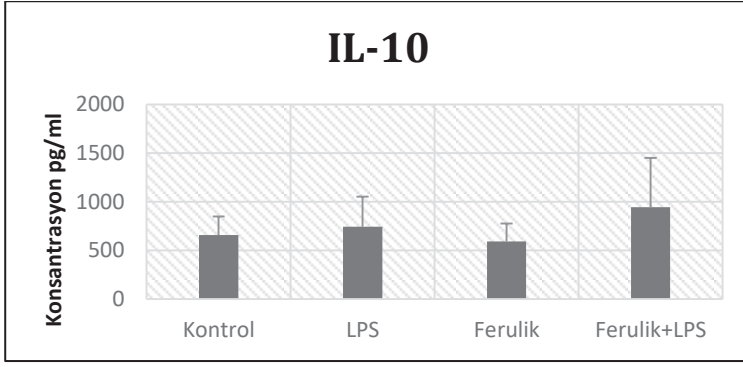
Şekil-8. IL-6 (ng/ml) sonuçları.



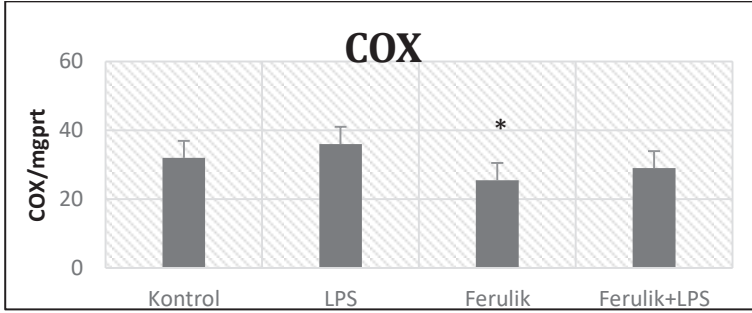
Şekil-9. TNF- α (pg/ml) sonuçları.



Şekil-10. IFN- γ (ng/ml) sonuçları.



Şekil-11. IL-10 (pg/ml) sonuçları.



Şekil-12. COX-1 sonuçları.

LPS ile uyarılan hücrelerin IL-1 α seviyelerinde Kontrol ve diğer gruplara göre artış gösterdiği görüldü (*; $p \leq 0,05$). Diğer örneklerde IL-1 α seviyesi Kontrole göre düşüş gösterdi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

IL-1 β sonuçları incelendiğinde; LPS+FA, IL-1 β seviyelerinin kontrole göre düşüş gösterdiği görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark (LSD testi) bulundu (*; $p \leq 0,05$).

LPS ile uyarılan hücrelerin Nf κ - β seviyelerinin Kontrole göre artış gösterdiği fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Diğer örneklerde Nf κ - β seviyeleri Kontrol ve LPS grubuna göre düşüş gösterdi ve FA+LPS örneği istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (*; $p \leq 0,05$).

LPS grubu IL-6 seviyeleri Kontrol grubuna göre artış gösterse de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ferulik asit IL-6 seviyesi, LPS grubuna göre düşüş gösterse de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

LPS grubunun TNF- α seviyesinin Kontrol grubu ve diğer gruplara göre önemli bir artış gösterdiği görüldü ve LPS ile diğer bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p \leq 0,01$). Ferulik asit, FA+LPS, TNF- α seviyeleri Kontrol grubuna göre düşüş gösterdi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

LPS grubunun IFN- γ seviyelerinde Kontrol grubuna ve diğer gruplara göre artış gösterdiği görüldü. Ferulik asit eklenmesi IFN- γ seviyelerini etkilemedi.

LPS grubunun IL-10 seviyelerinde Kontrol grubuna göre hafif bir artış görülse de istatistiksel olarak anlamlı değildi.

COX-1 sonuçları incelendiğinde; LPS grubunun Siklooksijenaz seviyesinin Kontrol grubu ve diğer gruplara göre anlamlı artış gösterdiği görüldü ve LPS ile ferulik asit arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (*, $p \leq 0,05$). Ferulik asit, FA+LPS, COX-1 seviyeleri Kontrol grubuna göre düşüş gösterdi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir.

TARTIŞMA

LPS güçlü bir inflamasyon indükleyicisidir ve hücrelerin LPS ile indüklenmesi inflamasyonu yaygın şekilde artırabilir. LPS, TNF- α , IL-1 α , IL-1 β ve IL-6'yı içeren pro-inflamatuar sitokinlerin seviyelerini artırır. İnterleukinler ilk olarak, lektinlere karşı T hücre yanıtını arttıran lipopolisakarit (LPS) ile inkübe edilmiş lökositler tarafından üretilen pirojenik moleküller olarak tanımlanmıştır (25,26). Bu çalışmada LPS ile indüklenme ile oluşturulan inflamatuvar yanıtta

FA'nın inflamatuvar sitokinler üzerindeki etkisi araştırılmış ve ferulik asidin bazı inflamatuvar molekülleri baskılayarak anti inflamatuvar etki gösterdiği ortaya konmuştur.

Çalışmada kullanılan FA (4-hidroksi-3-metoksi sinamik asit), kimyasal yapısında fenolik gruba sahip doğal bir bileşiktir. Antioksidan özelliklerine ek olarak, yapılan araştırmalar FA'nın aynı zamanda antikanserojen (27), antiinflamatuvar, anti-mutajenik (28) etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Ferulik asit, hidroksi, süperoksit radikalleri, NO ve peroksinitriti temizleyerek antioksidan aktivitesini göstermektedir (29). Bizim çalışmamızda THP-1 hücrelerine ve LPS ile indüklenen hücrelere FA eklenmesi IL-1 alfa, IL-1beta, TNF alfa, ve siklooksijenaz düzeylerini düşürmüştür. Ferulik asit IFN gama, NFkappa- β , IL-6 düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamış, ancak LPS ile indüklenen hücrelerde FA eklenmesi NFkappa- β düzeyini düşürmüştür. İlginç olarak LPS ile indüklenen hücrelerde FA eklenmesi IL-10 düzeylerinde artışa yol açmıştır.

İnflamatuvar yanıtta makrofajlar, pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimi yoluyla önemli bir rol oynar. TNF- α 'daki artış pro-inflamatuvar sitokin sekresyonunu artırır ve adiponektin gibi anti-inflamatuvar sitokinleri azaltır (30, 31). Çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde, Gerin ve ark. yapmış oldukları çalışmada FA'nın formaldehit kaynaklı hepatotoksisite üzerindeki koruyucu etkilerini incelemek amacıyla doku süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktiviteleri, doku malondialdehit (MDA) seviyeleri ve serum TNF- α , IL-6, IL-1, IL-8, toplam protein, seviyelerini ölçmüşlerdir. Ferulik asit tedavisinin MDA ve sitokin düzeylerini (IL-6, TNF- α , IL-1, IL-8) düşürdüğünü ve özellikle IL-1 β konsantrasyonlarını düşürdüğünü belirtmişlerdir (32). Szulc-Kielbik ve ark. alfa lipoik asitin (ALA), ferulik asit'in serbest radikal temizleme kapasitesi ve anti-inflamatuvar aktivitelerini incelemişlerdir. Hem ALA hem de FA'nın, inflamatuvar makrofajların varlığında reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu sınırladığını ve FA'nın, proinflamatuvar IL-1 β ve IL-6'nın lipopolisakarit ile aktive edilen makrofajlarla salımını azalttığını bildirmişlerdir (33). Zhang ve ark. FA'nın akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), profilaksisinde faydalı olup olmadığını araştırmak amacı ile LPS uygulamasını kullanarak bir ARDS sıçan modeli oluşturmuşlardır. FA tedavisinin, LPS kaynaklı akciğer BALF'de IL-1 β , IL-6, TNF- α 'yı baskıladığını ve IL-10 salgılanmasını

arttırdığı ve böylece bir anti-inflamatuvar etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Ferulik asidin malondialdehit ve myeloperoksidaz seviyelerini baskıladığı ve toplam antioksidan kapasitesini yükselttiği bildirilmiştir (34).

Hem IL-1 alfa hem de IL-1 β , IL-1R üzerinden sinyal verir. Pro IL-1 β 'in kaspaz-1 ile bölünmesi biyoaktif IL-1 β üretmek için gerekliyken, hem pro-IL-1 α hem de olgun IL-1 α benzer kinetiklerle IL-1R'ye bağlanmakta olup, epitelyal ve hematopoetik sistem üzerinde IL-6 ve TNF'nin salgılanmasına neden olabilirler (35,36). IL-1 α ve IL-1 β , farklı kanser türlerinde benzer veya zıt fonksiyonlara sahip olabilir. Hem IL-1 α hem de IL-1 β 'nin ekspresyonu genotoksik stres sırasında artar ve nekroz veya piroptozla salgılanması, tümör dokusunda vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu teşvik eder (37). Yaptığımız çalışmada, LPS ile uyarılan hücrelerde IL-1 α ve IL-1 β seviyesinin yükseldiği, bunun yanı sıra FA ve FA+LPS'nin IL-1 α ve IL-1 β seviyesini düşürdüğü gözlemlendi. IL-1 α ve IL-1 β seviyesindeki düşme, inflamasyonun önlenmesi anlamına geldiği için, bu sonuçlar kronik inflamasyonun patogenezinde rol aldığı pek çok oto-immun ve neoplastik hastalığın önlenmesinde katkısının olabileceğini düşündürmektedir.

Nükleer faktör kappa β (NFk- β) inflamatuvar yanıtın merkezinde yer alan, dimerik transkripsiyon faktörleri ailesinin bir üyesi olan, doğal ve kazanılmış immunitede, hücre sel farklılaşma ve çoğalmada etkili bir sitokindir. NFk- β sistemi sıkıca denetim altında olup, NFk- β 'nın yanlış düzenlenmesi sonucu kanser ve bağışıklık sistemi bozukluklarına neden olabilen durumlar meydana gelebilmektedir (38, 39). Bizim çalışmamızda ise LPS ile uyarılan hücrelerde ve FA verilen hücrelerde NFk- β seviyelerinin hafif arttığı tespit edildi. FA+LPS'nin NFk- β seviyelerini Kontrol ve LPS grubuna göre düşürdüğü gözlemlendi. Bizim sonuçlarımıza benzer olarak, Kim ve ark. FA'nın (50 μ M, 30 dk inkübasyon), NFk- β 'nin inhibisyonu yoluyla LPS (50 ng/ml, 24 saat inkübasyon) ile uyarılan RAW 264.7 makrofajlarında iNOS ekspresyonunu inhibe ettiğini gösterdi (40). Ayrıca, bir FA türevi, FA etil esterinin, LPS ile uyarılan RAW 264.7 makrofajlarında NFk- β 'nin translokasyonunu inhibe ettiği de bildirilmiştir (41).

Çalışmamızda, LPS verilen hücrelerde siklooksijenaz seviyesinin Kontrol grubu ve diğer gruplara göre anlamlı bir artış gösterdiği, FA ise siklooksijenazı LPS grubuna ve kontrole göre düşürdüğü görüldü. Literatürde FA'nın COX-2

ekspresyonuna etkisi ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. Nagasaka ve ark., Sikloartenil ferülatın (1µM, 22 saat inkübasyon, 1ug/ml LPS ile 2 saat inkübasyon), Nfκ-β'nin inhibisyonu ile iNOS ve COX-2 ekspresyonunu inhibe ettiğini bulmuşlardır (42). Hirata ve ark. ferulik asit türevlerinin (10 µM, 30 dk inkübasyon) LPS (100 ng/ml, 3 saat inkübasyon) ile uyarılmış RAW 264.7 makrofajlarında COX-2 ekspresyonu üzerinde inhibe edici etkiye sahip olduğunu, ancak FA'nın böyle bir etkisi olmadığını göstermiştir (43). Bizim çalışmamız da farklı bir hücrede (THP-1) FA COX-1 düzeylerini düşürmüştür, bu düşme Nfκ-β ile birlikte olduğu için bu yol aracılığı ile olduğu düşünülmüştür.

Yapmış olduğumuz çalışmada incelemiş olduğumuz bir diğer sitokin olan TNF-α, hücreler arası bir iletişim molekülüdür. TNF-α'nın merkezi rolü, muhtemelen doğal immün sistemde inflamatuvar reaksiyonların başlatılmasıdır. Bakteriyel patojenler ve diğer birçok zararlı uyarıcılar, Toll benzeri reseptörler ve Nfκ-β yoluyla TNF-α'yı indükler ve çevrimsel etkinliğini artırır. Hasar ve enfeksiyon bölgelerinde TNF-α'nın erken üretimi; kemokinleri, sitokinleri, endotelial adezyon moleküllerini, nötrofilleri, makrofajları ve lenfositleri içeren oldukça karmaşık bir biyolojik yolağı aktive eder (44). Nfκ-β'yi aktive edecek pozitif bir otokrin geribildirim (Feedback) neden olduğu TNF-α ile GM-CSF ve IL-8 gibi sitokinlerle de indüklenir (44, 45). TNF-α'nın doğru yerde ve doğru zamanda üretilmesi, etkili ve kontrollü bir inflamatuvar yanıt için oldukça önemlidir. Bu sitokin, birçok farklı hücre tipi tarafından üretilir ve sitokin Tip I reseptörü vücutta pek çok yerde bulunur. TNF üretiminin kısıtlanması, yararlı fonksiyonlarının kontrol edilir olmasını sağlayan mekanizmalardan biri olabilir. LPS'ye yanıt olarak üretilen TNF-α, esas olarak monosit ve nötrofil hücreleri tarafından üretilir. T-hücre kaynaklı üretilen TNF-α, vücuttaki yüksek bakteri yüküne karşı koruma için önemli iken, mast hücre kaynaklı TNF-α ise alerjik cevabın kritik ve erken bir bileşenidir (46). TNF-α hücrenin konak savunmasında, hücreler arası iletişimde, inflamatuvar süreçte ve organogenezde kritik rol almaktadır. İnflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda yapılan çeşitli hayvan deneylerinde, lokal veya sistemik TNF-α üretiminin kollajen kaynaklı artrit, otoimmün hepatit, idiyopatik pnömoni sendromu ve bleomisin kaynaklı akciğer fibrozu durumlarında arttığı saptanmıştır (47, 48). Yapmış olduğumuz bu çalışmada LPS ile

uyarılan hücrelerde TNF-α seviyesi, kontrol grubu ve diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken, FA TNF-α düzeyini düşürerek anti-inflamatuvar etki gösterdiği görüldü.

İnterferon gama (IFN-γ) aktive CD4+ veya CD8+ T hücreleri ve doğal öldürücü hücreler tarafından üretilen bir sitokin olup, adaptif bağışıklıkta oldukça önemlidir (49). IFN gama'nın biyolojik aktiviteleri arasında yer alan makrofaj aktivasyonu, kilit öneme sahiptir. Buna göre, IFN gama çeşitli pro-inflamatuvar parametrelerin (TNF-α, interferon ile indüklenebilir protein-10, iNOS, kaspaz-1) yeniden düzenlenmesini sağlamaktadır (50–53). Bunun dışında, IFN-γ'nın aynı zamanda proinflamatuvar transkripsiyon faktörü nükleer faktör B'nin (Nfκ-β) de aktivasyonuna katkısı bulunmaktadır (54). İnterferon gama'ya bağlı hiperaktive olmuş lökositlerin apoptozunun indüksiyonu iltihabı sınırlamaktadır. Yaptığımız çalışmada, LPS ile uyarılan hücrelerde IFN-γ seviyeleri kontrol grubuna ve diğer gruplara göre hafif bir artış gösterdi. Ferulik asit ve FA+LPS, IFN γ seviyelerinde düşüşe neden olsa da bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. IFN-gama (Tip II IFN) başlıca T lenfositler ve doğal öldürücü hücreler (Natural killer) tarafından üretildiği için bakteriyel bir polisakkarit olan LPS'ye yanıt olarak değişiklik göstermemesi beklenen bir sonuçtur (55).

İnterlökin-10 (IL-10) 1990 yılında izole edilmiş, makrofajlar ve T hücre alt kümelerini içeren çeşitli hücre tipleri tarafından salgılanmakta olan pleotropik bir sitokindir (56). Anti-inflamatuvar sitokin IL-10, STAT3 aktivasyonu gerektiren bir işlem olan çoklu, inflamatuvar mediatörlerin aktive edilmiş makrofajlardan ve dendritik hücrelerden üretilmesini önler. LPS ile uyarılan hücrelerde IL-10 seviyelerinde, kontrol grubuna göre artış olduğu görüldü. Ferulik asitin IL-10 seviyesinde azalma gösterdiği görülse de bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda LPS'le indüklenen hücrelerde ferulik asit eklenmesi ile IL-10 düzeyleri artmıştır. Anti inflamatuvar etkinliği açısından IL-10'a ait iki yönlü etkinin olması nedeniyle, net bir yorum yapmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada FA'nın IL-1β, IL-1α, TNF-α ve NF-κβ sitokin düzeyi sonuçları literatürde yapılan yukardaki çalışmalar ile uyum içinde olup, çalışmamızda elde etmiş olduğumuz sonuçları destekler niteliktedir. Ferulik

asidin, reaktif oksijen türlerini (ROS) zararsız hale getirerek proinflamatuvar sitokin üretimini azaltarak özellikle bakteriyel ajanlarla uyarılan inflamasyonda anti-inflamatuvar etki gösterebileceği ortaya konmuştur. Çalışmamızın sonuçları, bazı bitkisel ürünlerde yüksek oranda bulunabilen FA'nın anti-inflamatuvar etkisini göstermiş olup doğal ürünlerin anti-inflamatuvar amaçlarla kullanımı için yapılacak olan ileriki çalışmalara ışık tutacaktır.

Teşekkür

Bu çalışma Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kordinatörlüğü tarafından

desteklenmiştir (Proje 16-TIP-049), bu projedeki destekleri için teşekkür ederiz. Yazarlar, teknik yardımlarından dolayı Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Metabolizma Laboratuvarına çok teşekkür eder.

Çıkar çatışması

Çalışmada adı geçen yazarların mali veya başka türlü çıkar çatışması yoktur. Tüm yazarlar sunulan çalışmayla ilgisi olabilecek herhangi bir kuruluşun mali veya başka türlü hiçbir destek alınmadığını, çalışmayı etkilemiş gibi görülebilecek başka ilişki veya faaliyetlerin olmadığını beyan ederler.

Kaynaklar

1. D'Archivio, M., Filesì, C., Di Benedetto, R., Gargiulo, R., Giovannini, C. and Masella, R. (2007). Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita*, 43 (4), 348–361.
2. Rondini L., Peyrat-Maillard M.-N., Marsset-Baglieri A., and Berset C., (2002). Sulfated ferulic acid is the main in vivo metabolite found after short-term ingestion of free ferulic acid in rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50 (10), 3037–3041.
3. Mancuso, C., & Santangelo, R. (2014). Ferulic acid: pharmacological and toxicological aspects. *Food and Chemical Toxicology*, 65, 185-195.
4. Kundu, J. K., & Surh, Y. J. (2008). Inflammation: gearing the journey to cancer. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 659 (1-2), 15-30.
5. Larsen, G. L., & Henson, P. M. (1983). Mediators of inflammation. *Annual review of immunology*, 1 (1), 335-359.
6. Erwig, L. P., & Rees, A. J. (1999). Macrophage activation and programming and its role for macrophage function in glomerular inflammation. *Kidney and Blood Pressure Research*, 22 (1-2), 21-25.
7. Lawrence, T., Willoughby, D. A., & Gilroy, D. W. (2002). Anti-inflammatory lipid mediators and insights into the resolution of inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 2 (10), 787-795.
8. Kobayashi, S. D., Voyich, J. M. Burlak, C., & DeLeo, F. R. (2005). Neutrophils in the innate immune response. *Archivum Immunologiae Et Therapiae Experimentalis-English Edition*, 53 (6), 505.
9. Italiani, P., & Boraschi, D. (2014). From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation. *Frontiers in immunology*, 5, 514.
10. Wang, J. Q., Jeelall, Y. S., Ferguson, L. L., & Horikawa, K. (2014). Toll-like receptors and cancer: MYD88 mutation and inflammation. *Frontiers in immunology*, 5, 367.
11. Lu, Y. C., Yeh, W. C., & Ohashi, P. S. (2008). LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine*, 42 (2), 145-151.
12. Boshtam M., Asgary S., Kouhpayeh, S., Shariati, L., & Khanahmad, H. (2017). Aptamers against pro-and anti-inflammatory cytokines: a review. *Inflammation*, 40 (1), 340-349.
13. González R., Ballester I., López-Posadas, R., Suárez, M. D., Zaruelo, A., Martinez-Augustin, O. et al. (2011). Effects of flavonoids and other polyphenols on inflammation. *Critical reviews in food science and nutrition*, 51 (4), 331-362.
14. Comalada, M., Ballester, I., Bailon, E., Sierra, S., Xaus, J., Gálvez, J. et al. (2006). Inhibition of pro-inflammatory markers in primary bone marrow-derived mouse macrophages by naturally occurring flavonoids: analysis of the structure–activity relationship. *Biochemical pharmacology*, 72 (8), 1010-1021.
15. Blonska, M., Czuba, Z. P., & Krol, W. (2003). Effect of Flavone Derivatives on Interleukin-1 β (IL-1 β) mRNA Expression and IL-1 β Protein Synthesis in Stimulated RAW 264.7 Macrophages. *Scandinavian Journal of Immunology*, 57 (2), 162-166.
16. Sharma, V., Mishra, M., Ghosh, S., Tewari, R., Basu, A., Seth, P., et al. (2007). Modulation of interleukin-1 β mediated inflammatory response in human astrocytes by flavonoids: implications in neuroprotection. *Brain research bulletin*, 73 (1-3), 55-63.

17. Min, Y. D., Choi, C. H., Bark, H., Son, H. Y., Park, H. H., Lee, S., et al. (2007). Quercetin inhibits expression of inflammatory cytokines through attenuation of NF- κ B and p38 MAPK in HMC-1 human mast cell line. *Inflammation Research*, 56 (5), 210-215.
18. Lyu, S. Y., & Park, W. B. (2005). Production of cytokine and NO by RAW 264.7 macrophages and PBMC in vitro incubation with flavonoids. *Archives of pharmacal research*, 28 (5), 573.
19. Drummond, E. M., Harbourne, N., Marete, E., Martyn, D., Jacquier, J. C., O'Riordan, D., et al. (2013). Inhibition of proinflammatory biomarkers in THP1 macrophages by polyphenols derived from chamomile, meadowsweet and willow bark. *Phytotherapy Research*, 27 (4), 588-594.
20. Schindler, R., Mancilla, J., Endres, S., Ghorbani, R., Clark, S. C., & Dinarello, C. A. (1990). Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood*, 75, 40-47
21. Essafi-Benkhadir, K., Refai, A., Riahi, I., Fattouch, S., Karoui, H., & Essafi, M. (2012). Quince (*Cydonia oblonga* Miller) peel polyphenols modulate LPS-induced inflammation in human THP-1-derived macrophages through NF- κ B, p38MAPK and Akt inhibition. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 418 (1), 180-185.
22. Okamoto, I., Iwaki, K., Koya-Miyata, S., Tanimoto, T., Kohno, K., Ikeda, M., & Kurimoto, M. (2002). The flavonoid Kaempferol suppresses the graft-versus-host reaction by inhibiting type 1 cytokine production and CD8+ T cell engraftment. *Clinical immunology*, 103 (2), 132-144.
23. Yahfoufi, N., Alsadi, N., Jambi, M., & Matar, C. (2018). The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols. *Nutrients*, 10 (11), 1618.
24. Beeson, P. B. (1948). Temperature-elevating effect of a substance obtained from polymorphonuclear leucocytes. *The Journal of clinical investigation*, 27 (4), 524
25. Gery, I., Gershon, R. K., & Waksman, B. H. (1972). Potentiation of the T-lymphocyte response to mitogens: I. The responding cell. *The Journal of experimental medicine*, 136 (1), 128-142.
26. Baskaran, N., Manoharan, S., Balakrishnan, S., & Pugalandhi, P. (2010). Chemopreventive potential of ferulic acid in 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene-induced mammary carcinogenesis in Sprague–Dawley rats. *European journal of pharmacology*, 637 (1-3), 22-29.
27. Murakami, A., Nakamura, Y., Koshimizu, K., Takahashi, D., Matsumoto, K., Hagihara, K., et al. (2002). FA15, a hydrophobic derivative of ferulic acid, suppresses inflammatory responses and skin tumor promotion: comparison with ferulic acid. *Cancer Letters*, 180 (2), 121-129.
28. Graf, E. (1992). Antioxidant potential of ferulic acid. *Free radical biology and medicine*, 13 (4), 435-448.
29. Wang, B., & Trayhurn, P. (2006). Acute and prolonged effects of TNF- α on the expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture. *Pflügers Archiv*, 452 (4), 418-427.
30. Hotamisligil, G. S., Peraldi, P., Budavari, A., Ellis, R., White, M. F., & Spiegelman, B. M. (1996). IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α -and obesity-induced insulin resistance. *Science*, 271 (5249), 665-670.
31. Gerin, F., Erman, H., Erboğa, M., Sener, U., Yilmaz, A., Seyhan, H., et al. (2016). The effects of ferulic acid against oxidative stress and inflammation in formaldehyde-induced hepatotoxicity. *Inflammation*, 39(4), 1377-1386.
32. Szulc-Kielbik, I., Kielbik, M., & Klink, M. (2017). Ferulic acid but not alpha-lipoic acid effectively protects THP-1-derived macrophages from oxidant and pro-inflammatory response to LPS. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 39 (6), 330-337.
33. Zhang, S., Wang, P., Zhao, P., Wang, D., Zhang, Y., Wang, J., et al. (2018). Pretreatment of ferulic acid attenuates inflammation and oxidative stress in a rat model of lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 31, 0394632017750518.
34. Mosley, B., Urdal, D. L., Prickett, K. S., Larsen, A., Cosman, D., Conlon, P. J., et al. (1987). The interleukin-1 receptor binds the human interleukin-1 alpha precursor but not the interleukin-1 beta precursor. *Journal of biological chemistry*, 262 (7), 2941-2944.
35. Kim, B., Lee, Y., Kim, E., Kwak, A., Ryoo, S., Bae, S., et al. (2013). The interleukin-1 α precursor is biologically active and is likely a key alarmin in the IL-1 family of cytokines. *Frontiers in immunology*, 4, 391.
36. Beer, H. D., Contassot, E., & French, L. E. (2014). The inflammasomes in autoinflammatory diseases with skin involvement. *Journal of Investigative Dermatology*, 134 (7), 1805-1810.

37. Gerondakis, S., Grumont, R., Gugasyan, R., Wong, L., Isomura, I., Ho, W., et al. (2006). Unravelling the complexities of the NF- κ B signalling pathway using mouse knockout and transgenic models. *Oncogene*, 25(51), 6781-6799.
38. Hoffmann, A., & Baltimore, D. (2006). Circuitry of nuclear factor κ B signaling. *Immunological reviews*, 210 (1), 171-186.
39. Kim, E. O., Min, K. J., Kwon, T. K., Um, B. H., Moreau, R. A., & Choi, S. W. (2012). Anti-inflammatory activity of hydroxycinnamic acid derivatives isolated from corn bran in lipopolysaccharide-stimulated Raw 264.7 macrophages. *Food and Chemical Toxicology*, 50 (5), 1309-1316.
40. Islam, M. S., Yoshida, H., Matsuki, N., Ono, K., Nagasaka, R., Ushio, H., et al. (2009). Antioxidant, free radical-scavenging, and NF- κ B-inhibitory activities of phytosteryl ferulates: structure-activity studies. *Journal of pharmacological sciences*, 111 (4), 328-337.
41. Nagasaka, R., Chotimarkorn, C., Shafiqul, I. M., Hori, M., Ozaki, H., & Ushio, H. (2007). Anti-inflammatory effects of hydroxycinnamic acid derivatives. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 358 (2), 615-619.
42. Hirata, A., Murakami, Y., Atsumi, T., Shoji, M., Ogiwara, T., Shibuya, K., et al. (2005). Ferulic acid dimer inhibits lipopolysaccharide-stimulated cyclooxygenase-2 expression in macrophages. *In vivo*, 19 (5), 849-853.
43. Locksley, R. M., Killeen, N., & Lenardo, M. J. (2001). The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*, 104(4), 487-501.
44. Akira, S., & Takeda, K. (2004). Toll-like receptor signalling. *Nature reviews immunology*, 4 (7), 499-511.
45. Grivennikov, S. I., Tumanov, A. V., Liepinsh, D. J., Kruglov, A. A., Marakusha, B. I., Shakhov, A. N., et al. (2005). Distinct and nonredundant in vivo functions of TNF produced by t cells and macrophages/neutrophils: protective and deleterious effects. *Immunity*, 22 (1), 93-104.
46. Feldmann, M. (2002). Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Immunology*, 2 (5), 364-371.
47. Hildebrandt, G. C., Duffner, U. A., Olkiewicz, K. M., Corrion, L. A., Willmarth, N. E., Williams, D. L., et al. (2004). A critical role for CCR2/MCP-1 interactions in the development of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*, 103 (6), 2417-2426.
48. Billiau, A. (1996). Interferon- γ : biology and role in pathogenesis. In *Advances in immunology*, 62, 61-130.
49. Hayes, M. P., Freeman, S. L., & Donnelly, R. P. (1995). IFN- γ priming of monocytes enhances LPS-induced TNF production by augmenting both transcription and mRNA stability. *Cytokine*, 7 (5), 427-435.
50. Luster, A. D., & Ravetch, J. V. (1987). Biochemical characterization of a gamma interferon-inducible cytokine (IP-10). *The Journal of experimental medicine*, 166 (4), 1084-1097.
51. Xie, Q. W., Whisnant, R., & Nathan, C. (1993). Promoter of the mouse gene encoding calcium-independent nitric oxide synthase confers inducibility by interferon gamma and bacterial lipopolysaccharide. *The Journal of experimental medicine*, 177(6), 1779-1784.
52. Tamura, T., Ueda, S., Yoshida, M., Matsuzaki, M., Mohri, H., & Okubo, T. (1996). Interferon- γ Induces Gene Expression and Enhances Cellular Susceptibility to Apoptosis in the U937 Leukemia Cell Line. *Biochemical and biophysical research communications*, 229(1), 21-26.
53. Cheshire, J. L., & Baldwin, A. S. (1997). Synergistic activation of NF- κ B by tumor necrosis factor alpha and gamma interferon via enhanced I κ B alpha degradation and de novo I κ Bbeta degradation. *Molecular and cellular biology*, 17 (11), 6746-6754.
54. Schroder, K., Hertzog, P. J., Ravasi, T., & Hume, D. A. (2004). Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions. *Journal of leukocyte biology*, 75 (2), 163-189.
55. Moore, K. W., Vieira, P., Fiorentino, D. F., Trounstein, M. L., Khan, T. A., & Mosmann, T. R. (1990). Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to the Epstein-Barr virus gene BCRF1. *Science*, 248 (4960), 1230-1234.
56. Umetsu, S. E., & Winandy, S. (2009). Ikaros is a regulator of Il10 expression in CD4+ T cells. *The Journal of Immunology*, 183 (9), 5518-5525.

Diagnostik histeroskopi ve endometrial biyopsi ile embriyo transferi arası geçen süre gebelik sonuçları üzerine etkili midir?

Does the time interval between diagnostic hysteroscopy with endometrial biopsy and embryo transfer affect pregnancy outcome?

Gülnaz Şahin Ferruh Acet Ege Nazan Tavmergen Göker Erol Tavmergen

Ege Üniversitesi Aile Planlaması ve İnfertilite Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: In vitro fertilizasyon öncesi diagnostik histeroskopi ve endometrial hasar oluşturmanın etkinliği birçok çalışmada araştırılmıştır ve sonuçlar tartışmalıdır. Prosedürler arası optimal zaman aralığı ve optimal endometrial hasar oluşturma tekniği de net olarak tanımlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı histeroskopi/endometrial biyopsi ile embriyo transferi arası zaman aralığının reproduktif sonuçlar üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: 2016-2018 yılları arasında, in vitro fertilizasyon siklusu öncesinde diagnostik histeroskopiyle birlikte endometrial biyopsi yapılan olgular retrospektif olarak analiz edildi. Hastalar prosedürler arası süreye göre beş gruba ayrıldı. Grupların reproduktif sonuçları olarak klinik gebelik, gebelik kaybı ve canlı doğum oranları analiz edildi.

Bulgular: Toplamda 252 hasta analize alındı, %49,2'si tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan olguları içeriyordu. Embriyo transfer siklusu olguların %29'unda histeroskopi/endometrial biyopsi prosedüründen 1 ay sonra, %32'sinde 2 ay sonra, %17,5'unda 3-4 ay sonra, %12'sinde 5-6 ay sonra ve %9,5'unda 6 aydan daha geç sürede uygulandı. Grupların temel karakteristikleri farklılık göstermiyordu. Grupların klinik gebelik (%34,2, %35,8, %31,8, %40 ve %37,5), gebelik kaybı (%8,2, %8,6, %9,1, %13,3 ve %8,3) ve canlı doğum oranları (%26, %27,2, %22,7, %26,7 ve %29,2) benzer olarak saptandı.

Sonuç: Diagnostik histeroskopi/endometrial biyopsi ile embriyo transfer uygulaması arası geçen süre açısından reproduktif sonuçlarda bir farklılık bulunmamaktadır. IVF-embriyo transferini ertesi menstrüel siklusta veya daha geç yapmak sonuçları etkilemeyebilir.

Anahtar Sözcükler: Histeroskopi, IVF, embriyo transfer, klinik gebelik, canlı doğum.

ABSTRACT

Aim: The effectiveness of diagnostic hysteroscopy and endometrial injury prior to the in vitro fertilization cycle has been examined in several studies with conflicting results. The optimal time interval for the procedures and the technique for endometrial injury have not described yet. The aim of this study is to investigate the effect of the time interval between hysteroscopy/endometrial biopsy procedure and embryo transfer on reproductive outcomes.

Materials and Methods: Patients who underwent diagnostic H/S and endometrial biopsy procedure prior to the in vitro fertilization cycle, between 2016-2018 years, were retrospectively analyzed. Patients were divided into 5 groups according to the time interval between the procedures. Reproductive outcomes as clinical pregnancy rates, pregnancy loss rates, and live birth rates of the groups were analyzed.

Sorumlu yazar: Gülnaz Şahin
Ege Üniversitesi Aile Planlaması ve İnfertilite Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye
E-posta: gsahini@msn.com
Başvuru tarihi: 07.08.2020 Kabul tarihi: 01.12.2020

Results: A total of 252 patients were included to the analysis and 49.2% consisted of patients with repeated implantation failure. Totally 29% of the embryo transfer cycle was performed after one 1 month, 32% after 2 months, 17.5% after 3-4 months, 12% after 5-6 months and 9.5% after more than 6 months of the hysteroscopy/endometrial biopsy procedure. The baseline characteristics were not different between the groups. The clinical pregnancy (34.2%, 35.8%, 31.8%, 40% and 37.5%, respectively), pregnancy loss rate (%8.2, %8.6, %9.1, %13.3 ve %8.3)_and live birth rates (26%, 27.2%, 22.7%, 26.7% and 29.2%, respectively) were similar of the groups.

Conclusion: There is no significant difference in reproductive outcomes according to the time interval between diagnostic hysteroscopy/endometrial biopsy and embryo transfer procedures. Performing IVF-embryo transfer in the next menstrual cycle or later may not affect the outcomes.

Keywords: Hysteroscopy, IVF, embryo transfer, clinical pregnancy, live birth.

GİRİŞ

Yardımcı üreme tekniklerinde (YÜT) embriyonun implantasyonu gebelik sonuçları açısından kritik bir basamaktır. Günümüzde preimplantasyon genetik tanı gibi ileri tekniklerle gebelik açısından yüksek şanslı, kromozomal olarak normal embriyonun seçilebilmesine rağmen halen implantasyon aşaması hız sınırlayıcı bir rol oynamaktadır. Embriyonun endometriuma sağlıklı biçimde implantasyonunda rol oynayan mekanizmalar halen bütünüyle tanımlanamamıştır.

Yardımcı üreme teknikleri öncesinde, özellikle uterus kavitesine ilişkin şüpheli patoloji varlığında tanısal ve terapötik açıdan histeroskopi uygulanması altın standarttır (1). Uterus kavitesinin direkt gözlenmesiyle birlikte implantasyon üzerine olumsuz etkisi olabilecek submukoz myom, polip, adezyon gibi patolojilerin aynı zamanda tedavisi mümkün olabilmektedir. Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan olgular için de uterus kavitesinin yeni bir transfer siklusu öncesinde histeroskopi ile tekrar değerlendirilmesi klinik pratikte yaygın olan bir yaklaşımdır.

İlk in vitro fertilizasyon (IVF) siklusu öncesinde veya tekrarlayan başarısız implantasyonu olan grupta rutin histeroskopi ve/veya endometrial hasar oluşturma yöntemlerinin reproduktif sonuçlar üzerine etkinliği üzerine çalışmaların topluca değerlendirildiği güncel meta-analizler yayınlanmıştır (2-9). Endometrial hasarın, doku iyileşmesinde rol oynayan immün hücrelerin alana toplanması ve ilişkili sitokinler, büyüme faktörleri, makrofajlar ve dendritik hücreler yoluyla implantasyonda etkili olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (10, 11). Günümüzde endometrial hasar oluşturma'nın reproduktif sonuçlar üzerine katkısıyla ilgili görüşler halen tartışmalıdır. Ek olarak endometrial hasar için

uygulanan teknik ve derecesi ile ilgili standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Prosedürler ile embriyo transferi arası optimal süre konusunda da yeterli veri yoktur.

Bu çalışmada amacımız embriyo transferi (ET) öncesi uterus kavitesi ve endometrium değerlendirilmesi amacıyla tanısal histeroskopi (H/S) yanı sıra probe küretaj (P/C) yoluyla endometrial biyopsi yapılan olgularda uygulamalar arası geçen sürenin gebelik sonuçlarına etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 2016-2018 yılları arasında Ege Üniversitesi Aile Planlaması ve İnfertilite Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde embriyo transferi öncesinde tanısal histeroskopiyle birlikte probe küretaj uygulanarak endometrial örnekleme yapılan infertil olguların dosya verileri retrospektif olarak tarandı. Çalışma için Ege Üniversitesi Etik Kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya 19-42 yaş aralığında, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı veya diğer tanısal testlerde endometrial patoloji şüphesi nedeniyle H/S ve P/C yapılan olgular dahil edildi. Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan grup, öyküde en az iki siklus embriyo transferine rağmen gebelik elde edilemeyen olgular olarak tanımlandı. Operatif histeroskopi gerektiren olgular ile belirgin uterus anomalili olgular çalışma dışı bırakıldılar. Çalışmaya dahil edilen olguların H/S endikasyonları, yaş, infertilite süresi, infertilite etiolojisi, varsa önceki IVF uygulamalarında transfer edilen embriyo sayıları, H/S'den sonra embriyo transferine kadar geçen süre (ay) ve embriyo transferi sonrası reproduktif sonuçları kaydedildi.

Analizler için prosedürler arası süre sırasıyla 1, 2, 3-4, 5-6 ve >6 ay olarak gruplandırıldı. İstatistiksel değerlendirme SPSS 16.0 programı

ile yapıldı. İstatistiksel analizde grupların karşılaştırılmasında kategorik değişkenler için ki-kare testi ile ve sayısal değişkenler için Anova test ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplamda 252 infertil olguya embriyo transferi öncesi tanınal H/S ve P/C uygulandı. H/S endikasyonları sırasıyla; tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (%49,2), histerosalpingografi (HSG) veya salin infüzyon sonografide (SiS) endometrial patoloji şüphesi (%37,3) ve diğer nedenler (%13,5) idi. Olguların IVF endikasyonları ise sırasıyla; %40,1 erkek faktörü, %32,9 idiopatik infertilite, %19 ovulatuvar problem, %7,1 tubal faktör, %0,8 diğer nedenler olarak sıralandı. Çalışmamızda ele alınan grupların ortalama yaş, infertilite süreleri ve IVF endikasyonları dağılımları açısından benzerdi (Tablo-1).

Gruplar içinde tekrarlayan implantasyon başarısızlığı en sık H/S endikasyonu idi ve gruplar H/S endikasyon dağılımları açısından benzerlik gösteriyordu. Yanı sıra gruplar önceki embriyo transfer siklus sayıları ve H/S öncesi ve sonrası transfer edilen embriyo sayıları açısından da benzer idiler (Tablo-2).

H/S ve endometrial biyopsi sonuçları

Toplamda olguların %66,7'sinde H/S ile gözlem ve endometrial örneklerin histopatolojik inceleme sonucu normal olarak saptandı. Olguların %26,2'sinde (n=66) endometrial mikro/makro polipler, %4'ünde (n=10) dismorfik uterus (arkuat/T şekilli), %3,2'sinde diğer patolojiler (kr.endometrit n=4, myom n=2, plasental bölge nodülü n=1 ve internal os sineşi n=1) saptandı. H/S bulgularının gruplara göre dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu (Şekil-1).

Tablo-1. Olguların gruplara göre demografik özellikleri.

	1 ay (n=73)	2 ay (n=81)	3-4 ay (n=44)	5-6 ay (n=30)	>6 ay (n=24)	P
Yaş (ort.±SD)	33,2±4,6	32,5±4,6	33±4,8	33,9±4,3	32,1±4,0	0,59
İnfertilite süresi ort. (min.-maks.)	6 (1-15)	5 (1-20)	5 (1-19)	5 (1-18)	5 (2-20)	0,99
<u>İnfertilite nedeni (%)</u>						
Erkek	38,4	39,5	43,2	30	54,2	0,35
İdiopatik	30,1	28,4	38,6	40	37,5	
Ovulatuvar	19,2	24,7	11,4	23,3	8,3	
Tubal	12,3	4,9	6,8	6,7	0	

Ort.= ortalama

Tablo-2. Grupların H/S endikasyonları ve IVF-ET siklus verileri.

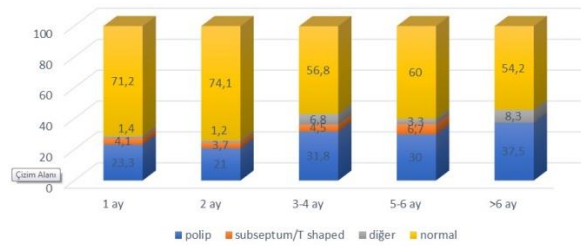
	1 ay	2 ay	3-4 ay	5-6 ay	>6 ay	P
H/S endikasyonları %						0,21
Tekrarlayan implant. başarısızlığı	46,6	54,3	56,8	40	37,5	
HSG veya SiS'de patoloji şüphesi	41,1	33,3	22,7	53,3	45,8	
Diğer	12,3	12,3	20,5	6,7	16,7	
H/S öncesi embriyo transfer siklus sayısı (n)	1,1±1,1	1,4±1,1	1,4±1	1±1	1,3±1,4	0,6
H/S öncesi transfer edilen embriyo sayısı (n)	1,6±1,9	1,9±1,7	1,9±1,8	1,5±1,7	1,8±2,5	0,56
H/S sonrası transfer edilen embriyo sayısı (n)	1,5±0,5	1,6±0,4	1,6±0,4	1,5±0,5	1,5±0,5	0,47

Tablo-3. Grupların gebelik oranları.

	hCG pozitifliği %, n	Klinik gebelik %, n	Gebelik kaybı %, n	Canlı doğum %, n
1 ay (n=73)	37 (27)	34,2 (25)	8,2 (6)	26 (19)
2 ay (n=81)	40,7 (33)	35,8 (29)	8,6 (7)	27,2 (22)
3-4 ay (n=44)	31,8 (14)	31,8 (14)	9,1 (4)	22,7 (10)
5-6 ay (n=30)	40 (12)	40 (12)	13,3 (4)	26,7 (8)
>6 ay (n=24)	37,5 (9)	37,5 (9)	8,3 (2)	29,2 (7)
P	0,90	0,96	0,94	0,98

Tablo-4. Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olgularında grupların gebelik oranları.

	hCG pozitifliği %, n	Klinik gebelik %, n	Gebelik kaybı %, n	Canlı doğum %, n
1 ay (n=34)	44,1 (15)	44,1 (15)	14,7 (5)	29,4 (10)
2 ay (n=44)	43,2 (19)	36,4 (16)	2,3 (1)	34,1 (15)
3-4 ay (n=25)	32 (8)	32 (8)	12 (3)	20 (5)
5-6 ay (n=12)	41,7 (5)	41,7 (5)	0 (0)	41,7 (5)
>6 ay (n=9)	33,3 (3)	33,3 (3)	0 (0)	33,3 (3)
P	0,86	0,89	0,14	0,67

**Şekil-1.** Grupların H/S sonuçları.

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı nedeniyle H/S ve P/C ile endometrial biyopsi yapılan 124 olgu ayrıca ele alındığında bu olguların %75,8'inde (94 olgu) H/S sonucunda bir patoloji saptanmazken, %20,9'unda (26 olgu) endometrial polip, %1,6'sında (2 olgu) subseptum, %1,6'sında diğer patolojiler (1 olguda submukoz myom, 1 olguda plasental bölge nodülü) gözlemlendi.

Grupların gebelik sonuçları

Çalışmamızda histeroskopi sonrası toplam altı olguda spontan gebelik gelişti. Toplamda tüm olgular ele alındığında H/S ve endometrial küretaj sonrası %37,7 hCG pozitifliği (95/252), %35,3 klinik gebelik (89/252), %9,1 (23/252) klinik gebelik kaybı (21 olgu 1-2. tm gebelik kaybı, 2 olgu 3. tm gebelik kaybı) ve %26,2 canlı doğum (66/252) oranları saptandı. Gruplar arası

karşılaştırmada hCG pozitifliği, klinik gebelik, klinik gebelik kaybı ve canlı doğum oranları arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo-3).

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan 124 olgu ayrıca ele alındığında, H/S ve endometrial biyopsiden embriyo transferine geçen süre açısından grupların gebelik oranları arasında yine anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi (Tablo-4).

TARTIŞMA

IVF öncesinde endometrial hasar oluşturmanın gebelik oranlarına etkisiyle ilgili çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. 2015'te yayınlanan Cochrane meta-analizinde konuyla ilgili 14 randomize kontrollü çalışma sonuçları ele alınmış ve IVF siklusundan önceki siklusta endometrial hasar oluşturmanın orta düzeyde kanıtla klinik gebelik ve canlı doğum oranlarında artışla ilişkili bulunduğu, oosit toplama günü yapılan uygulamanın ise klinik gebelik ve canlı doğum oranlarında azalmayla ilişkili görüldüğü bildirilmiştir (6). Yakın zamanda yayınlanan ve konuyla ilgili 14 randomize kontrollü çalışma içeren (2537 olgu) bir başka meta-analizde klinik gebelik ve canlı doğum üzerine olası etkinin değerlendirilmesi amacıyla; i) ilk IVF öncesi, ii) bir tamamlanan siklus ve ardından dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi sonrası uygulama ve iii) en az iki tam siklus sonrası uygulanan olgular ayrı gruplar halinde ele alınmıştır. Ele alınan

çalışmaların çoğunda endometrial hasar oluşturma pipelle ile yapılmıştır. Dahil edilen çalışmalarda belirgin klinik heterojenite nedeniyle sadece bir tamamlanan siklus ve dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi sonrası olgulardaki sonuçların meta-analize alınabildiği bildirilmiştir. Bu grubun analiz sonucunda endometrial hasar oluşturma ve kontrol grubu arasında klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından farklılık bulunmadığı bildirildi. Diğer iki grubu içeren randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarının olumlu, olumsuz ya da etkisi olmadığı yönünde olduğu, bu gruplar için yapılan alt grup analizlerinde de canlı doğum oranlarının farklı olmadığı ancak klinik gebelik oranlarında endometrial hasar oluşturma grubunda anlamlı artış gösterdiği bildirildi (7). Yine 2019 yılında yayınlanan diğer bir meta-analizde de en az bir başarısız IVF siklusu sonrası endometrial hasar oluşturma etkinliği açısından konuyla ilgili 10 randomize kontrollü çalışma ele alındı (8). Sonuçta toplam olgular içinde uygulama grubunda daha yüksek klinik gebelik ve canlı doğum oranları bulunduğu ancak iki veya daha fazla IVF başarısızlığı, ileri yaş grubu gibi alt gruplarda anlamlı bir artış izlenmediği bildirildi. Endometrial hasar oluşturma etkinliği ve varsa hangi grupta olduğuyla ilgili ileri çalışmalar gerektiği bildirilmiştir. Araştırmacıların 2020 yılında yayınlanan güncellenmiş meta-analizlerinde toplamda 3016 olguyu içeren 17 çalışma ele alınmıştır. Benzer olarak uygulamanın klinik gebelik ve canlı doğum oranları üzerine olumlu etki gösterdiği, iki başarısız IVF siklusu olan olguları içeren alt grup analizinde ise gruplar arasında canlı doğum oranları açısından farklılık gözlenmediği bildirilmiştir. Yine genç yaş olgu grubunda uygulamanın etkinliğinin daha belirgin olduğu vurgulanmıştır (9). Uygulamanın etkinliğinin belirgin olabileceği optimal popülasyon ve uygulama şeklinin halen tam bilinmediği ve tartışmalı olduğu bildirilmiştir (9). Yakın zamanda yayınlanan retrospektif bir çalışmada en az iki IVF siklusu sonrası (ortalama 4,5 siklus) açıklanamayan tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan olgularda IVF öncesi geç proliferatif ve orta luteal fazda pipelle endometrial hasar oluşturma uygulaması yapılmayan kontrollere göre klinik gebelik ve canlı doğum oranlarında anlamlı oranda artışla ilişkili bulunduğu ve uygulamanın gebelik oluşması üzerine bağımsız bir faktör olabileceği öne sürülmüştür. Araştırmacılar bulgularının geniş bir

prospektif randomize çalışma ile doğrulanması gerektiğini de vurgulamışlardır (12).

Uterus kavitesinin doğrudan gözlenmesi ve olası patolojilerin aynı anda tedavi şansı nedeniyle H/S uterus kavitesinin değerlendirilmesinde altın standart kabul edilen yöntemdir (1). IVF olgularında şüpheli bir bulgu olmasa da H/S'de intrauterin bir patoloji ile karşılaşma olasılığına dikkat çekilmiştir (13-17). Bizim çalışmamızda da ele aldığımız ve tekrarlayan implantasyon başarısızlığı nedeniyle H/S uyguladığımız olguların yaklaşık %25'inde çoğunluğu endometrial polip olmak üzere daha önce fark edilmemiş bir uterin patoloji saptadık.

IVF öncesi rutin H/S uygulanmasının reproduktif sonuçları olumlu yönde etkileyebileceği sonucuna varan meta-analiz sonuçlarının (3, 4) yanı sıra rutin H/S uygulamasının herhangi bir etkisinin bulunmadığı yönündeki yakın zamanlı çok merkezli, randomize kontrollü iki çalışmanın sonuçları oldukça dikkat çekmiştir (18-19). Konuyla ilgili 2019'da yayınlanan Cochrane meta-analizinde bu iki çalışmanın da dahil edildiği ve IVF öncesi H/S etkinliğini araştıran 10 çalışma ele alınmış ve sonuçta uygulamanın klinik gebelik (RR 1.32, 95% CI 1.20-1.45, 10 randomize kontrollü çalışma) ve canlı doğum oranlarında artışla ilişkili olabileceği (RR 1.26, 95% CI 1.11-1.43; 6 randomize kontrollü çalışma) ancak eldeki kanıtın düşük kalitede olduğu ve yanlılık riski düşük olan iki çalışmanın analizinde canlı doğum açısından bir faydanın gösterilmediği de bildirilmiştir. İki veya daha fazla IVF başarısızlığı olan alt grup analizinde histeroskopi klinik gebelik (4 randomize kontrollü çalışma) ve canlı doğumda (3 randomize kontrollü çalışma) artışla ilişkili bulunmuştur (5). Cao ve ark.'larının 2018'de yayınladıkları, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olgularını içeren altı çalışmanın meta-analizinde de IVF öncesi H/S uygulanması klinik gebelik ve canlı doğum oranlarında anlamlı artışla ilişkili bulunduğu bildirildi (4).

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan olgularda H/S'ye ek olarak endometrial hasar oluşturma gebelik oranlarına katkısıyla ilgili çalışmalar da yayınlanmıştır. Yakın zamanda yayınlanan randomize kontrollü bir çalışmada, 40 yaş altı tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan ve bir önceki siklusta ofis H/S sırasında standardize edilmiş şekilde endometrial hasar oluşturulan 124 olgu ile herhangi bir girişim yapılmayan 115 kontrol olgunun gebelik sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışma grubunda

implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarının kontrollere göre anlamlı oranda yüksek bulunduğu bildirilmiştir (20). Non-randomize prospektif bir başka çalışmada da tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan olgularda bir önceki siklusta H/S sırasında standardize edilmiş yolla endometrial hasar oluşturulan grupta (51 olgu) kontrollere göre (52 olgu) canlı doğum oranlarının daha yüksek bulunduğu rapor edilmiştir (21). Retrospektif bir diğer çalışmada da bir önceki siklusta ofis H/S sırasında endometrial hasar oluşturma (monopolar iğne ile) (171 olgu) yapılan grupta, sadece H/S uygulanan grubun (174 olgu) IVF sonuçları karşılaştırılmış ve çalışma grubunda implantasyon, klinik gebelik ve devam eden gebelik oranlarının daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (22). Berntsen ve ark.'larının randomize kontrollü bir çalışmalarında ise en az bir başarısız IVF/ICSI siklusu olan olgular ele alınmıştır. IVF siklusundan önceki siklusta H/S yanı sıra endometrial biyopsi uygulanan olgularda (n=92), uygulama yapılmayan kontrol grubuna (n=92) göre reproduktif sonuçlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı ancak sınırlı olgu sayısı nedeniyle yöntemin etkinliği açısından net bir yorum yapılamadığı ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu da bildirilmiştir (23).

Tartışmada yer alan çalışmaların çoğunluğunda uygulamalar IVF siklusundan bir önceki veya yakın dönemdeki sikluslarda (1-3 ay) yapılmıştır. IVF öncesi H/S ile ilgili optimal bir süre tanımlanmamıştır. Konuyla ilgili retrospektif bir

çalışmada IVF öncesi H/S ile polipektomi yapılan 487 hastada prosedür ile takip eden IVF siklusu arası geçen süre açısından reproduktif sonuçlar karşılaştırılmıştır. Takip eden siklus sonrası IVF, iki veya üç siklus sonrası IVF ve üç siklustan daha geç IVF uygulamanın implantasyon, klinik gebelik, düşük ve canlı doğum oranlarında bir farklılık yaratmadığı sonucu bildirilmiştir (24).

SONUÇ

Çalışmamızda IVF öncesi H/S ve probe küretajla endometrial biyopsi yaptığımız olgularda uygulama ile embriyo transferi arası geçen sürenin gebelik oranlarına etkisini araştırdık. Çalışmamızda endometrial hasar oluşturma önceki çalışmalardan farklı olarak probe küretajla gerçekleştirildi. Çalışmamızda prosedürler arası geçen süre açısından 1 ay ile >6 ay periyodu arası beş ayrı grupta gebelik sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmamızın retrospektif olması bir kısıtlılık oluşturmakla birlikte, ele alınan geniş olgu grubunun değerlendirilmesi, prosedürler arası sürenin gebelik, klinik gebelik, gebelik kaybı ve canlı doğum oranları üzerine anlamlı bir farklılık yaratmadığını gözlemleyebilmemizi sağlamıştır. Sonuç olarak embriyo transferinin ardışık siklusta yapılması ile daha ilerideki sikluslarda yapılması anlamlı farklılığa yol açmayabilir. H/S ve endometrial biyopsinin olumlu bir katkısı varsayılırsa bu katkı uzun zamana yayılım gösteriyor olabilir.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Pundir J, El Toukhy T. Uterine cavity assessment prior to IVF. *Womens Health (Lond)*. 2010 Nov; 6 (6): 841-7
2. Di Spiezio Sardo A, Di Carlo C, Minozzi S, et al. Efficacy of hysteroscopy in improving reproductive outcomes of infertile couples: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2016 Jun; 22 (4): 479-96.
3. Pundir J, Pundir V, Omanwa K, Khalaf Y, El-Toukhy T. Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2014 Feb; 28 (2): 151-61.
4. Cao H, You D, Yuan M, Xi M. Hysteroscopy after repeated implantation failure of assisted reproductive technology: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 Mar; 44 (3): 365-73.
5. Kamath MS, Bosteels J, D'Hooghe TM, et al. Screening hysteroscopy in subfertile women and women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr 16; 4: CD012856.
6. Nastri CO, Lensen SF, Gibreel A, et al. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 22; (3): CD009517.
7. Van Hoogenhuijze NE, Kasius JC, Broekmans FJM, Bosteels J, Torrance HL. Endometrial scratching prior to IVF; does it help and for whom? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open*. 2019 Jan 29; 2019 (1): hoy025.
8. Sar-Shalom Nahshon C, Sagi-Dain L, Wiener-Megnazi Z, Dirnfeld M. The impact of intentional endometrial injury on reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019 Jan 1; 25 (1): 95-113.

9. Nahshon C, Sagi-Dain L, Dirnfeld M. The impact of endometrial injury on reproductive outcomes: results of an updated meta-analysis. *Reprod Med Biol.* 2020 Sep 17; 19 (4): 334-49.
10. Siristatidis C, Vrachnis N, Vogiatzi P, et al. Potential pathophysiological mechanisms of the beneficial role of endometrial injury in in vitro fertilization outcome. *Reprod Sci.* 2014 Aug; 21 (8):955-65.
11. Gnainsky Y, Granot I, Aldo PB, et al. Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation. *Fertil Steril.* 2010 Nov; 94 (6): 2030-6.
12. Bar G, Harlev A, Alfayumi-Zeadna S, Zeadna A, Bord I, Har-Vardi I, Lunenfeld E, Levitas E. Recurrent implantation failure: which patients benefit from endometrial scratching prior to IVF? *Arch Gynecol Obstet.* 2020 Mar;301(3):817-22.
13. Pabuçcu EG, Yalçın İ, Bodur T, Çağlar GS, Pabuçcu R. Impact of Office hysteroscopy in repeated implantation failure: Experience of a single center. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2016 Dec 1; 17 (4): 197-200.
14. Hosseini MA, Ebrahimi N, Mahdavi A, et al. Hysteroscopy in patients with repeated implantation failure improves the outcome of assisted reproductive technology in fresh and frozen cycles. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 May; 40 (5): 1324-30.
15. Kilic Y, Bastu E, Ergun B. Validity and efficacy of Office hysteroscopy before in vitro fertilization treatment. *Arch Gynecol Obstet.* 2013 Mar; 287 (3): 577-81.
16. Gao M, Sun Y, Xie H, Fang S, Zhao X. Hysteroscopy prior to repeat embryo transfer may improve pregnancy outcomes for asymptomatic women with repeated implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41: 1569-76.
17. Bozdogan G, Aksan G, Esinler I, Yarali H. What is the role of Office hysteroscopy in women with failed IVF cycles? *Reprod Biomed Online.* 2008 Sep;17 (3): 410-5.
18. Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJC, et al. Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Jun 25; 387 (10038): 2622-29.
19. El-Toukhy T, Campo R, Khalaf Y, et al. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Jun 25; 387 (10038): 2614-21.
20. Gürkan T, Kalem Z, Kalem MN, Ruso H, Benkhalifa M, Makrigiannakis A. Systematic and standardized hysteroscopic endometrial injury for treatment of recurrent implantation failure. *Reprod Biomed Online.* 2019 Sep; 39 (3): 477-83.
21. Siristatidis C, Kreatsa M, Koutlaki N, Galazios G, Pergialiotis V, Papantoniou N. Endometrial injury for RIF patients undergoing IVF/ICSI: a prospective nonrandomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2017 Apr; 33 (4): 297-300.
22. Seval MM, Şükür YE, Özmen B, et al. Does adding endometrial scratching to diagnostic hysteroscopy improve pregnancy rates in women with recurrent in-vitro fertilization failure? *Gynecol Endocrinol.* 2016 Dec; 32 (12): 957-60.
23. Berntsen S, Hare KJ, Løssl K, Bogstad J, Palmø J, Prætorius L, Zedeler A, Pinborg A. Endometrial scratch injury with office hysteroscopy before IVF/ICSI: A randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Sep; 252: 112-7.
24. Pereire N, Amrane S, Estes JL, et al. Does the time interval between hysteroscopic polypectomy and start of in vitro fertilization affect outcomes? *Fertil Steril.* 2016 Feb; 105 (2): 539-44.

Hipospadias cerrahisi sonrası gelişen meatus darlıklarının tedavisinde meatotomi dilatasyona göre daha başarılı mıdır?

Is meatotomy more successful than dilatation in the treatment of meatal stenosis developing after hypospadias surgery?

Ali Tekin İlker Zeki Arusoğlu Hasan Çayırılı
Uygar Bağcı İbrahim Ulman

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Yeni üretra dış meatusunda darlık, hipospadias cerrahisi sonrası en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Tedavide meatotomi ve dilatasyon en yaygın kullanılan yöntemlerdir. Bununla birlikte, hangi tedavinin hangi sıra ile kullanılacağı veya tedavi algoritması konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmada hipospadias cerrahisi sonrası meatus darlığı gelişmiş olgularda kullanılan tedavi yöntemlerinin etkinlikleri karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: 2009-2019 yılları arasında, daha önce distal hipospadias nedeniyle ameliyat edilen ve meatus darlığı tanısı alarak genel anestezi altında meatotomi veya üretra dilatasyonu ile tedavi edilmiş olguların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, hipospadias onarımında kullanılan ilk cerrahi yöntem, hipospadias onarımı sonrası meatus darlığı tedavisine kadar geçen süre, tedavi başarısı, nüks darlık tedavisinde kullanılan yöntem kaydedildi. Kontrollerde yakınması tekrar etmeyen olgular başarılı olarak tedavi edilmiş kabul edildi. İstatistiksel analiz için IBM- SPSS Statistics 23 programı yardımı ile Ki-kare, Student T ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 10 yıllık sürede, distal hipospadias cerrahisi sonrası meatus darlığı gelişen, yaş ortalaması $45,07 \pm 36,60$ ay olan 56 hasta saptandı. Meatus darlığı için yapılan işlem sayısı hasta başına ortalama $1,67 \pm 0,91$ idi. Hipospadias onarımı ile meatus darlığı için ilk uygulanan tedavi arasındaki ortalama süre sırasıyla; meatotomide 25,97 ay, dilatasyon olgularında 13,72 aydı ($p < 0,05$). İlk tedavi seçeneği olarak dilatasyon uygulanan 42 olguda başarı oranı %45,2, meatotomi uygulanan 14 olguda ise %78,6 idi ($p < 0,05$). Nüks olan 10 olgunun tedavisinde dilatasyon %40, 16 olgunun tedavisinde ise meatotomi %87,5 başarılı idi (Tablo-3, $p < 0,05$). İlk darlık tedavisi dilatasyon olan olguların ortalama işlem sayısı $1,83 \pm 0,98$, meatotomi olanların ise $1,21 \pm 0,42$ idi ($p < 0,05$).

Sonuç: Hipospadias cerrahisi sonrası gelişen meatus darlığı ve nükslerinin tedavisinde meatotomi dilatasyona göre daha başarılı bir yöntemdir. Sonuç vermeyen dilatasyonlarda ısrar etmek yerine erken dönemde meatotomi ile daha başarılı sonuç alınabilir.

Anahtar Sözcükler: Meatus darlığı, hipospadias, üretral dilatasyon, meatotomi, çocuk.

Abstract

Aim: Stenosis in the external orifice of the neo-urethra is one of the most common complications after hypospadias surgery. Meatotomy and dilation are the most commonly used methods in the treatment of these cases. However, there is insufficient data about which treatment will be used in what order or the treatment algorithm. In this study, we aimed to evaluate the effectiveness of treatment methods used in patients with meatal stenosis after hypospadias surgery.

Sorumlu yazar: Ali Tekin
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü,
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: dralitekin@gmail.com
Başvuru tarihi: 06.07.2020 Kabul tarihi: 03.12.2020

Materials and Methods: Hospital records of patients who were operated for distal hypospadias and diagnosed with meatal stenosis and underwent meatotomy or urethral dilatation under general anesthesia were reviewed retrospectively between 2009-2019. The demographic data of the patients, the first surgical method used for hypospadias repair, the duration between the treatment of meatal stenosis and hypospadias repair, the success of the treatment and the method used in the treatment of recurrent stenosis were recorded. Patients whose complaints did not recur during controls were considered to have been successfully treated. Chi-square, Student T, and Kolmogorov-Smirnov tests were used for statistical analysis with help of IBS-SPSS Statistics 23 program.

Results: In the 10-year period included in the study, 56 patients with a mean age of 45.07 ± 36.60 months developed meatal stenosis after distal hypospadias surgery. The mean number of procedures for meatal stenosis was 1.67 ± 0.91 per patient. The median duration between the hypospadias surgery and the first treatment for meatal stenosis was 25,97 months in meatotomy and 13,72 months in dilatation cases, respectively ($p < 0.05$). The success rate of the first treatment was 45.2% in 42 patients who underwent dilatation as the first treatment option, and 78.6% in 14 patients who underwent meatotomy ($p < 0.05$). Dilatation was successful in the 40% of the recurrent cases, and meatotomy was 87.5% (Table-3, $p < 0.05$). According to the initial treatments, the mean number of procedures was 1.83 ± 0.98 in patients who underwent dilatation, and 1.21 ± 0.42 in those who underwent meatotomy ($p < 0.05$).

Conclusion: Meatotomy is a more successful method than dilatation in the treatment of meatal stenosis and relapses after hypospadias surgery. Instead of insisting on ineffective dilatations, more successful results can be obtained with early meatotomy.

Keywords: Meatal stenosis, hypospadias, urethral dilation, meatotomy, children.

GİRİŞ

Yeni üretra dış meatusunda darlık, hipospadias cerrahisinde üretral fistülden sonra en sık görülen komplikasyonlardan biridir (1,2). Hastalarda ince kalibrasyonda, güçlükle, uzun sürede işeme, idrar jetinde çatallanma, spreyleme, işerken veya sonrasında idrar damlatma gibi semptomlarla kendini gösterir (3). Tedavide meatotomi ve dilatasyon en yaygın kullanılan yöntemlerdir. Bununla birlikte, hangi tedavinin hangi sıra ile kullanılacağı veya tedavi algoritması konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır (4). Bu çalışmada hipospadias cerrahisi sonrası meatus darlığı gelişmiş olgularda kullanılan tedavi yöntemlerinin etkinlikleri karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

2009-2019 yılları arasında, daha önce distal hipospadias nedeniyle ameliyat edilen ve meatus darlığı tanısı alarak genel anestezi altında meatotomi veya üretra dilatasyonu ile tedavi edilmiş olguların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. İnce kalibrasyonla ve güçlükle işeme şikayetleri ile polikliniğe başvurmuş, hipospadias ameliyatı geçmiş olan ve üretra measından 8 Fr sondanın rahatlıkla geçirilemediği olgular meatus darlığı olarak değerlendirildi. Proksimal hipospadias veya travmatik üretra yaralanması nedeni ile gelişen darlıklar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların demografik özellikleri, hipospadias onarımında kullanılan ilk cerrahi

yöntem, hipospadias onarımı sonrası meatus darlığı tedavisine kadar geçen süre, tedavi başarısı, nüks darlık tedavisinde kullanılan yöntem kaydedildi. Darlık tedavisinde kullanılan yöntem seçiminde cerrahın kişisel tercihi dışında bir kriter saptanmadı. Üretra dilatasyonu için, kendi tasarımı olan, distal kısmı erkek üretrasına uygun şekilde eğimli, uçtan geriye doğru genişleyen metal üretra bujileri (Bahadır, İstanbul, Şekil-1) kullanıldı. Dilatasyon, 6 Fr'den başlayarak yaşa göre en az 10 Fr, en çok 16 Fr'e kadar çıkılarak (Tablo-1) uygulandı. Meatotomi ise, üretra meası ventralindeki, glanüler neo-üretranın distal bölümünün ventral duvarını oluşturan skarlı, inelastik dokunun, düz klemp ile ezilmesi sonrası, "V" şeklinde 2-4 milimetre uzunluğunda eksizyonu ve ardından 7/0 polidiaksanon veya 8/0 polyglactin suture ile yara kenarlarının suture edilmesi şeklinde uygulandı (Şekil-2 ve Şekil-3). Gününbirlik cerrahi olarak, genel anestezi altında uygulanan işlem sonrası hastalar işlemeleri gözlemlendikten sonra aynı gün taburcu edildi. Olgular işlem sonrası 15. gün, 1. ay, 6. ay ve sonrasında yıllık kontrollere çağırıldı. Kontrollerde yakınması tekrar etmeyen olgular başarılı olarak tedavi edilmiş kabul edildi. İstatistiksel analiz için IBM- SPSS Statistics 23 programı yardımı ile Ki-kare, Student T ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanıldı. Hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onam ve Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan 20-7T/68 nolu kararla etik kurul onayı alındı.

Tablo-1. Yaşa göre maksimum dilatatör genişliği.

Yaş	Dilatatör genişliği
0-2 yaş	10 F
2-4 yaş	12 F
4-10 yaş	14 F
10-17 yaş	16 F



Şekil-1. Üretral dilatatör.



Şekil-2. Üretral meatal ventralindeki skarlı, inelastik dokunun, düz klemp ile ezilmesi sonrası, V şeklinde 2-4 milimetre uzunluğunda eksizyon uygulandı.



Şekil-3. Doku eksizyonunun ardından 7/0 polidiaksonon veya 8/0 polyglactin suture ile yara kenarları suture edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 10 yıllık sürede, distal hipospadias cerrahisi sonrası meatus darlığı gelişen 56 hasta saptandı. Yaş ortalaması sırasıyla ilk tedavisi dilatasyon olan olgularda $52,84 \pm 28,20$, meatotomi olan olgularda ise $88,15 \pm 39,00$ idi. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Tüm hastalar hipospadias tedavisi için tübularize insize plak üretroplasti (TIPU) yöntemi ile ameliyat edilmişti. Olguların meatus darlığı tedavi yöntemine göre dağılımı Tablo-2'de gösterilmiştir. Meatus darlığı için yapılan işlem sayısı hasta başına ortalama $1,67 \pm 0,91$ idi. Ameliyat tarihi ile meatus darlığı için ilk uygulanan tedavi arasındaki ortalama süre; meatotomide 25,97 ay, dilatasyon olgularında 13,72 aydı ($p < 0,05$). İlk tedavi seçeneği olarak dilatasyon uygulanan 42 olguda başarı oranı %45,2, meatotomi uygulanan 14 olguda ise %78,6 idi ($p < 0,05$). İlk darlık tedavisi dilatasyon olan olguların ortalama işlem sayısı $1,83 \pm 0,98$, meatotomi olanların ise $1,21 \pm 0,42$ idi ($p < 0,05$). Nüks olan 10 olgunun tedavisinde dilatasyon %40, 16 olgunun tedavisinde ise meatotomi %87,5 başarılı idi ($p < 0,05$) (Tablo-3).

Tablo-2. Meatus darlığı nedeni ile tedavi edilen olgular.

İlk işlem türü (n)	Ortalama yaş (ay)	İlk işleme kadar geçen süre (ay)	Başarı	Ortalama işlem sayısı
Dilatasyon (42)	$52,84 \pm 28,20$	$13,72 \pm 13,80$	%45,2	1,83
Meatotomi (14)	$88,15 \pm 39,00$	$25,97 \pm 19,84^*$	%78,6*	1,21*

* $p < 0,05$

Tablo-3. Meatus darlığı nüksü nedeni ile tedavi edilen olgular.

İşlem türü (n)	Başarı
Dilatasyon (10)	%40
Meatotomi (16)	%87,5*

*p<0,05

TARTIŞMA

Hipospadias cerrahisi sonrası gelişen meatus darlığı komplikasyonunu azaltmak için çeşitli cerrahi modifikasyonlar önerilse de, darlık gelişimi halen kayda değer oranlarda gözlenmektedir (3). Hipospadias cerrahisi sonrası meatus darlığı gelişimi, yeni üretra measının olması gerektiğinden daha distale yapılması, üretra oluşturulurken ince stent veya kateter kullanımı, glans kanatlarının sıkıca yaklaştırılması gibi cerrahi tekniği ile ilgili sebeplere bağlı olabilir (5). Bu olgularda özellikle TIPU yöntemi sonrası bazı araştırmacılar günlük meatal dilatasyon önerse de diğer araştırmacılar bu uygulamayı gereksiz bulmuşlardır (6, 7). Serimizde günlük dilatasyon uygulanan hasta yoktur ve merkezimiz günlük dilatasyonu önermemektedir. Hipospadias cerrahisi sonrası meatus darlıklarının balanitis xerotica obliterans (BXO) nedeni ile de gelişebileceği gösterilmiştir (8). Tedavisi farklı olduğu için çalışmamıza BXO tanılı hastalar dahil edilmemiştir. Mesane greftinin glans içine yerleştirilmesi de daralmanda suçlanmıştır ve bu nedenle bu greftin kullanımından büyük oranda vazgeçilmiştir (9). Bilinen tüm bu nedenlerin gösterilemediği, ancak buna rağmen meatus darlığı gelişen serimizdeki gibi olgular görülebilmektedir.

Üretra measında darlık tanısının ölçü veya kalibrasyon ile konulması oldukça güçtür. Bazı araştırmacılar bir sınır değer vermeye çalışsa da, görsel olarak meatus açıklığı ortalamasının altında olan çocuklarda da işeme ile ilgili bir yakınmanın olmayabileceği gösterilmiştir (10). Bu nedenle poliklinikte meatus darlığı tanısını fizik bakı yanında, klinik bulgular ve yakınmalar eşliğinde koymak gerekir. Özellikle işemenin gözlenmesi, video kayıtlarının izlenmesi tanıya yardımcı olur.

Gelişen meatus darlıkları için sıklıkla dilatasyon yapıldığı belirtilse de bu amaçla en belirgin öneri Kim ve ark. tarafından yapılan meatotomidir (11). Bu çalışmada yeni oluşturulan üretra boyunun ventral meatotomi ile kılınmasına vurgu yapılarak, dorsal meatotomi tercih edilmiştir. Snodgrass, anektodal olarak dorsal meatotomi

uygulandığından bahsetmiştir (4). Çalışmamızda dilatasyon veya meatotomi işlemi öncesi ve sonrası üretra boyu ölçülmediği için bu konuda bilimsel bir tartışma yapılamayacak olsa da özellikle meatotomi sonrası beklenen kılınmanın anlamlı olacağını düşünmemekteyiz. Ayrıca ventralde zaten suture edilmiş bir yara hattı var iken, dorsale ikinci bir kesi ile yara yüzeyi ve muhtemel skar oluşturmak ileri darlık gelişmesi riskini arttırabilir.

Üretral dilatasyon özellikle poliklinik şartlarında, olgunun ebeveynleri tarafından veya kendi kendine yapabileceği bir işlem olarak görülmüş ve bu nedenle meatus darlığı tedavisi ve profilaksisinde önerilmiştir (7). Ancak bu yöntem ağrılı olduğu için rutin kullanıma girmemiştir. Olgularımızda dilatasyon işlemi metal bujilerle yapıldığı ve ağrılı olacağı için genel anestezi altında yapılması tercih edilmiştir. Üretral dilatasyonun yapılacağı maksimum dilatör genişlikleri yaşa göre olması gereken meatal genişlikler düşünülerek yapılmıştır (12, 13).

Meatotomi, meatal stenoz tedavisinde önerilen bir yöntem olsa da yöntemi ve başarısı konusunda çok az literatür bilgisi vardır (14). Olgularımıza ventral yüzden yarık şeklinde açıklık kalacak kadar meatotomi yapılarak 8/0 veya 7/0 emilebilir dikişlerle kesi kenarları suture edilmiştir. Dilatasyonla açılan darlıklarda düzensiz yara kenarları ve yırtılma olduğundan, sekonder iyileşme ile tekrar daralma oluşabilir. Emilebilir dikişlerle yara kenarlarını yaklaştırmanın, açıklığı koruma açısından destekleyici ve yeniden darlık gelişimini önleyici olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle, lokal anestezi kremle ayaktan meatotomi uygulanamaktayız.

Çalışmamızda meatus darlığında ilk tedavi yöntemi olarak meatotomi seçildiğinde başarı oranının anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmektedir. İkinci kez meatus darlığı saptanan olgularda da meatotomi dilatasyondan daha başarılı olmuştur. Bu farkı striktüre neden olan faktörlerin sürüyor olmasına bağlayabilirsek de histolojik bir çalışma yapılmadığından sadece subjektif bir yorum olarak kalmaktadır. Bununla

birlikte ilk işlem olarak meatotomi seçildiğinde toplam cerrahi ve dolayısı ile anestezi sayısı da azalmaktadır.

Serimizdeki olgularda tedavi seçeneği olarak daha geç gelişen stenozlar için öncelikle meatotomi tercih ettiğimiz görülmektedir. Nüksle başvuran vakalarda dilatasyon başarısının düşük olması da darlığın ortaya çıkması ile hipospadias cerrahisi arasında geçen sürenin artmış olması ile açıklanabilir.

Değerlendirmenin retrospektif oluşu, ofis dilatasyon ve ofis meatotomi (ayaktan lokal anestezi ile) tekniklerini içermemesi, histolojik bakı yapılmamış olması çalışmanın zayıf yönleridir. Bu yöntemleri de içeren prospektif çalışmalarla sonuçlarımız desteklenebilir.

SONUÇ

Hipospadias cerrahisi sonrası gelişen meatus darlığı ve nükslerinin tedavisinde meatotomi dilatasyona göre daha başarılı bir yöntemdir. Sonuç vermeyen dilatasyonlarda ısrar etmek

yerine erken dönemde meatotomi ile daha başarılı sonuç alınabilir.

Çıkar çatışması

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Çalışma hazırlanırken; veri toplanması, sonuçların yorumlanması ve makalenin yazılması aşamalarında herhangi bir çıkar çatışması alanı bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Agrawal K, Misra A. Unfavourable results in hypospadias. *Indian J Plast Surg* 2013; 46 (2): 419–27.
2. Snodgrass WT. Tubularized incised plate hypospadias repair: Indications, technique, and complications. *Urology* 1999; 54 (1): 6–11.
3. Pat Malone. Meatal Stenosis and Urethral Strictures After Hypospadias Surgery. In: Hadidi AT, Azmy AF. *Hypospadias Surgery*. Berlin, Springer Berlin Heidelberg; 2004: 294-300.
4. Snodgrass WT, Bush NC. *Hypospadiology*. 1st ed. Texas, Operation Happenis, Inc.; 2015:138-48.
5. Snodgrass WT, Nguyen MT. Current technique of tubularized incised plate hypospadias repair. *Urology*. 2002 Jul 1; 60 (1): 157–62.
6. Lorenzo AJ, Snodgrass WT. Regular dilatation is unnecessary after tubularized incised-plate hypospadias repair. *BJU Int*. 2002; 89 (1): 94–7.
7. Radojicic ZI, Perovic S v., Stojanoski KDJ. Calibration and dilatation with topical corticosteroid in the treatment of stenosis of neourethral meatus after hypospadias repair. *BJU International* 2006; 97 (1): 166–8.
8. Sultan M, El-Shazly M, Elsherif E, Younes S, Selim M. Role of urethral plate and fossa navicularis biopsies in the detection of balanitis xerotica obliterans in boys undergoing redo hypospadias repair. *Arab J Urol* 2017; 15 (4): 326–30.
9. Ransley PG, Duffy PG, Oesch IL, van Oyen P, Hoover D. The use of bladder mucosa and combined bladder mucosa/preputial skin grafts for urethral reconstruction. *J Urol* 1987;138 (4 II): 1096–8.
10. Joudi M, Fathi M, Hiradfar M. Incidence of asymptomatic meatal stenosis in children following neonatal circumcision. *J Pediatr Urol* 2011 Oct 1; 7 (5): 526–8.
11. Kim KS, King LR. Method for correcting meatal stenosis after hypospadias repair. *Urology* 1992 Jun;39 (6): 545–6.
12. Litvak AS, Morris JA, McRoberts JW. Normal size of the urethral meatus in boys. *J Urol* 1976; 115 (6): 736–7.
13. Orkiszewski M, Madej J. The meatal/urethral width in healthy uncircumcised boys. *J Pediatr Urol* 2009; 6: 130–3.
14. Godley SP, Sturm RM, Durbin-Johnson B, Kurzrock EA. Meatal stenosis: A retrospective analysis of over 4000 patients. *J Pediatr Urol* 2015 Feb 1; 11 (1): 38.

Neutrophil to lymphocyte ratio: Does it really differentiate between papillary thyroid carcinomas and multinodular goiter

Nötrofil lenfosit oranı: Papiller tiroit kanserini multinodüler guatrden gerçekten ayırt eder mi?

Hakan Bölükbaşı Serhan Yılmaz

University of Health Sciences, Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, General Surgery, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to reveal the value of preoperative neutrophil lymphocyte ratio in differential diagnosis between papillary thyroid carcinoma, papillary thyroid microcarcinoma and benign multinodular goiter.

Materials and methods: Patients with papillary thyroid carcinoma, papillary thyroid microcarcinoma, and multinodular goiter whose histopathological diagnosis was confirmed by postoperative pathology reports were included in the study.

Results: The TSH levels were statistically significantly different among the groups ($p < 0.001$). The intergroup comparison revealed that the TSH levels were significantly lower in the multinodular goiter group compared to the papillary thyroid carcinoma and papillary thyroid microcarcinoma groups ($p < 0.001$, $p0.001$). The mean neutrophil count was 4.98 ± 1.19 in the papillary thyroid carcinoma group, 4.68 ± 1.33 in the papillary thyroid microcarcinoma group, and 4.59 ± 1.40 in the multinodular goiter group. The neutrophil counts of the groups were found to be significantly different ($p = 0.013$). The papillary thyroid carcinoma group had a significantly higher neutrophil count than the multinodular goiter group. The mean Neutrophil lymphocyte ratio value was 2.20 ± 0.71 in the papillary thyroid carcinoma group and 2.02 ± 0.92 in the multinodular goiter group. Neutrophil lymphocyte ratio values were significantly higher in the the papillary thyroid carcinoma group ($p = 0.006$).

Conclusion: We believe that increased neutrophil lymphocyte ratio may be an indicator of underlying malignant disease in patients with thyroid nodules in the preoperative period.

Keywords: Neutrophil lymphocyte ratio, papillary thyroid carcinoma, multinodular goiter.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, preoperatif nötrofil lenfosit oranının papiller tiroit karsinomu, papiller tiroit mikrokarsinomu ve benign multinodüler guatr arasında ayırıcı tanıdaki değerini ortaya koymaktır.

Metod: Çalışmaya, total tiroidektomi uygulanan ve histopatolojik tanıları postoperatif patoloji raporları ile doğrulanan papiller tiroit karsinomu, papiller tiroit mikrokarsinomu ve multinodüler guatr hastaları dahil edildi.

Corresponding author: Hakan Bölükbaşı
University of Health Sciences, Kanuni Sultan Süleyman
Training and Research Hospital, General Surgery, Istanbul,
Turkey
E-mail: hbbolukbasi@gmail.com
Application date: 20.10.2020 Accepted: 16.12.2020

Bulgular: Ortalama TSH düzeyi papiller tiroit karsinomu grubunda 1.85 ± 1.18 mIU / L, papiller tiroit mikrokarsinomu grubunda 1.78 ± 1.04 mIU / L ve multinodüler guatr grubunda 1.15 ± 0.91 mIU / L idi. TSH düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklıydı ($p < 0,001$). Gruplar arası karşılaştırma, multinodüler guatr grubunda TSH seviyelerinin papiller tiroit karsinomu ve papiller tiroit mikrokarsinomu gruplarına kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğunu ortaya çıkardı ($p < 0,001$, $p0.001$). Ortalama nötrofil sayısı papiller tiroit karsinomu grubunda $4,98 \pm 1,19$, papiller tiroit mikrokarsinomu grubunda $4,68 \pm 1,33$ ve multinodüler guatr grubunda $4,59 \pm 1,40$ idi. Grupların nötrofil sayıları anlamlı olarak farklı bulundu ($p = 0,013$). Papiller tiroit karsinomu grubu, multinodüler guatr grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek nötrofil sayısına sahipti Ortalama nötrofil lenfosit oranı, papiller tiroit karsinomu grubunda 2.20 ± 0.71 ve multinodüler guatr grubunda 2.02 ± 0.92 idi. Nötrofil lenfosit oranı papiller tiroit karsinomu grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p = 0,006$).

Sonuç: Ameliyat öncesi dönemde tiroit nodülü olan hastalarda nötrofil lenfosit oranı artışının altta yatan kötü huylu hastalığın bir göstergesi olabileceğine inanıyoruz.

Anahtar Sözcükler: Nötrofil lenfosit oranı, papiller tiroit karsinomu, multinodüler guatr.

INTRODUCTION

Thyroid nodules are a very common condition detected in at least 4% of the population by physical examination and in more than 50% of the population by ultrasound in non-iodine-deficient countries (1, 2). While the overall prevalence of thyroid nodules is increasing, only 5 to 10% of these nodules are malignant (3). This brings forth the requirement to assess thyroid nodules in terms of malignancy (2).

Papillary thyroid carcinomas (PTC) account for 1% of all malignancies and 70-80% of all thyroid cancers (4). They are 3 times more common in women. Age is an important prognostic factor, and according to the TNM staging system, the cut-off age is 45 years (5). Papillary thyroid microcarcinomas (PTMC) are defined as thyroid carcinomas smaller than 1 cm (6) and generally have an excellent prognosis, with reported mortality rates of up to 0.5% (7).

Inflammation plays a critical role in many aspects of cancer, including tumor development, progression, clinical presentation, and prognosis (8). Tumor-host interaction can have a significant impact on patient outcomes. However, this effect is often not taken into consideration in current prognostic systems. It is assumed that the interaction between cancer and inflammation is complex and is based on different physiological processes in cancer tissue such as various inflammatory cells, mediators, and signalling pathways (9).

White blood cells actively participate in the inflammation process. Neutrophils are the important effectors of inflammatory response, and blood neutrophils have long been considered

as markers of the systemic inflammatory response (10). For numerous types of cancer, lymphocytopenia indicates a general state of immune deficiency, and suppressed immune function negatively affects survival. Recently, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) has emerged as a simple and valid marker of the systemic inflammatory response (11). It has been demonstrated that hematological components of the systemic inflammatory response, especially the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), have a prognostic value in various cancers (12). Elevated NLR has been shown to be an independent predictive factor for poor cancer prognosis (13). Similar to neutrophils and leukocytes, the angiogenic, metastatic and proteolytic activities of platelets in inflammation and their metabolic role in cancer pathogenesis are unquestionable (14). In the literature, elevated platelet levels are associated with an increased risk of recurrence and metastasis risk in advanced cancers, and various tumours (15). Moreover, the thyroid stimulating hormone (TSH) is a growth factor for thyroid cancer, and the reduction of serum TSH levels with exogenous thyroid hormone administration is closely associated with reduced recurrence and mortality in patients with thyroid cancer (16).

Thyroid cancer is closely associated with inflammation (9). Seretis et al. first reported that preoperative NLR was significantly increased in patients with papillary thyroid microcarcinoma or thyroid cancer (17). However, Liu et al. and Kim et al. found that there was no difference in NLR values among patients with benign or malignant thyroid nodules in the general population (18-19).

The aim of this study was to evaluate the potential relationship in PTC, PTMC, and benign multinodular goiter (MNG) patients in terms of preoperative NLR values.

MATERIALS AND METHODS

The study included papillary thyroid carcinoma (PTC), papillary thyroid microcarcinoma (PTMC), or benign multinodular goiter (MNG) patients aged > 18 years who underwent total thyroidectomy between January 2015 and May 2020 and whose histopathological diagnoses were confirmed by evaluating the postoperative pathology reports. This study is retrospective, and it was granted ethical approval by the local ethics committee and all participants gave signed informed consent form. Ethical approval number: KAEK/Date:24.06.2020 Decision number: 103. University of Health Sciences Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey. The exclusion criteria were as follows: having non-papillary thyroid carcinomas, admission for recurrence, having known hematological disorders, history of malignancy, active infection, chronic drug use (steroids, etc.), having diabetes mellitus or other chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, malignancy, or pregnancy, and having a white blood cell count (reference range $4-10 \times 10^9/L$) or thyroid stimulating hormone (TSH) level (reference range 0.27–4.2 mIU/L) out of the reference range. Patients with a history of active and previous thyroiditis determined by physical examination and past imaging findings were also excluded from the study.

The demographic characteristics (age, gender, etc.) of the patients were recorded. TSH values were measured at least 1 week prior to the operation. Evaluating complete blood count test one day before the operation, neutrophil and lymphocyte counts were determined. The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) was calculated by dividing the neutrophil count by the lymphocyte count.

All patients were preoperatively diagnosed by a fine-needle aspiration biopsy (FNAB); however, the definitive diagnosis was determined by the pathological examination of thyroidectomy specimens. Patients whose FNAB results were reported as benign but pathological examination revealed incidental micropapillary carcinoma were excluded from the study. The patients were divided into 3 groups according to the

postoperative pathology reports as papillary thyroid carcinoma (PTC) (tumor size > 1 cm), papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) (tumor size < 1 cm), and benign multinodular goiter (MNG). Tumor size was determined as the size of the largest lesion measured during the histopathological examination.

Statistical method

The categorical variables were presented as frequencies and percentages and the continuous variables were expressed as means and standard deviation. The normality of the variables was tested with the Shapiro-Wilk test. Non-normally distributed data were analyzed using the Kruskal-Wallis test, and Bonferroni-corrected Dunn's test was used for post hoc analysis. The chi-square test was used to compare categorical variables. The ROC curve was used to determine the optimum cut-off value of the NLR values as well as to establish the point of highest sensitivity and specificity. Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences for Windows version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) and a p-value of < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The study included a total of 622 patients. Since 9 patients operated with the pre-diagnosis of multinodular goiter was found to have incidental micropapillary carcinoma, they were excluded from the study, and the final analysis was performed on 613 subjects. The mean age of the subjects was 48.48 ± 12.43 years, and the female-to-male ratio was 508/105. The demographic characteristics and hematological data are presented in (Table-1).

The mean TSH level was 1.85 ± 1.18 in the PTC group, 1.78 ± 1.04 in the PTMC group, and 1.15 ± 0.91 in the MNG group. The TSH levels were significantly different among the groups ($p < 0.001$). The intergroup comparison revealed that the TSH levels were significantly lower in the MNG group compared to the PTC and PTMC groups ($p < 0.001$, $p0.001$). There was not significant difference between the PTC and PTMC groups in terms of TSH values.

The mean neutrophil count was 4.98 ± 1.19 in the PTC group, 4.68 ± 1.33 in the PTMC group, and 4.59 ± 1.40 in the MNG group. The neutrophil counts of the groups were found to be significantly different ($p = 0.013$). The PTC group

had a significantly higher neutrophil count than the MNG group ($p = 0.01$).

The NLR values were significantly different among the study groups ($p = 0.006$) (Table-2). The mean NLR value was 2.20 ± 0.71 in the PTC group and 2.02 ± 0.92 in the MNG group, and the NLR values were significantly higher in the PTC group ($p = 0.006$). The NLR values were not statistically different between the PTC and PTMC

groups, as well as between the PTMC and MNG groups ($p = 0.569$ and $p = 0.521$, respectively).

ROC analysis was performed for NLR in predicting malignancy (Figure-1). Accuracy rate and the optimum cut-off value were 0.573 and 1.56, respectively. NLR was found to be 82.1 % sensitive and 33.3 % specific in predicting malignancy (Table-3). The lymphocyte and platelet count of the groups were not statistically different.

Table-1. Demographic characteristics and haematological data of patients.

	PTC (n = 102) Mean \pm SD	PTMC (n = 94) Mean \pm SD	MNG (n = 417) Mean \pm SD	p
Age	44.50 \pm 11.06	47.97 \pm 13.28	49.57 \pm 12.37	0.001
Gender				
Female [n (%)]	84 (82.4%)	83 (88.3%)	341 (81.8%)	
Male [n (%)]	18 (17.6%)	11 (11.7%)	76 (18.2%)	0.313
TSH (mIU/L)	1.85 \pm 1.18	1.78 \pm 1.04	1.15 \pm 0.91	< 0.001
Neutrophil ($10^3/\mu\text{L}$)	4.98 \pm 1.19	4.68 \pm 1.33	4.59 \pm 1.40	0.013
Lymphocytes ($10^3/\mu\text{L}$)	2.38 \pm 0.63	2.39 \pm 0.87	2.44 \pm 0.70	0.354
Platelets ($10^3/\mu\text{L}$)	289.73 \pm 58.39	271.35 \pm 56.91	280.72 \pm 64.94	0.066
NLR	2.20 \pm 0.71	2.17 \pm 0.96	2.02 \pm 0.92	0.006

Table-2. Mean NLR Levels.

	PTC (n = 102) Mean \pm SD	PTMC (n = 94) Mean \pm SD	MNG (n = 417) Mean \pm SD	p
NLR value	2.20 \pm 0.71 ^{a,b}	2.02 \pm 0.92 ^{a,c}	2.17 \pm 0.96 ^{b,c}	0.006

^a $p=0,569$ group PTC vs. group PTMC

^b $p=0,006$ group PTC vs. group MNG

^c $p=0,521$ group PTMC vs. group MNG

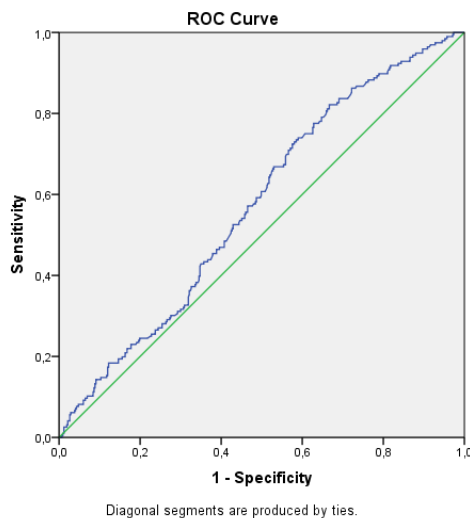


Figure-1. Roc analysis.

DISCUSSION

Age is an important prognostic factor for PTC and is used for PTC staging systems (5, 18). Seretis et al. reported that elderly PTC patients had significantly higher NLR values (17). Although the mean age was significantly higher in the MNG group in our study, we believe that the increased NLR values of the PTC group give more reliable results, regardless of age.

Inflammation plays a critical role in many aspects of cancer, including tumor development, progression, clinical presentation, and prognosis (8). It is evident that carcinogenesis itself increases chronic inflammation, which in turn allows inflammatory markers to be a possible indicator of survival and cancer-related complications (20). Cancers have been shown to

secrete myeloid growth factors (such as granulocyte colony-stimulating factor, IL-1, IL-6, and tumor necrosis factor- α), which may result in tumor-related leucocytosis and neutrophilia (21). Neutrophilia is believed to occur due to the paraneoplastic activity of the primary tumor or its production of granulocyte colony-stimulating factor (22). There is strong evidence suggesting that the tumor microenvironment contains inflammatory cells such as macrophages, neutrophils, lymphocytes, and dendritic cells, which play a role in the development of tumours (23). Contrary to studies suggesting that the increased neutrophil count is associated with a negative prognosis (24), Liu J. et al did not find a significant difference between PTC and nodular goiter groups in terms of neutrophil counts (18). Our results indicate that neutrophil counts were significantly higher in the PTC group compared to the MNG group.

Romano F et al found that patients with pancreatic ductal adenocarcinoma had more significant lymphocytopenia before and after surgery compared to patients with gastric and colorectal carcinoma, and although lymphocytopenia has often been associated with immune suppression in cancer patients, they concluded that the degree of immunosuppression may vary between different tumour types (25). Neutrophilia and/or lymphopenia are considered the indicators of increased NLR and inflammation. Systemic inflammation has been associated with neutrophilia and lymphocytopenia, which inevitably lead to increased NLR values (2). It has been demonstrated that hematological components of the systemic inflammatory response, especially the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), have a prognostic value in various cancers (11). In our study, there was no significant difference between the lymphocyte numbers of the study groups; yet, the neutrophil count was significantly higher in the PTC group compared to the MNG group, and it was considered that this increased NLR might be due to neutrophilia.

An increased NLR reflects an increased reaction associated with increased tumor-specific immunity. Also, it is obvious that NLR is an affordable and inexpensive prognostic biomarker that can be used to clinically assess human cancers. In the literature it has been reported that NLR can be used to predict survival in cancer patients (12). In a meta-analysis including

40559 patients with various solid tumors, Templeton et al demonstrated that NLR was correlated with poor overall survival (26). There are many publications reporting that NLR is associated with thyroid malignancies, as well as other types of cancer (2, 17-19, 27, 28). In their pilot study, Seretis C et al. retrospectively investigated the association between NLR and papillary thyroid carcinoma and found that preoperative NLR was significantly higher in patients with PTMC and PTC [17]. Similarly, Kocer D et al concluded that NLR may be a potential indicator that may provide an insight to the differentiation between benign and malignant thyroid disorders (27). A study by Gong W et al. showed that high NLR values in patients with papillary tumors were positively correlated with advanced stage disease, size of tumors, lymph node metastasis, and multifocality (28). In contrast, Liu J et al. evaluated 843 thyroid patients (including 321 PTC patients, 83 thyroid adenoma patients, and 439 nodular goiter patients) and did not find a significant difference between the NLR values of the three groups (18). In their study on 1066 women, Kim SM et al. found that there was no difference between the NLR findings of patients with benign or malignant thyroid nodules in the general population (19). Although there are different results in the literature, the PTC patients in our study were found to have significantly higher NLR values.

Liu CL et al evaluated 159 patients with malignant and 318 patients with benign thyroid nodules and reported that tumor size was correlated with NLR in patients with thyroid cancer (29). In contrast, we did not find a statistical difference between the PTC and PTMC groups in our study.

TSH is a growth factor for thyroid cancer, and the reduction of serum TSH levels with exogenous thyroid hormone administration is associated with reduced recurrence and mortality in patients with thyroid cancer (16). Therefore, it is likely that the high prevalence of thyroid malignancy in patients with elevated serum TSH concentrations is due to the trophic effect of TSH on thyroid tissue, which promotes neoplasia and carcinogenesis. Jin J et al. investigated the value of serum thyroid stimulating hormone (TSH) levels in predicting malignancy among 653 patients with nodular thyroid disease and demonstrated that higher serum TSH levels were associated with a higher risk of malignancy in patients with nodular thyroid disease (30). Similarly, Kim D et al reported that

patients with PTC had higher TSH levels than those with benign thyroid nodules (31). In our study, the TSH levels were significantly higher in the PTC and PTMC groups compared to the MNG group; our results suggest that TSH stimulation may play a role in thyroid oncogenesis. Further understanding of the relationship between serum TSH and thyroid cancer can play an important role in describing thyroid cancer pathogenesis.

Although it has been reported that the release of proinflammatory mediators such as IL-1, IL-2, and IL-6 from tumor cells can lead to megakaryocytic thrombosis (32), we did not find a significant difference between the platelet counts of the PTC and PTMC patients.

The limitations of this study include its retrospective design, being a single-center study,

and not comparing the NLR values of thyroidectomy patients with those of healthy controls.

CONCLUSION

The primary result of this study is that patients with papillary thyroid carcinoma have higher NLR values than patients with benign nodules. NLR can be used to differentiate between benign thyroid lesions and PTC. It should be kept in mind that NLR alone is not a predictive factor but can provide an opinion. We are of the opinion that increased preoperative NLR in patients with thyroid nodules may be an indicator of underlying malignancy. There is a need for larger prospective clinical studies.

Conflict of interest

We declare that we have no conflict of interest.

References

1. Polyzos SA, Kita M, Avramidis A Thyroid nodules stepwise diagnosis and management. *Hormones* 2007; 6: 101-19.
2. Luo J, McManus C, Chen H, et al. Are there predictors of malignancy in patients with multinodular goiter? *J Surg Res* 2012; 174, 207-10.
3. Dean, D. S. & Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 2008; 22: 901–11, doi: 10.1016/j.beem.09.019.
4. Erdem H, Gundogdu C, Sipal S Correlation of E-cadherin, VEGF, COX-2 expression to prognostic parameters in papillary thyroid carcinoma. *Exp Mol Pathol* 2011; 90: 312–17.
5. Cho JS, Yoon JH, Park MH, et al. Age and prognosis of papillary thyroid carcinoma: Retrospective stratification into three groups. *J Korean Surg Soc* 2012; 83: 259–66.
6. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States 1973-2002. *JAMA* 295:2164–67.
7. Yu XM, Wan Y, Sippel RS, et al. Should all papillary thyroid micro- carcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases. *Ann Surg* 2011; 254: 653–60.
8. Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454: 436–44.
9. Guarino V, Castellone MD, Avilla E, et al. Thyroid cancer and inflammation. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 321: 94–02.
10. Moore MM, Chua W, Charles KA, et al. Inflammation and cancer: Causes and consequences. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 504–08.
11. Rashid F, Waraich N, Bhatti I, et al. Pre-operative elevated neutrophil: lymphocyte ratio does not predict survival from oesophageal cancer resection. *World J Surg Oncol* 2010; 8: 1.
12. Proctor M. J, McMillan DC, Morrison DS et al., A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *British journal of cancer* 2012;107, 695–99, doi: 10.1038/bjc.2012.292
13. Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2010; 13: 170–76.
14. Kisucka J, Butterfield CE, Duda DG, et al. Platelets and platelet adhesion support angiogenesis while preventing excessive hemorrhage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103, 855-60.
15. Okuturlar Y, Gunaldi M, Tiken, et al. Utility of peripheral blood parameters in predicting breast cancer risk. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16 (6): 2409–12.
16. Pujol P, Daures J P, Nsakala N, et al. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4318 –23.
17. Seretis C, Gourgiotis S, Gemenetzis G, et al. The significance of neutrophil/lymphocyte ratio as a possible marker of underlying papillary microcarcinomas in thyroidal goiters: a pilot study. *American journal of surgery* 2013; 205: 691–96, doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.08.006.

18. Liu J, Du J, Fan J, et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Correlates with Age in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties* 2015; 77: 109–16, doi: 10.1159/000375534
19. Kim SM, Kim EH, Kim BH, et al. Association of the Preoperative Neutrophil-to-lymphocyte Count Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Count Ratio with Clinicopathological Characteristics in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Endocrinology and metabolism* 2015; 30, 494–01, doi: 10.3803/EnM.2015.30.4.494
20. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol* 2010; 6: 149–63.
21. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers* 2012; 17: 216-22.
22. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860–867.
23. De Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 24–37.
24. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratis lek listy* 2001; 102: 5-14.
25. Romano F, Uggeri F, Crippa S, et al. Immunodeficiency in different histotypes of radically operable gastrointestinal cancers. *J Exp Clin Cancer Res* 2004; 23 (2): 195–00.
26. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: dju124.
27. Kocer D, Karakukcu C, Karaman H et al. May the neutrophil/ lymphocyte ratio be a predictor in the differentiation of different thyroid disorders? *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 3875-79.
28. Gong W, Yang S, Yang X, et al. Blood preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is correlated with TNM stage in patients with papillary thyroid cancer. *Clinics (Sao Paulo)* 2016; 71: 311–14.
29. Liu CL, Lee JJ, Liu TP, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with tumor size in patients with differentiated thyroid cancer. *J Surg Oncol* 2013; 107: 493-97.
30. Jin J, Machekano R, McHenry CR. The Utility of Preoperative Serum Thyroid-Stimulating Hormone Level for Predicting Malignant Nodular Thyroid Disease. *Am J Surg* 2010; 199 (3): 294-97; discussion 298. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.028.
31. Kim D, Park JW. Clinical implications of preoperative thyrotropin serum concentrations in patients who underwent thyroidectomy for nonfunctioning nodule (s). *J Korean Surg Soc* 2013; 8515–9.
32. Klinger MH, Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation. *J Interferon Cytokine Res* 2002; 22: 91322.

Factors affecting discharge of patients with sternal fractures

Sternum kırığı olan hastaların taburculuğuna etki eden faktörler

İlhan Uz¹ Emre Üstsoy¹ Enver Özçete¹
Ali Özdil² Akın Çinkooğlu³ Murat Ersel¹

¹ Department of Emergency Medicine, Ege University Faculty of Medicine, Izmir, Turkey

² Department of Thoracic Surgery, Ege University Faculty of Medicine, Izmir, Turkey

³ Department of Radiology, Ege University Faculty of Medicine, Izmir, Turkey

ABSTRACT

Aim: Sternal fractures, especially those due to motor vehicle accidents, are encountered in emergency department. There are no clear recommendations on discharge of patients with isolated sternal fractures from the emergency department. In this study, we aimed to examine the relationship between fracture type and severity of injury as well as factors affecting the decision of early discharge in case of sternal fractures detected in the emergency department.

Materials and Methods: Patients who presented to the emergency department with trauma between 2014 and 2019 were retrospectively analyzed. Demographic characteristics, trauma mechanisms, additional injuries, injury severity scores, location of sternal fracture and displacement status, echocardiography findings, troponin I values, electrocardiography findings, duration of emergency department and hospital stay, and 30-day mortality of trauma patients aged above 18 years with sternal fractures on thorax computed tomography included in the study were evaluated.

Results: The mean age of 184 patients who were diagnosed with sternal fractures during the 5-year period was 49.9 ± 16.6 years, and 75.5% (n=139) of them were males. On examining the mechanisms of trauma, we found that the most common cause (63.5%; n=117) was motor vehicle accidents. The most common concomitant injuries were rib fractures (56.5%; n=104) and spinal fractures (44%; n=81). It was found that 73.9% (n=136) of sternal fractures were localized in the corpus and 63% (n=116) were non-displaced. It was determined that 33% (n = 61) of the patients were discharged from the emergency department, the mean duration of emergency department stay was 28.3 ± 24.3 hours, and the mean total hospitalization time was 9.8 ± 20.1 days. There was a significant relationship between the time to discharge with injury severity scores (ISS) and troponin I values of the patients.

Conclusion: It should be noted that additional life-threatening injuries may be encountered more often in patients presenting with a high injury severity score (>15) and with a manubrium sterni fracture. In sternal fractures, early discharge from the emergency department can be considered in patients with a low injury severity scores (≤ 15) in whom no abnormal findings are detected in a follow-up performed with echocardiography, troponin I, electrocardiography, and constant monitoring.

Keywords: Sternum fracture, trauma, emergency medicine.

ÖZ

Amaç: Acil servislerde özellikle motorlu araç kazalarına bağlı sternum kırıkları görülmekte ve tüm vücut bilgisayarlı tomografisinin yaygın biçimde kullanılmasına paralel olarak saptanma oranları da artış göstermektedir. İzole sternum kırığı olan hastaların acil servisten taburculuğu konusunda net bir öneri bulunmamaktadır. Biz bu çalışma ile acil serviste saptanan sternum kırıklarında, kırık tipi ile yaralanma ciddiyeti arasındaki ilişkiyi ve erken taburculuk kararını etkileyen faktörleri incelemeyi amaçladık.

Corresponding author: İlhan Uz
Department of Emergency Medicine, Ege University Faculty
of Medicine, Izmir, Turkey
E-mail: ilhan.uz@ege.edu.tr
Application date: 23.10.2020 Accepted: 23.01.2021

Gereç ve Yöntem: Travma nedeniyle 2014-2019 yılları arasında acil servise başvuran hastalar retrospektif olarak analiz edildi. Çalışmaya dahil edilen, toraks bilgisayarlı tomografisinde sternum kırığı tespit edilen 18 yaş üstü travma hastalarının demografik özellikleri ile travma mekanizmaları, ek yaralanmaları, travma ciddiyet skorları, sternum kırık yeri ve deplasman durumu, ekokardiyografi bulguları, troponin I değerleri, elektrokardiyografi bulguları, acil servis ve hastanede kalış süreleri, 30 günlük mortaliteleri değerlendirildi.

Bulgular: Beş yıllık süreç içinde sternum kırığı tespit edilen 184 hastanın, %75,5'i (n:139) erkek, yaş ortalaması 49.9 ± 16.6 yıldı. Travma mekanizmaları incelendiğinde en sık (%63,5; n=117) motorlu taşıt kazaları, sonucu olduğu saptandı. En sık eşlik eden yaralanmalar kaburga (%56,5; n=104) ve omurga kırıkları (%44; n=81) idi. Sternum kırıklarının, %73,9'unun (n=136) korpusta yerleşim gösterdiği ve %63'ünün (n=116) non-deplase olduğu tespit edildi. Hastaların %33'ünün (n = 61) acil servisten taburcu edildiği, ortalama acil serviste kalış süresinin $28,3 \pm 24,3$ saat, ortalama toplam yatış süresinin $9,8 \pm 20,1$ gün olduğu belirlendi. Hastaların taburculuk süresi ile travma ciddiyet skorları ve troponin I değerleri arasında anlamlı bir ilişki vardı.

Sonuç: Yüksek travma ciddiyet skoru (>15) ile başvuran ve manubrium sterni kırığı olan hastalarda hayatı tehdit eden ek yaralanmalar ile daha sık karşılaşılacağı unutulmamalıdır. Sternum kırıklarında travma ciddiyet skoru düşük (≤ 15) olan hastalarda, ekokardiyografi, troponin I, elektrokardiyografi ve monitörize olarak izlemin yapıldığı takipte anormal bulgu tespit edilmeyen hastaların acil servisten erken taburculuğu düşünülebilir.

Anahtar Sözcükler: Sternum kırığı, travma, acil tıp.

INTRODUCTION

In parallel with the widespread use of whole-body computed tomography (CT) in patients with multiple traumas in emergency departments (ED), the rates of detection of sternal fractures have also increased. Sternal fractures are often caused by motor vehicle accidents and can be accompanied by serious and life-threatening additional injuries (1, 2). The most common accompanying serious injuries are lung contusion, pneumothorax, hemothorax, and vertebral fractures. Contrary to popular belief, cardiac injury is much less common (3).

Patients with isolated sternal fractures and fractures of the sternum accompanied by minor injury are often discharged from the ED. However, there are no clear recommendations on which patient can be discharged within how long. There are studies investigating the degree of fracture displacement and the location of the fracture, but the number of studies examining the correlation between fracture type (fracture location and degree of displacement) and severity of injury is quite limited.

In this study, we aimed to examine the relationship between fracture type and severity of injury as well as factors affecting early discharge decision in case of sternal fractures detected in the ED.

MATERIALS AND METHODS

This retrospective study was conducted in a university ED that serves as a tertiary trauma

center with approximately 200,000 presentations per year. This study was approved by the local ethics committee. Patients who presented to the ED due to trauma between 2014 and 2019 were retrospectively scanned.

Trauma patients aged above 18 years who presented to the ED and were found to have a sternal fracture on the thorax CT were included in the study. Patients with incomplete data were excluded from the study.

Demographic characteristics (age and gender) as well as trauma mechanisms, additional injuries, injury severity scores (ISS), sternal fracture location and displacement status, echocardiography (ECHO) findings, troponin I (Tn-I) values, electrocardiography (ECG) findings, duration of ED and hospital stay, and 30-day mortality of the patients included in the study were evaluated.

Images of the patients in whom a sternal fracture was detected on thorax CT were re-evaluated by a radiologist specialized in thoracic radiology both topographically in terms of location (manubrium sterni and corpus) and according to the displacement degrees.

An injury severity score (ISS) of higher than 15 was considered serious trauma (4). Any pathological signs and presence of pericardial effusion revealed on echocardiography, a Tn-I level higher than 13 ng/mL (reference interval < 14 ng/mL), arrhythmia, or ST-T changes on ECG were considered significant in terms of cardiac injury. Time to discharge of patients was classified into less than 2 days, 2–7 days, and longer than 7 days.

Table-1. Demographic data, trauma mechanisms, concomitant injuries, type of sternal fracture and zone.

Age	49.9 (18-87) ± 16.61	
Gender (F/M)	45/139	
Trauma mechanisms		(n/N)
	Car accident	117/184
	-Inside	83/117
	-Outside	18/117
	Motorcycle	16/117
	Fall	55/184
	Entrapment-type occupational accidents	9/184
	Battery	3/184
Concomitant Injuries		N (%)
	Rib fracture	104 (%56.5)
	Lung Contusion	59 (%32.1)
	Pneumothorax	58 (%31.5)
	Lumber spine fracture	34 (%18.5)
	Thoracic spine fracture	27 (%14.7)
	Cervical spine fracture	20 (%10.9)
	Hemothorax	24 (%13.0)
	Intracranial	21 (%11.4)
	Upper limb	38 (%20.7)
	Lower limb	31 (%16.8)
	Pelvis	23 (%12.5)
	Abdomen	23 (%12.5)
Sternal fracture zone (n/N)	Corpus 136/184	Manubrium 48/184
Type of fracture (n/N)	Displaced 68/184	Non-displaced 116/184

Table-2. Comparison of concomitant injuries, Troponin-I, Echo, ISS, mortality and discharged with the fracture type.

Concomitant Injuries, Other parameters	Corpus N:136	Manubrium N:48	p	Displaced N:68	Nondisplaced N:116	p
Rib fracture	72 (%52.9)	32 (%66.6)	0.069	41 (%60.2)	63 (%54.3)	0.263
Lung Contusion	34 (%25.0)	25 (%52.0)	0.001*	19 (%27.9)	40 (%34.4)	0.226
Pneumothorax	29 (%21.3)	29 (%60.4)	0.000*	17 (%25.0)	41 (%35.3)	0.097
Hemothorax	11 (%8.0)	13 (%54.1)	0.002*	8 (%11.7)	16 (%13.7)	0.439
Thoracic spine fracture	15 (%11.0)	12 (%27.0)	0.020*	17 (%25.0)	10 (%8.6)	0.567
Troponin-I	26 (%19.1)	12 (%25.0)	0.252	13 (%19.1)	25 (%21.5)	0.423
ECHO - A	17 (%12.5)	6 (%12.5)	0.611	8 (%11.7)	15 (%12.9)	0.506
ISS>15	21 (%15.4)	17 (%35.4)	0.004*	14 (%20.5)	24 (%20.6)	0.572
Mortality	0 (%0.00)	3 (%6.0)	0.401	0 (%0.00)	3 (%2.5)	0.248
Discharged/ED	51 (%37.5)	10 (%20.8)	0.025*	19 (%27.9)	42 (%36.2)	0.162
Hospitalization	85 (%62.5)	38 (%79.1)	0.025*	49 (%72.0)	74 (%63.7)	0.162
< 2 day discharged	50 (%36.7)	9 (%18.7)	0.001*	19 (%27.9)	40 (%34.4)	0.654
2-7 day discharged	59 (%43.3)	17 (%35.4)	0.001*	30 (%44.1)	46 (%39.6)	0.654
>7 day discharged	27 (%19.8)	22 (%45.8)	0.001*	19 (%27.9)	30 (%25.8)	0.654

ECHO – A: Echocardiography- Abnormal, ISS: Injury Severity Score, ED: Emergency Department

Table-3. Comparison of discharged with ISS, Tn-I and ECHO.

	ISS>15 N:38	ISS≤15 N:146	P	Tn-I>13 N:38	Tn-I<13 N:146	P	ECHO-N N:161	ECHO-A N:23	p
Discharged/ED	1 (%2.6)	60 (%41.0)	0.000*	9 (%23.6)	52 (%35.6)	0.114	54 (%33.5)	7 (%30.4)	0.485
Hospitalization	37 (%97.2)	86 (%58.9)	0.000*	29 (%76.3)	94 (%64.3)	0.114	107 (%66.4)	16 (%69.5)	0.485
< 2 day discharged	2 (%5.2)	57 (%39.0)	0.000*	7 (%18.4)	52 (%35.6)	0.012*	53 (%32.9)	6 (%26.0)	0.527
2-7 day discharged	6 (%15.7)	70 (%47.9)	0.000*	14 (%36.8)	62 (%42.4)	0.012*	64 (%39.7)	12 (%52.1)	0.527
>7 day discharged	30 (%78.9)	19 (%13.0)	0.000*	17 (%44.7)	32 (%21.9)	0.012*	44 (%27.3)	5 (%21.7)	0.527

Statistical analysis

IBM SPSS Statistics 25.0 Program was used. The conformance of numerical variables to normal distribution was examined using Shapiro–Wilk ($n < 50$) and Kolmogorov–Smirnov ($n \geq 50$) tests. Numerical variables were presented as mean and standard deviation or median (min–max). Kruskal–Wallis test was used in case numerical variables were not found to be normally distributed. In case of significance, Bonferroni corrected Dunn’s test was used for binary comparisons. Categorical variables were presented as numbers and percentages, and chi-square test was performed for categorical variables. A significance level of 0.05 was considered for all hypotheses.

RESULTS

In the 5-year period, the total number of patients diagnosed with sternal fractures was 184. Information on demographic data, mechanism trauma, and types and numbers of injuries are available in Table-1. The most common concomitant injuries were rib fractures (56.5%; $n = 104$) and spinal fractures (44%; $n = 81$). It was found that 73.9% ($n = 136$) of sternal fractures were localized in the corpus, and 63% ($n = 116$) were non-displaced (Table-1). Displaced sternum fractures were detected at a higher rate (%51.4, $n=18/35$) above 65 years of age than under 65 years of age (%33.5, $n=50/149$) ($P: 0.039$). Comparison of concomitant injuries, troponin-I, echocardiography, ISS, mortality and discharged with the fracture type are available in Table-2. It was determined that 33% ($n = 61$) of the patients were discharged from the ED, the mean duration of ED stay was 28.3 ± 24.3 hours, and the mean total hospitalization time was 9.8 ± 20.1 days. The relationship between the time to discharge of patients and ISS values, Tn-I, and ECHO is

shown in Table-3. Electrocardiography (ECG) data of 28% of the patients could not be found. Among patients whose ECG data could be accessed, only one patient had an early ventricular beat that was not on the patient’s former ECGs. Furthermore, 22 patients had pericardial effusion, including 21 with a pericardial effusion of less than 1 cm and 1 with a pericardial effusion of 2 cm at the widest point, which did not lead to any findings of hemodynamic impairment and pressure in any of the patients. In 38 patients, the Tn-I values were above the limit. There were no patients who were operated due to sternal fractures, and all fractures were conservatively followed without performing fixation.

Three patients included in the study had died within 30 days, and it was found that the fracture was located in the manubrium sterni and ISS > 15 was noted in all three patients who died. One of these patients was found to have pericardial fluid on ECHO, and the other two were found to have Tn-I > 13 ng/mL.

DISCUSSION

In this study, we examined the relationship between the type of fracture and the severity of injury, concomitant injuries, and the factors affecting early discharge decision in case of sternal fractures. Moreover, early discharge can be considered in patients with corpus fractures, patients with ISS ≤ 15, and patients with Tn-I < 13 ng/ml.

Sternal fractures are most often caused by motor vehicle accidents and are often observed in male patients in their 5th decades (1, 2). The most common injuries accompanying fractures of the sternum are rib and spinal fractures due to the direction and force of the impact (1, 2). Sternal fractures are often non-displaced and localized in

the corpus (5, 6). We found that sternal fractures occur most often as a result of motor vehicle accidents are most often accompanied by rib and spinal vertebral fractures. In the present study, additional injuries such as lung contusion, pneumothorax, hemothorax, and thoracic vertebral fractures were more common in patients with ISS > 15 and manubrium fractures in terms of location (17/48 (35.4%) ISS> 15 in manubrium fractures, 21/136 (15.4%) ISS> 15 in corpus fractures) but had no correlation with the displacement of the fracture.

Displaced sternal fractures are more common in injuries due to traffic accidents in vehicles. We believe that this may be caused by a seatbelt or impacts to the rib cage (such as a steering wheel) in a confined space. In addition, we believe that the reason for the higher prevalence of displaced fractures in patients aged above 65 years may be reduced bone density due to aging.

Studies on the diagnosis and incidence of myocardial damage associated with fractures of the sternum have shown different results. In a study that evaluated 200 patients with sternal fractures, abnormal ECG findings or elevated cardiac enzymes have been reported in 11.5% of the patients and pericardial effusion in 10% of the patients (6). In the same study, it was concluded that there was a correlation between the degree of displacement and the presence of pericardial effusion. In another study in which 72 patients with sternal fractures were evaluated, it was reported that abnormal ECHO findings were more common in patients with manubrium sternal fractures and in those with displaced fractures, but there was no significant difference in ECG findings and presence of cardiac enzyme elevation (7).

In a retrospective observational study with 169 patients with blunt thoracic trauma, it was reported that the incidence of blunt cardiac injury was quite high (50%) (8). In another study in which 1,867 patients were evaluated using Israeli national trauma records, it was reported that 1.8% of the patients had cardiac contusion or laceration, but this rate was very low in isolated sternal fractures (3). In the present study, we did not observe any significant difference between the groups in terms of ECHO findings and cardiac enzyme values and both location of fracture (manubrium or corpus) and whether it is displaced. However, we found that patients with low cardiac enzyme levels (Tn-I < 13 ng/mL)

were discharged earlier (before 7 days) than those with elevated cardiac enzyme levels (P=0.012).

In a trauma guideline published on blunt cardiac traumas, it has been reported that ECG alone is not sufficient to exclude cardiac injuries, but normal findings of ECG and Tn-I together could refer to a negative predictive value close to 100% in the exclusion of cardiac injury (9). In the present study, we found that ECG is not considered as important as ECHO and Tn-I in patients diagnosed with sternal fractures, and ECG was not performed in about one-third of the patients. Not performing ECG in these patients can be attributed to the fact that no arrhythmia was found while they were under constant monitoring. In the present study, we did not detect any life-threatening ECG findings in patients with a sternal fracture.

In the present study, it was found that there is no significant difference in terms of discharging of patients from the ED and whether the fracture is displaced, but patients with corpus fractures are discharged more often and earlier from the ED. It has also been found that patients with manubrium sternal fractures and ISS > 15 have a longer hospitalization time. Moreover, sternal fracture or cardiac injury was not the primary cause of death in any of the three patients who died within 30 days.

This study had some limitations. This research was a retrospective study conducted in a single center, and regression analysis could not be performed. In addition, although data monitoring was complete, there was a lack of ECG data in some patients.

CONCLUSION

Notably, additional life-threatening injuries may be more often observed in patients with manubrium sternal fractures who often present with a high injury severity score (>15). In case of sternal fractures, early discharge from the ED can be considered in patients with a low injury severity score (≤ 15) in whom no abnormal findings are detected in the follow-up with ECHO, ECG, Tn-I, and constant monitoring.

Conflict of interest

The authors have no commercial associations or sources of support that might pose a conflict of interest.

References

1. Oyetunji TA, Jackson HT, Obirize AC, et al. Associated injuries in traumatic sternal fractures: a review of the National Trauma Data bank. *Am Surg*, 2013; 79: 702-5.
2. Yeh DD, Hwabejire JO, DeMoya MA, et al. Sternal fracture—an analysis of the National Trauma Data Bank. *Journal of Surgical Research* 2014; 186 (1): 39-43.
3. L Heidelberg, R Uhlich, P Bosarge, et al. The Depth of Sternal Fracture Displacement Is Not Associated With Blunt Cardiac Injury. *Journal of Surgical Research* 2019; 235: 322-8.
4. Demetriades D, Martin M, Salim A, et al. Relationship between American College of Surgeons trauma center designation and mortality in patients with severe trauma (injury severity score > 15). *Journal of the American College of Surgeons* 2006; 202 (2): 212-5.
5. Scheyerer MJ, Zimmermann SM, Bouaicha S, et al. Location of sternal fractures as a possible marker for associated injuries. *Emergency medicine international* 2013 (2013).
6. Von Garrel T, Ince A, Junge A, et al. The sternal fracture: radiographic analysis of 200 fractures with special reference to concomitant injuries. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2004; 57 (4): 837-44.
7. Uluşan A, and Karakurt Ö. Cardiac findings of sternal fractures due to thoracic trauma: A five-year retrospective study. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery* 2018; 24 (3): 249-54.
8. Skinner DL, Laing GL, Rodseth RN, et al. Blunt cardiac injury in critically ill trauma patients: a single centre experience. *Injury* 2015; 46: 66-70.
9. Clancy K, Velopulos C, Bilaniuk JW, et al. Screening for blunt cardiac injury: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73: 301-6.

Koroner arter hastalığında magnezyum/fosfat oranı ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki: Bir prospektif çalışma

Relationship between magnesium / phosphate ratio and endothelial function in coronary artery disease: A prospective study

Elton Soydan Mustafa Akın

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Aterosklerotik değişikliklerin ve endotel disfonksiyonunun patogenezi karmaşık ve çok faktörlüdür. Kandaki elektrolitlerden magnezyum ve fosfat mineralleri aterogenez ve endotel fonksiyon bozukluğunun patofizyolojisinde yer alan önemli minerallerdir. Endotel fonksiyonu değerlendirmede en çok kabul görmüş akım aracılı vazodilatasyon testidir. Çalışmamızda, koroner arter hastalığı olan hastalarda magnezyum/fosfat oranı ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Koroner anjiyografi ile belgelenmiş koroner arter hastalığı olan ardışık 61 hasta çalışmaya dahil edildi. Radial arterden akım aracılı vazodilatasyon testi ile endotel fonksiyonları poliklinik kontrolünde incelendi. Magnezyum/fosfat oranı ile akım aracılı vazodilatasyon yüzdelik değişimi arasındaki korelasyonu değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $61,2 \pm 10,1$ yıl olup hastaların %72'si erkek ve ortalama vücut kitle indeksi $27,8 \pm 5,4$ kg/m^2 'dir. AAD testinde ortalama radial arter bazal çapı $0,25 \pm 0,03$ cm, test sonrası ortalama radial arter çapı $0,28 \pm 0,03$ cm olarak saptandı. Magnezyum/fosfat oranları ile endotel fonksiyonlarını gösteren arter çapındaki yüzdelik değişim arasında pozitif yönde bir ilişki saptandı ($r = 0,268$, $p = 0,037$).

Sonuç: Koroner arter hastalığı olan hastalarda, magnezyum/fosfat oranı endotel fonksiyonlarının bir göstergesi olarak kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Koroner arter hastalığı, endotel fonksiyonu, magnezyum, fosfat.

Bu çalışma 3-6 Aralık 2020 tarihlerinde çevrimiçi olarak gerçekleştirilen 36. Uluslararası Katılımlı Türk Kardiyoloji Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

ABSTRACT

Aim: The pathogenesis of atherosclerotic changes and endothelial dysfunction is complex and multifactorial. Magnesium and phosphate minerals are important blood minerals in the pathophysiology of atherogenesis and endothelial dysfunction. Flow-mediated vasodilation test is known as one of the most valuable examination in evaluation of endothelial functions. Our study's aim was to evaluate the relationship between magnesium / phosphate ratio and endothelial functions in patients with coronary artery disease.

Materials and Methods: Sixty-one patients who had had coronary angiography and diagnosed with coronary artery disease were consecutively included. Endothelial functions were evaluated by flow-mediated vasodilation test on the radial artery during outpatient visit. Spearman correlation was used to evaluate the correlation between the Mg / P ratio and the FMD percentile change.

Sorumlu yazar: Elton Soydan
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye
E-posta: eltonsoydan@hotmail.com
Başvuru tarihi: 11.01.2021 Kabul tarihi: 25.01.2021

Results: Mean age of patients was 61.2 ± 10.1 years, and 72% of the patients were male and the mean body mass index was 27.8 ± 5.4 kg/m². In the flow-mediated vasodilation test, the mean radial artery basal diameter was 0.25 ± 0.03 cm, and the mean radial artery diameter after FMD was 0.28 ± 0.03 cm. A positive correlation was observed between magnesium / phosphate ratio and the percentage change in artery diameter implying endothelial functions ($r = 0.268$, $p = 0.037$).

Conclusion: In patients with coronary artery disease, magnesium / phosphate ratios can be used as a parameter reflecting endothelial function.

Keywords: Coronary artery disease, endothelial function, magnesium, phosphate.

This study is presented as an online oral presentation in the 36th Turkish Cardiology Congress with International Participation on December 3th-6th 2020.

GİRİŞ

Endotel, kan ve dokular arasında pasif bir bariyer olup, vazokonstriktör ve vazodilatörlerin sentezini dengeler. Bu şekilde vasküler bütünlüğünü koruyarak kardiyovasküler sistem hastalıklarında büyük önem arz etmektedir (1). Endotel disfonksiyonu ise, kardiyovasküler hastalıklarla (KVH) sonuçlanan aterosklerozun ana nedenlerinden biridir (2). Aterosklerotik değişikliklerin ve endotelial fonksiyondaki bozuklukların patogenezi birçok nedene bağlı gelişmektedir.

Kanda bulunan elektrolitlerden Magnezyum (Mg) ve Fosfat (P) mineralleri aterogenez patofizyolojisinde yer alan önemli minerallerdir. Magnezyum, endotel fonksiyonu, damar tonusunun düzenlenmesi ve miyokardiyal uyarılabilirlik gibi kardiyovasküler fonksiyonları düzenleyen birçok süreçte önemli rol oynamaktadır (3, 4). Dolaşımdaki yüksek Mg düzeylerinin ve Mg alımının, koroner kalp hastalığı da dahil olmak üzere KVH riskinde rölatif bir azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5, 6). Düşük Mg seviyelerinin ise, endotelial hücre fonksiyon bozukluğunu ve potansiyel olarak tromboz ve ateroskleroz riskini arttırdığı gösterilmiştir (7). Diğer yandan, yüksek serum P konsantrasyonunun, endotel disfonksiyonu ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (8, 9). Normal aralık dahilinde olsa bile yüksek serum P konsantrasyonunun, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda ateroskleroz ve mortalite gelişiminde ön gördürücü olduğu bildirilmiştir (8, 10). Bu elementlerin dengede tutulması ile kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılması sonucunda, KVH tedavisinde önemli terapötik fayda sağlayabileceği öne sürülen endotel fonksiyonları düzeltilebilmektedir (11, 12).

Akım aracılı vazodilatasyon testi (AAD) ise endotel fonksiyonları değerlendirmede kabul görmüş yöntemlerden birisidir (13). Bu çalışmada, endotel fonksiyonunda rol oynayan Mg ve P elementlerinin AAD ile ilişkisinin olup

olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Bu şekilde, ultrasonografik yöntemle gerek duyulmadan kanda bakılan bu elementlerinin değerlendirilmesi ile endotel fonksiyonları hakkında bilgi edinilebilecektir ve hastaların KVH takibinde daha kolay, düşük maliyetli yollardan önemli bilgiler sağlanabilecektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma tek merkezli, prospektif, gözlemsel olarak tasarlanmıştır. Koroner anjiyografi ile belgelenmiş koroner arter hastalığı olan Eylül 2017- Şubat 2018 tarihleri arasında kontrol amaçlı kardiyoloji polikliniğine başvuran ardışık 61 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara çalışma ile ilgili detaylı bilgi verildikten sonra imzalı gönüllü onam formları alınmıştır. Radial arterden nabız alınamayan, optimal ultrasonografik inceleme yapılamayan, son altı ay içinde radial yolla anjiyografi/perkütan girişim uygulanan hastalar ve bilgilendirilmiş gönüllü onam vermeyen hastalar dahil edilmemiştir. Hastalara ait demografik veriler, biyokimyasal parametreler ve görüntüleme bulguları kaydedilmiştir. Hastaların başvuru esnasındaki serum Mg ve P düzeylerinin oranı esas alınmıştır. Çalışma popülasyonunda endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan non-invazif tanı testi olan AAD testi uygulanmıştır. Çalışmamızın etik kurul onayı 26.12.2017 tarihinde 17-12.1/22 karar numarası ile alınmıştır.

Akım aracılı vazodilatasyon testi

Akım aracılı vazodilatasyon testi, radial arter üzerine yerleştirilen 11L-D, 4.5-12 MHz problu ultrason cihazı (GE Healthcare Vivid E9 4D Cardiovascular ultrasound system, Norway) ile yapılmıştır. İşlem sessiz ve aydınlık bir ortamda yapılmıştır. Hastalar işlemden 30 dakika öncesine kadar işlemi etkileyebilecek kafein, sigara veya çay gibi ürünler tüketmemiş olarak AAD testine tabi tutulmuşlardır. En az 10 dakika boyunca hastalar sessiz ve aydınlık bir ortamda

dinlendirilmişlerdir. İşlemin yapılacağı üst kola bağlanan manşon 5 dakika boyunca 220 mmHg'lık bir basınç ile şişkin vaziyette kaldıktan sonra hızla söndürülmüştür. Maksimum dilatasyon manşon söndürüldükten sonra 3 dakika boyunca ultrasonografik yöntem ile kaydedilmiştir.

Radial arter AAD yüzdelik değişimi aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır:

$$AAD = (\%) \frac{\text{Reaktif Hiperemi Sonrası Çap} - \text{Bazal arter çapı}}{\text{Bazal arter çapı}}$$

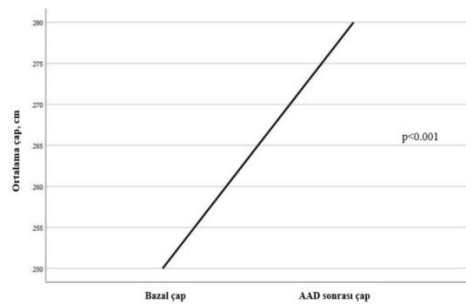
Radial arter çapı, damarın ön duvar intima tabakasından, arka duvar intima tabakasına kadar santimetre (cm) cinsinden ölçülen mesafeyle elde edilmiştir. Ölçümler elektrokardiyografi eşliğinde kardiyak siklus belirlenerek diyastol sonunda alınmıştır. Radial arter bazal çapı, AAD sonrası çap ve yüzdelik değişimi kayıt altına alınmıştır. Tüm hastaların ultrasonografik değerlendirmesi çalışmadan habersiz olarak tek bir hekim tarafından yapılmıştır.

İstatistiksel analiz

IBM SPSS Statistics 25.0 Programı kullanılmıştır. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ($n > 50$) testiyle incelenmiştir. Nümerik değişkenler ortalama ve standart sapma veya medyan (min.-maks.) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir. Normal dağılıma uygunluk sağlanmadığından bazal çap sonrası çap değişimi için Wilcoxon testi kullanılmıştır. Nümerik değişkenler için korelasyon analizi (Spearman korelasyon analizi) yapılmıştır. Mg/P oranları ile AAD yüzdelik değişimi arasındaki korelasyonu değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm hipotezler için anlamlılık düzeyi 0.05 kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastalarla ilgili demografik özellikler Tablo-1'de özetlenmiştir. Hasta popülasyonunun ortalama



Şekil-1. Akım aracılı vazodilatasyon testinde radial arter çap değişim grafiği.

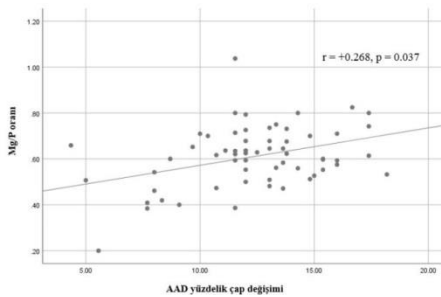
yaşı $61,2 \pm 10,1$ yıl olup erkek cinsiyet baskındır (%72). Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $27,8 \pm 5,4$ kg/m² olarak bulunmuştur.

Hastaların %26,2'sinde sigara kullanım öyküsü, %21,3'ünde ise alkol kullanım öyküsü vardı. Hipertansiyon (%80,3) en çok görülen yandaş hastalık olarak bulunmuştur. Diabetes mellitus ve hiperlipidemi ise sırasıyla %41 ve %39,3 olarak belirlenen yandaş hastalıklardır.

Hastalara ait laboratuvar ve görüntüleme bulguları Tablo-2'de özetlenmiştir. Biyokimyasal parametrelerden ortalama LDL değeri $100,81 (\pm 38,76)$ mg/dl, ortalama hemoglobin (Hb) değeri $13,43 (\pm 2,22)$ g/dl ve ortalama açlık glikoz değeri $131,63 (\pm 59,35)$ mg/dl olarak bulunmuştur. Hastaların ortalama Mg değeri $1,99 (\pm 0,28)$ mg/dl, ortalama P değeri $3,36 (\pm 0,54)$ mg/dl olarak bulunmuştur. Yapılan ekokardiyografide hastaların ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) değeri $52,8 \pm 9,7$ ve sol atrium (LA) çapı $3,9 \pm 0,7$ cm şeklinde hesaplanmıştır.

Akım aracılı vazodilatasyon testi bulguları Tablo-3'te özetlenmiş olup radial arter çap değişim grafiği Şekil-1'de gösterilmiştir. Akım aracılı vazodilatasyon testinde hiperemi sonrası 3 dakika boyunca yapılan ölçümlerde en yüksek arter çapı baz alınmıştır. Ortalama radial arter bazal çapı $0,25 (\pm 0,03)$ cm, AAD sonrası ortalama radial arter çapı $0,28 (\pm 0,03)$ cm saptanmıştır ($p < 0,001$). AAD sonrası radial arter yüzdelik çap değişimi ortalama % $12,34 (\pm 3,03)$ saptanmıştır.

Mg/P oranları ile AAD yüzdelik değişimi arasındaki ilişki Şekil-2'de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama Mg/P oranı $0,61 (\pm 0,13)$, ortalama değeri ise $0,62$ (minimum $0,20$ - maksimum $1,03$) olarak bulunmuştur. Mg/P oranları ile AAD testinde endotel fonksiyonlarını gösteren arter çapındaki yüzdelik değişim arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur ($r = +0,268$, $p = 0,037$).



Şekil-2. Magnezyum/Fosfat oranları ile AAD yüzdelik çap değişim arasındaki ilişki.

Tablo-1. Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri.

Demografik özellikler	n= 61 Ortalama (\pm standart sapma)
Yaş, yıl	61,2 \pm 10,1
Erkek cinsiyet, n (%)	44 (72,1)
VKİ (kg/m ²)	27,8 \pm 5,4
Sistolik KB, mmHg	141,7 \pm 18,4
Diyastolik KB, mmHg	79,9 \pm 13,6
Kalp hızı, /dk	77,5 \pm 18,1
Sigara, n (%)	16 (26,2)
Alkol kullanımı, n (%)	13 (21,3)
Hipertansiyon, n (%)	49 (80,3)
Diyabetes mellitus, n (%)	25 (41,0)
Hiperlipidemi, n (%)	24 (39,3)
AF, n (%)	2 (3,3)
Periferik arter hastalığı, n (%)	7 (11,5)
KOAH, n (%)	5 (8,2)
Anemi, n (%)	6 (9,8)
Kronik KY, n (%)	6 (9,8)
KBY, n (%)	4 (6,6)
Tiroid hastalığı, n (%)	3 (4,9)
İnme, n (%)	1 (1,6)

*KB: kan basıncı; NYHA: New York Kalp Cemiyeti; VKİ: vücut kitle indeksi AF: atriyal fibrillasyon; KBY: kronik böbrek yetmezliği; KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı; KY: kalp yetmezliği

Tablo-2. Hastaların laboratuvar ve görüntüleme bulguları.

Parametre	Ortalama (\pm standart sapma)
Üre, mg/dl	36,30 (\pm 18,33)
Kreatinin, mg/dl	1,07 (\pm 0,81)
Total kolesterol, mg/dl	173,44 (\pm 43,49)
HDL, mg/dl	43,34 (\pm 10,75)
LDL, mg/dl	100,81 (\pm 38,76)
Beyaz küre, k/mm ³	8,29 (\pm 2,43)
Hemoglobin, g/dl	13,43 (\pm 2,22)
Açlık glukoz, mg/dl	131,63(\pm 59,35)
TSH, mU / l	2,01 (\pm 1,46)
Mg, mg/dl	1,99 (\pm 0,28)
P, mg/dl	3,36 (\pm 0,54)
Mg/P	0,61 (\pm 0,13)
LVEF, %	52,8 (\pm 9,7)
LA, cm	3,9 (\pm 0,7)

*HDL: yüksek dansiteli lipoprotein; lvsd: interventriküler septum diyastol; LA: sol atrium; LDL: düşük dansiteli lipoprotein; LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; Mg: magnezyum, P: fosfat; TSH: tiroit uyarıcı hormon.

Tablo-3. Akım aracılı vazodilatasyon (AAD) testi.

AAD testi	Bazal çap	AAD sonrası çap	AAD sonrası yüzdelik çap değişimi	P değeri
Ortalama (\pm standart sapma) mm	0,25 (\pm 0,03)	0,28 (\pm 0,03)	12,34 (\pm 3,03)	<0,001

TARTIŞMA

Sistemik endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, hipertansiyon ve KVH patogenezinde tetikleyici bir olaydır (14). Endotel disfonksiyonunu gösteren endotel bağımlı vazodilatasyon kaybı yapısal aterosklerotik lezyonlardan önce gelmektedir (15,16). Akım aracılı vazodilatasyon testi, ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler hastalıklar için risk altında olan hastalarda makrovasküler endotel fonksiyonunu değerlendirmek için geçerli bir yöntem olmakla birlikte en yaygın kullanılan non-invazif testlerden biridir (13). Endotel fonksiyonlarını etkileyen birçok parametre mevcut olup bu parametreler içinde en çok kandaki mineraller önem arz etmektedir.

Magnezyumun vasküler tonusu ve yanıtı düzenlediği ayrıca asetilkolin kaynaklı endotel bağımlı vazodilatasyon için bir kofaktör görevi gördüğü bilinmektedir (17). Magnezyumun vasküler tonusu sadece endotel ve düz kas hücre fonksiyonlarını düzenleyerek değil, aynı zamanda nitrik oksit (NO) salınımının klasik yolunda bir rol oynayarak değiştirdiği düşünülmektedir. Yapılan bir hayvan deneyi çalışmasında Mg'nin endotelden bağımsız ve endotel bağımlı vazodilatasyonu teşvik eden prostasiklin ve NO üretimini arttırdığı gösterilmiştir (18). Magnezyum, endotele bağlı vazodilatasyonu artırarak ve vasküler direnci, oksidatif stresi ve oksitlenmiş lipitleri, inflamasyonu ve trombozu azaltarak anti-aritmik etkileri ile birlikte koroner arter hastalığına karşı potansiyel olarak koruma sağladığı gösterilmiştir (19).

Düşük Mg seviyelerinin, genel popülasyonda kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve tromboz gelişiminde önemli bir rol oynadığı, ayrıca KVH patogenezinde önemli olduğu bildirilmiştir (20-22). Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerini kontrol ettikten sonra, daha düşük serum Mg seviyeleri takip sırasında kardiyak mortaliteyi önemli ölçüde arttırdığı bulunmuştur (23, 24). Stabil koroner arter hastalığı olan 50 hastanın alındığı randomize kontrollü bir çalışmada günlük 365 mg Mg takviyesinin AAD'yi önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir (25). Magnezyum eksikliği, çeşitli hücre tiplerinde oksidatif stresi teşvik edebilmektedir (26). Koroner arter hastalığı olan düşük Mg düzeylerine sahip hastaları ve sıklıkla hipomagnezemiye neden olan diüretik kullanan hastaları içeren çalışmalarda Mg takviyesi ile

endotelial fonksiyonunda iyileşme gözlenmiştir (27). Hemodiyaliz alan son dönem böbrek yetmezliğine sahip 27 hastanın dahil edildiği kesitsel bir çalışmada AAD'nin serum magnezyumu ile pozitif yönde bir ilişki gösterdiğini ve yüksek magnezyum değerlerinin hemodiyaliz uygulanan hastalarda aslında makrovasküler endotel fonksiyonu iyileştirebileceği saptanmıştır (28).

Diğer yandan serum P seviyeleri normal aralıkta olsa bile yüksekliği sistemik ateroskleroz gelişimi ve karotis intima-media kalınlığı ile yakından ilişkili bulunmuştur (29). Magnezyum elementi gibi, P, NO sentez yolunun üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle endotel bağımlı vazomotor fonksiyonları bozarak kronik iskemik kardiyak hastalıkları ile arasındaki ilişki açıklanabilmektedir (30). Ek olarak yüksek P konsantrasyonuna maruz kalan endotelial hücrelerde yüksek oksijen radikal oluşumu ve sonucunda NO sentezinde azalma ve apoptoz oranında artış meydana geldiği gösterilmiştir (31, 32).

Bu bilgiler ışığında endotel fonksiyonlarında rol oynayan bu iki elementin pratik önemini vurgulamak için çalışmamızda Mg/P oranı kullanılmıştır. Bu oranın makrovasküler endotel fonksiyonları değerlendirmede kabul görmüş test olan AAD testi ile bir korelasyonun olup olmadığı araştırılmıştır. Testin sonucunda, Mg/P oranı ile AAD testi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Aslında, AAD testi sırasında gelişen reaktif hiperemi 'shear stress' yaratarak endotel hücrelerinde vazodilatasyon için gerekli olan NO sentezini uyarmaktadır. Bu mekanizma üzerinde hem Mg hem P etkili olması nedeniyle, AAD testi ile yapılan endotel bağımlı vazomotor fonksiyonunda Mg/P oranının doğrudan ilişkili olmasını doğrulamıştır. Bu sonuç, bir açıdan basit bir kan testi ile saptanan bu elementlerin aslında klinik öneminin büyük olduğunu göstermektedir. Çünkü, endotel fonksiyonların durumu için ultrasonografi gibi cihaza gerek duyulan AAD testi yerine Mg/P oranının bakılması özellikle kardiyovasküler hastalıkların takibinde daha pratik ve ek bilgiler sağlayabilmektedir.

Çalışma kısıtlılıkları

Çalışmamızda birkaç kısıtlılık bulunmaktadır: Hasta sayısı az ve tek merkezli bir çalışmadır. AAD ve Mg/P seviyeleri bir defa bakılmıştır. Sağlıklı kontrol grubu düzenlenmemiş olması nedeniyle çıkan sonuçları koroner arter hastalığı olan tüm hastalarda genellemek doğru

olmayacaktır. Bu kısıtlılıklara rağmen, literatürde koroner arter hastalığında Mg/P oranının AAD testi ile doğrudan ilişkili olduğunu gösteren ilk çalışmadır.

SONUÇ

Koroner arter hastalığı olan hastalarda serum Mg/P oranı endotel fonksiyonunun bir göstergesi olarak kullanılabilir. Koroner arter hastalığının takibinde bu oranın klinik olaylarla ne kadar ön gördürücü olduğunu saptamak için kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulacaktır.

Kaynaklar

1. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, et al. The clinical implications of endothelial dysfunction, *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42 (7): 1149-60.
2. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340: 115–26.
3. Volpe SL. Magnesium, the metabolic syndrome, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2008; 48: 293–300.
4. Kolte D, Vijayaraghavan K, Khera S, et al. Role of magnesium in cardiovascular diseases. *Cardiol Rev.* 2014; 22: 182–92.
5. Del Gobbo LC, Imamura F, Wu JH, et al. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2013; 98: 160–73.
6. Fang X, Liang C, Li M, et al. Dose-response relationship between dietary magnesium intake and cardiovascular mortality: a systematic review and dose-based meta-regression analysis of prospective studies. *J Trace Elem Med Biol.* 2016; 38: 64–73.
7. Maier JA, Malpuech-Brugère C, Zimowska W, et al. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *Biochim Biophys Acta.* 2004;1689(1):13-21.
8. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, et al. Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation.* 2005; 112 (17): 2627-33.
9. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 879–85.
10. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 2131–8.
11. Vogel RA. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review. *Clin Cardiol.* 1997; 20: 426–32.
12. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, et al. The effects of cholesterol lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med.* 1995; 332: 488–93.
13. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol.* 2000; 50: 397-404.
14. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002; 105: 546-9.
15. McLenachan JM, Williams JK, Fish RD, et al. Loss of flow-mediated endothelium-dependent dilation occurs early in the development of atherosclerosis. *Circulation.* 1991; 84: 1273-8.
16. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24: 1468-74.
17. Altura BM, Altura BT. New perspectives on the role of magnesium in the pathophysiology of the cardiovascular system. I. Clinical aspects. *Magnesium.* 1985; 4: 226-44.
18. Northcott CA, Watts SW. Low [Mg²⁺]_e enhances arterial spontaneous tone via phosphatidylinositol 3-kinase in DOCA-salt hypertension. *Hypertension.* 2004; 43: 125-9.

Teşekkür

Makalemiz istatistiğinde emeği geçen Gülden Hakverdi'ye teşekkürlerimizi sunarız.

Finansal Kaynak

Bu makale ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

Çıkar çatışması

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını beyan etmektedir.

19. Zheltova AA, Kharitonova MV, Iezhitsa IN, et al. Magnesium deficiency and oxidative stress: an update. *Biomedicine (Taipei)*. 2016; 6: 20.
20. Kisters K, Gröber U. Magnesium in health and disease. *Plant Soil*. 2013; 368, 155–65.
21. Ma J, Folsom AR, Melnick SL, et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. *J Clin Epidemiol*. 1995; 48: 927–40.
22. Liao F, Folsom AR, Brancati FL. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 1998; 136: 480–90.
23. Li Q, Chen Q, Zhang H, et al. Associations of Serum Magnesium Levels and Calcium-Magnesium Ratios With Mortality in Patients With Coronary Artery Disease. *Diabetes Metab*. 2019; 1262-3636: 30189-2.
24. Shechter M. The role of magnesium as antithrombotic therapy. *Wien Med Wochenschr*. 2000; 150: 343–8.
25. Shechter M, Sharir M, Labrador MJ, et al. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000; 102: 2353–8.
26. Dickens BF, Weglicki WB, Li YS, et al. Magnesium deficiency in vitro enhances free radical-induced intracellular oxidation and cytotoxicity in endothelial cells. *FEBS Lett*. 1992; 311:187–91.
27. Cunha AR, D'El-Rei J, Medeiros F, et al. Oral magnesium supplementation improves endothelial function and attenuates subclinical atherosclerosis in thiazide-treated hypertensive women. *J Hypertens*. 2017; 35: 89–97.
28. Lee S, Ryu JH, Kim SJ, et al. The Relationship between Magnesium and Endothelial Function in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis. *Yonsei Med J*. 2016 Nov 1; 57 (6): 1446–53.
29. Onufrak SJ, Bellasi A, Shaw LJ, et al. Phosphorus levels are associated with subclinical atherosclerosis in the general population. *Atherosclerosis*. 2008; 199: 424–31.
30. Stevens KK, Denby L, Patel RK, et al. Deleterious effects of phosphate on vascular and endothelial function via disruption to the nitric oxide pathway. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32: 1617–27.
31. Shuto E, Taketani Y, Tanaka R, et al. Dietary Phosphorus Acutely Impairs Endothelial Function. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Jul; 20: 1504–12.
32. Peng A, Wu T, Zeng C, et al. Adverse effects of simulated hyper- and hypo-phosphatemia on endothelial cell function and viability. *PLoS One* 2011; 6: e23268.

Amniotic fluid microbiome in asymptomatic pregnant at second trimester

İkinci trimesterde asemptomatik gebeliklerde amniyotik sıvı mikrobiyomu

Özge Kömürcü Karuserci¹ Yasemin Zer² Seyhun Sucu¹ Elif İşbilen³
Hanifi Bademkiran¹ Hilmi Taşdemir¹

¹ Department of Gynecology and Obstetrics, Gaziantep University, Gaziantep, Turkey

² Department of Microbiology, Gaziantep University, Gaziantep, Turkey

³ Department of Biochemistry, Gaziantep University, Gaziantep, Turkey

ABSTRACT

Aim: The purpose of this prospective cohort study is to evaluate the possible microbiome of the amniotic cavity in the second trimester in asymptomatic pregnant women by the culture-based technique.

Materials and Methods: This prospective cohort study was conducted in Gaziantep University Gynecology and Obstetrics Clinic between October 2017 and November 2019. 100 pregnant women who had amniocentesis for genetic screening in the fetus, and who had no complaints or clinical symptoms of vaginal or chorioamnionitis infection, were included in the study. While culture tests were performed by using the amniotic fluids of these pregnant women, glucose and leukocyte levels of their amniotic fluids were also measured. At the same time, culture and gram staining analyses were performed by collecting vaginal swab specimens from the patients.

Results: 12 patients (12%, 95% confidence interval, 0 to 41%) had positive amniotic fluid culture results. The most observed bacteria were *E. coli* (5%). No findings of clinical infection were observed in the patients with positive amniotic fluid culture results. These patients delivered healthy babies with no complications.

Conclusion: The amniotic fluid has its own microbiome, and the vaginal flora plays a role in the formation of this microbiome. This is a preliminary study; therefore, larger studies and targeted broad range molecular methods are needed to find the variety of the possible flora of the amniotic fluid.

Keywords: Microbiome, amniotic fluid, pregnancy, culture, vaginal fluid.

ÖZ

Amaç: Bu prospektif kohort çalışmasının amacı, ikinci trimesterde asemptomatik gebelerde amniyotik kavitenin olası mikrobiyomunu kültür temelli tekniklerle değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif kohort çalışma, Gaziantep Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ekim 2017- Kasım 2019 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Fetüste genetik tarama için amniyosentez yapılan, vajinal enfeksiyon veya koryoamnionite dair klinik semptomu olmayan 100 gebe kadın çalışmaya dahil edildi. Bu gebelerin amniyotik sıvıları kullanılarak kültür testleri yapılırken, amniyotik sıvılarının glikoz ve lökosit düzeyleri de ölçüldü. Aynı zamanda hastalardan vajinal sürüntü örnekleri alınarak kültür ve gram boyama analizleri yapıldı.

Bulgular: 12 hastada (%12, %95 güven aralığı, %0 ile %41) amniyotik sıvı kültürü pozitif çıktı. En sık görülen bakteri *E. coli* idi (%5). Amniyotik sıvı kültürü sonucu pozitif olan hastalarda klinik enfeksiyon bulgusu izlenmedi. Bu hastalar hiçbir komplikasyon olmaksızın sağlıklı bebekler doğurdu.

Corresponding author: Özge Kömürcü Karuserci
Department of Gynecology and Obstetrics, Gaziantep
University, Gaziantep, Turkey
E-mail: ozgekomurcu@hotmail.com
Application date: 24.11.2020

Accepted: 04.02.2021

Sonuç: Amniyotik sıvının kendi mikrobiyomu vardır ve vajinal flora bu mikrobiyomun oluşumunda rol oynar. Bu bir ön çalışmadır; bu nedenle, amniyotik sıvının olası florasının çeşitliliğini bulmak için daha büyük çalışmalara ve geniş kapsamlı moleküler yöntemlere ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Mikrobiyom, amniyotik sıvı, gebelik, kültür, vajinal sıvı.

INTRODUCTION

Microbiome plays an important role in the early period of the life of the baby by affecting immune functions (1). The effect of microbiome on metabolism and immune system has become evident in the recent years. There is an increasing curiosity in understanding whether microbial relationships begin in the fetal environment, and if these relationships start in the intrauterine period, what is the source of the microorganisms?

Most of the studies conducted starting from the early twentieth century until today have demonstrated that amniotic fluid is sterile during a normal pregnancy (2). Therefore, any bacterial isolation from the amniotic fluid has been considered to be a pathological finding so far.

In fact, the amniotic fluid has been studied during labor, cesarean delivery or preterm labor in most of the studies conducted so far (3-6). But what about the condition of the amniotic fluids of healthy pregnant women who have no complaints and pathological findings or risk of preterm labor in the second trimester? What if there is a microbiome in the intra-amniotic space? It is now known that the placenta has its own endogenous microbial flora (7, 8). If the placenta has its own endogenous flora, why not the amniotic space, too? These questions have attracted many scientists' curiosity for at least a century, and no clear answer has been found so far.

The purpose of this prospective cohort study is to evaluate the possible microbiome of the amniotic cavity in the second trimester in asymptomatic pregnant women by the culture-based technique.

MATERIALS AND METHODS

This prospective cohort study was conducted in Department of Obstetrics, Gaziantep University, Turkey Clinic between October 2017 and November 2019 with the ethics committee approval number 2017/226. Informed consent was obtained from the patients before they were included in the study.

100 pregnant women aged between 18 and 40, who had singleton pregnancies on weeks 15.0-20, who had amniocentesis for genetic screening

in the fetus, and who had no complaints or clinical symptoms of vaginal or chorioamnionitis infection, were included in the study. While culture tests were performed by using the amniotic fluids of these pregnant women, glucose and leukocyte levels of their amniotic fluids were measured at the same time. At the same time, culture and gram staining analyses were performed by collecting vaginal swab specimens from the patients. The data obtained were evaluated together with the pregnancy results, maternal clinical and demographic attributes.

The exclusion criteria were chronic diseases such as membrane rupture, cervical effacement or dilation, major fetal abnormality, medical indication for miscarriage, active viral or bacterial infection, hypertension, diabetes, and connective tissue diseases.

Transabdominal amniocentesis was performed for all patients under the same conditions and by the same team using a full antiseptic skin preparation with 25 G disposable needle (Hanaco Medical Co., Ltd., Saitama, Japan). 10 cc excess fluid was collected from the amniotic fluid collected for genetic examination. 5 cc of this fluid was put in an aerobic blood culture bottle (Bactec 9240 BD, USA). The remaining 5 cc fluid was divided into 2 separate tubes and sent to the biochemistry and microbiology laboratories for biochemical evaluation and microscopic examination (cell count and gram staining). Vaginal swab specimens were simultaneously collected from the patients and Thayer-Martin agar (Oxoid, UK), chocolate agar (BD, USA) and blood agar (BD, USA) culture tests were performed.

Amniotic fluid specimens collected into blood culture bottles were kept in the system for an incubation period of 5 days. 5% sheep blood agar (BD, USA) and eosin methylene blue agar (BD, USA) culture analyses were performed for the reproduced bacteria and they were incubated under aerobic conditions and in 10% CO₂ incubator at 37°C for 48-72 hours. Vitek2 (Biomérieux, France) identification system was used to identify the detected bacteria.

WBC (aCell) and glucose (aGlucose) levels in the amniotic fluid specimens were measured in the

biochemistry laboratory. aCell was determined using a vertical microscope (ECLIPSE Ci-L; Nikon, Tokyo, Japan) and expressed as the number of cells per cubic millimeter. aGlucose was analyzed automatically using a LABOSPECT 008 (Hitachi High-Technologies Corporation, Tokyo, Japan).

All patients included in the study were routinely followed up until the end of pregnancy. Chorioamnionitis, premature rupture of the membrane, preterm birth, presence of genital infections; and additionally, birth week, weight, Apgar score and any signs of clinical infection in the newborn were recorded. Treatment was not administered to any patient with no suspected clinical findings during pregnancy. Patients whose vaginal culture tests were positive were treated through the vaginal route with appropriate antibiotic therapy for 7 days.

Although this was a prospective study, it was not a comparative study. Therefore, we present only the descriptive statistical analysis of the culture results.

Statistical analysis

Continuous variables were summarized as median and range, categorical variables as numbers and percentages. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were estimated by using logistic regression models. Chi-square test was used in the analysis of the data presented as N (%) and Kruskal-Walla ANOVA [sic: Kruskal-Wallis ANOVA] was used in the analysis of the data presented as median (interquartile interval).

All statistical analyses were performed by using the JMP software version 9 (SAS Institute, Car, NC, USA) and SPSS version 16.0J for Windows Base System SC (SPSS Japan, Tokyo, Japan). $p < 0.05$ value was considered statistically significant.

RESULTS

Table-1 shows the maternal characteristics, demographic and clinical data of 100 patients who constituted the study population.

12 patients (12%, 95% confidence interval, 0 to 41%) had positive amniotic fluid culture results. The most observed bacteria were *E. coli* (5%) in the amniotic fluid. Table-2 shows the results of patients who had reproduction in their amniotic fluids compared to the vaginal culture results.

Four patients continued smoking during pregnancy; however, no reproduction was observed in the specimens collected from the amniotic fluid or vagina in these patients.

No findings of clinical infection were observed in the patients with positive amniotic fluid culture results. These patients delivered healthy babies with no complications.

Preterm labor was observed in eleven patients (<37 weeks), but none of them had reproduction in their amniotic culture. Reproduction occurred in two of the patients who had preterm labor (*Candida* spp., *S. agalactiae*). The mean gestational age of preterm deliveries was 34 weeks.

Table-1. Maternal characteristics, demographic data and clinical data of patients.

	Median (IQR) or % (n/N)
Maternal age (years)	25 (19.2 - 32.3)
Body mass index (kg/m ²)	25 (24 - 31)
AF glucose (mg/dL)	32 (24 - 35)
AF white blood cell count (cells/mm ³)	4 (0 - 8)
GA at amniocentesis (weeks)	18 (15 - 20)
GA at delivery (weeks)	37 (31 - 40)
Birth weight (grams)	2950 (2450 - 3900)
AF culture positive	12 (12/100)
AF gram stain positive	25 (3/12)
Vaginal culture positive	15 (15/100)
Vaginal gram stain positive	60 (9/15)

AF: amniotic fluid; GA: gestational age; IQR: interquartile range

Table-2. Results of patients who had reproduction in their amniotic fluids compared to the vaginal culture results.

Sample number	Amnion culture	Vaginal culture	Gram stain
1	P. spp.	P. spp	Gram positive cocci
2	P. spp	C. spp.	Gram positive cocci
3	P. spp	None	None
4	E. coli	E. coli	Gram positive cocci
5	E. coli	E. coli	Gram positive cocci
6	E. coli	S. agalactiae	None
7	E. coli	C. spp,	Gram positive cocci
8	E. coli	None	None
9	S. agalactiae	S. agalactiae	Gram positive cocci
10	S. agalactiae	E. coli	Gram positive cocci
11	S. epidermidis	S. agalactiae	Gram positive cocci
12	S. epidermidis	None	None

Abbreviations: S. agalactiae: Streptococcus agalactiae; E. coli: Escherichia coli; S. epidermidis; Staphylococcus epidermidis; P. spp: Peptostreptococcus spp; C. spp: Candida spp

Table-3. Maternal clinical information and pregnancy outcome of culture-positive and culture-negative groups.

	Amnion Culture positive (n=12)	Amnion Culture negative (n=88)	p value
Maternal age (years)*	30 (21-36)	32 (28-35)	0.27
Nulliparity ⁺	3 (25)	21 (24)	0.38
GA at amniocentesis (week)*	18 (17-19)	17 (16-18)	0.64
Ga at delivery (week)*	38 (38-40)	37 (37-40)	0.72
Birthweight (grams)*	2950 (2600-3400)	3100 (2780-3800)	0.86
1 minute Apgar<7 ⁺	2 (17)	11 (12.5)	0.71
5 minute Apgar<7 ⁺	1 (8)	5 (6)	0.61
Body Mass index (kg/m ²)	26 (24-29)	27 (24-31)	0.66
AF glucose (mg/dL)	33 (25 - 34)	29 (27-35)	0.13
AF white blood cell count (cells/mm ³)	3 (1 - 8)	5 (0-6)	0.23

⁺Data presented as n (%) and analyzed by Chi square

* Data presented as median (interquartile range) and analyzed by Kruskal-Walla

None of the babies delivered by the pregnant women included in this study had no complications directly related to the infection. None of them had neonatal death and severe long-term neonatal morbidity, tocolysis, tocolysis resistant preterm delivery, fetal distress and placental abruption.

No statistical difference was observed in the demographic characteristics of the patients with and without bacterial growth in the amnion culture ($p > 0.05$). Table-3 shows the pregnancy outcomes of the groups with positive and negative culture test results with maternal clinical and demographic data.

DISCUSSION

Although there are some studies asserting the idea that the amniotic fluid is sterile (9-11), according to the results of our study, reproduction was observed in the culture tests of the mid-trimester amniotic fluids of the healthy pregnant women with a rate of 12% and this result was partially consistent with the rare culture-based studies conducted on this subject (12, 13). However, molecular-based studies investigating the amniotic fluid of the pregnant women with complicated conditions such as preterm labor, preeclampsia, infants with low birth weight, premature rupture of the membranes have also observed bacteria in the amniotic fluid, but most of the studies conducted on this subject were

conducted with pregnant women with complications (14-19). Recently, bacterial sequences have been detected in the amniotic fluids collected from 15 healthy term pregnancies using new generation sequencing; this suggests that human amniotic fluid has a microbial community and that microbial effects on the infant health and development begin before birth (20-21). Similarly, there are different studies confirming the presence of bacterial populations in other components of the utero environment including placenta, cord blood, and meconium (22-24).

Microorganisms can reach the amniotic cavity iatrogenically during interventional procedures such as migration from the genital system, hematogenous spread through the placenta or amniocentesis (25, 26). According to the results of previous culture studies, the most common way of bacterial invasion of the amniotic cavity is through the ascending vaginal infections (27). The mechanism causing bacterial invasion and subsequent preterm labor starts with the colonization of microorganisms, and progresses with inflammation of the amniotic membranes and pro-inflammatory cytokine activation, prostaglandin production, premature contractions, and preterm delivery, respectively (28). Microorganisms can also induce preterm labor directly by producing some enzymes or by causing prostaglandin synthesis (29). In our study, both the clinical and laboratory findings of the patients and the white blood cell and glucose values obtained as a result of the biochemical examination of the amniotic fluid were not in favor of infection in none of the patients who had reproduction in their culture and no preterm labor was observed in none of these patients.

In this case, if microorganisms in the amniotic fluid do not cause any infections, can these microorganisms be considered members of the microbiome? Or can a new terminology such as colonization or "transient amnionemia" be used? It seems very exciting to answer this question.

In our study, *Peptostreptococcus* spp reproduced in the amniotic fluids of 3 patients, *E. coli* in 5 patients, *Strep.agalactiae* in 2 patients, and *S. epidermitis* in 2 patients. All bacteria other than *S. epidermitis* among the bacteria that reproduced were members of the normal vaginal flora. The different aspects of this study compared to the studies conducted until now are as follows: blood culture method, which is a

reproduction method, was used when evaluating the amniotic fluid, vaginal culture tests were also simultaneously performed and evaluated, and the study was conducted in healthy pregnant women who had no clinical problems or signs of preterm labor in the early pregnancy week. There are studies with different outcomes in the literature as well. In a previous culture-based study evaluating the amniotic fluids of 166 preterm pregnant women, 2 *Peptostreptococcus* spp. and 1 *Streptococcus agalactiae* reproduced (17); in another study with 62 patients, *Ureoplasma urealiticum* reproduced only in 1 patient (18), and in another study in which the specimens collected from 52 patients with intrauterine growth restriction, no reproduction occurred in the amniotic fluid (19). The study which was most similar to our results was the study of the pregnant women diagnosed with preterm labor (17), and the pregnant women in our own patient group did not have any preterm labor diagnosis or suspicion. In a study of 50 women who were terminated before the 20th week of gestation, four *Mycoplasma hominis* and two *Staphylococcus epidermidis* were isolated from the amniotic fluid. In this study, the authors assumed that *M. hominis* was transmitted through the vagina and that *S.epidermitis* was associated with skin contamination (1). In another study, 21-26% bacteria were isolated from the placenta of the pregnant women, who delivered healthy term, by culture method and viable bacteria (*Enterococcus*, *streptococcus*, *staphylococcus* or *Propionibacterium*) were isolated from the cord blood of the healthy newborn babies (10). In our study, a bacterial growth with a rate of 12% was observed. *S. epidermidis* was isolated in two pregnant women and although it was collected under aseptic conditions, we think that there might be skin contamination based on the reproduction of the bacteria even in small amounts in the blood culture bottles we used for bacterial isolation. Other detected factors are largely similar to the results of the vaginal culture tests and it was observed that they formed a profile similar to the vaginal flora spectrum. The possibility of this transition due to changes in permeability without the micropore or defect occurring in the amniotic membrane are subjects awaiting discussion and proof. We think that the fact that bacteria such as *Chlamydia trachomatis* (12), *Mycoplasma*, *Ureoplasma* (28), which have been found in the culture-based studies so far, are bacteria with

vaginal and cervical colonization supports this hypothesis. Therefore, if there is a microbiome in the amnion, its source may most likely be the vaginal flora. However, this hypothesis must be proven at the DNA level by molecular tests.

In this study, we aimed to investigate the presence of bacterial population and/or microbiome in the amniotic fluid of pregnant women in the early period by using culture-based methods. Because we thought that the results we obtained would have a major impact on our understanding of how the baby intestine or placenta was full of microbes initially. Although dethroned by the modern molecular techniques, culture-based bacterial isolation is still the first choice as a low-cost and easy method. Although culture methods also provide a much stronger microbial analysis than other methods morphologically and biochemically (30), more than 99% of the complex microbial groups observed microscopically cannot be reproduced in the culture analyses. Because pure culture methods are only suitable for the growth of a

limited microbial population with no numerical dominance or clinical significance. In this case, in addition to culture-based methods, molecular methods such as polymerase chain reaction (PCR) can provide more detailed and clear results (31, 32).

CONCLUSION

We can conclude that the amniotic fluid can have its own microbiome, and the vaginal flora plays a role in the formation of this microbiome. This is a preliminary study; therefore, larger studies and targeted broad range molecular methods are needed to find the variety of the possible flora of the amniotic fluid.

Conflict of interest

There is no conflict of interest.

Acknowledgements

Thanks to Tanyeli Güneyligil Kazaz for statistical contributions.

References

1. Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Kalache K. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol* 2002; 7 (4): 259-74.
2. Harris JW, Brown JH. The bacterial content of the uterus at cesarean section. *AJOG* 1927; 13 (2): 133-43.
3. DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonat M* 2012;17 (1): 2-11.
4. Zhou X, Brotman RM, Gajer P, et al. Recent advances in understanding the microbiology of the female reproductive tract and the causes of premature birth. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2010.
5. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014; 6 (237): 237ra65-237ra65.
6. Antony KM, Ma J, Mitchell KB, Racusin DA, Versalovic J, Aagaard K. The preterm placental microbiome varies in association with excess maternal gestational weight gain. *AJOG* 2015; 212 (5): 653. e1-653. e16.
7. Chu D, Stewart C, Seferovic M, et al. 26: Profiling of microbiota in second trimester amniotic fluid reveals a distinctive community present in the mid trimester and predictive of the placental microbiome at parturition. *AJOG* 2017; 216 (1): S18-S19.
8. Gisslen T, Harris RA, Sweeney EL, et al. The placental microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis. 2016.
9. Pelzer E, Gomez-Arango LF, Barrett HL, Nitert MD. Maternal health and the placental microbiome. *Placenta* 2017; 54: 30-7.
10. Lim ES, Rodriguez C, Holtz LR. Amniotic fluid from healthy term pregnancies does not harbor a detectable microbial community. *Microbiome* 2018; 6 (1): 1-8.
11. Montuclard B, Guibert M, Ville Y, Frydman R, Fernandez H. Does asymptomatic amniotic infection in the second trimester really exist? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1996; 25 (2): 186-91.
12. Mändar R, Loivukene K, Ehrenberg A, et al. Amniotic fluid microflora in asymptomatic women at mid-gestation. *Scand J Infect Dis* 2001; 33 (1): 60-2.
13. DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PloS one* 2008; 3 (8): e3056.
14. Gervasi MT, Romero R, Bracalente G, et al. Midtrimester amniotic fluid concentrations of interleukin-6 and interferon-gamma-inducible protein-10: evidence for heterogeneity of intra-amniotic inflammation and

- associations with spontaneous early (< 32 weeks) and late (> 32 weeks) preterm delivery. *J Perinat Med* 2012; 40 (4): 329-43.
15. Gerber S, Vial Y, Hohfeld P, Witkin SS. Detection of *Ureaplasma urealyticum* in second-trimester amniotic fluid by polymerase chain reaction correlates with subsequent preterm labor and delivery. *J Infect Dis* 2003; 187 (3): 518-21.
 16. Nguyen DP, Gerber S, Hohfeld P, Sandrine G, Witkin SS. *Mycoplasma hominis* in mid-trimester amniotic fluid: relation to pregnancy outcome. *J Perinat Med* 2004; 32 (4): 323-6.
 17. Rowlands S, Danielewski JA, Tabrizi SN, Walker SP, Garland SM. Microbial invasion of the amniotic cavity in midtrimester pregnancies using molecular microbiology. *AJOG* 2017; 217 (1): 71. e1-71. e5.
 18. DiGiulio DB, Gervasi M, Romero R, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in preeclampsia as assessed by cultivation and sequence-based methods. *J Perinat Med* 2010; 38 (5): 503-13.
 19. DiGiulio DB, Gervasi MT, Romero R, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in pregnancies with small-for-gestational-age fetuses. *J Perinat Med* 2010; 38 (5): 495-502.
 20. DiGiulio DB, Romero R, Kusanovic JP, et al. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol* 2010; 64 (1):38-57.
 21. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep* 2016;6:23129.
 22. Willyard C. Could baby's first bacteria take root before birth? *Nature* 2018;553:7688.
 23. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome* 2017; 5 (1): 48.
 24. Stout MJ, Conlon B, Landeau M, et al. Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. *AJOG* 2013; 208 (3): 226. e1-226. e7.
 25. Jiménez E, Fernandez L, Marin ML, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol* 2005; 51 (4): 270-4.
 26. Lauder AP, Roche AM, Sherrill-Mix S, et al. Comparison of placenta samples with contamination controls does not provide evidence for a distinct placenta microbiota. *Microbiome* 2016; 4 (1): 29.
 27. Combs CA, Gravett M, Garite TJ, et al. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *AJOG* 2014; 210 (2): 125. e1-125. e15.
 28. Mendz GL, Kaakoush NO, Quinlivan JA. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front Cell Infect Microbiol* 2013;3:58.
 29. Stinson LF, Payne MS. Infection-mediated preterm birth: Bacterial origins and avenues for intervention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2019; 59 (6): 781-90.
 30. Suff N, Karda R, Diaz JA, et al. Ascending vaginal infection using bioluminescent bacteria evokes intrauterine inflammation, preterm birth, and neonatal brain injury in pregnant mice. *Am J Pathol* 2018; 188 (10): 2164-76.
 31. Reh binder EM, Carlsen KCL, Staff AC, et al. Is amniotic fluid of women with uncomplicated term pregnancies free of bacteria? *AJOG* 2018; 219 (3): 289. e1-289. e12.
 32. Kuperman AA, Zimmerman A, Hamadia S, et al. Deep microbial analysis of multiple placentas shows no evidence for a placental microbiome. *BJOG* 2020; 127 (2): 159-69.

İmperfore himen olgu sunumu

Imperfore hymen case report

İsmail Yılmaz¹ Melike Pündük Yılmaz² Cemile Özcan Uçar³

¹ Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, Düzce, Türkiye

² Düzce İl Sağlık Müdürlüğü, Düzce, Türkiye

³ İstanbul Sultanbeyli Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

İmperfore himen genellikle adölesan dönemde ortaya çıkan Müllerian kanal anomalisidir. Ergenlik döneminde ağrı, hematokolpometra ve primer amenore ile kendini gösterir. Tedavi edilmeyen hastalarda endometriozis ve infertilite gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir. İmperfore himenin tedavi yöntemi himenektomi ya da himenotomidir. Olgumuz, 11 yaşında kız çocuğu, bakire, primer amenoreli olup karın ağrısı şikâyetiyle acil servisten başvurmuş, yapılan fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri sonucundan imperfore himen tanısı almıştır. Cerrahi yöntem ile himene horizontal ve vertikal birer santimetrelilik kesi yapılmıştır. Yaklaşık 400 cc eski kanamaya ait materyal aspire edilmiştir. Himen ağızı dört bölgeden 2.0 rapid vicryl ile dışarı ağızlaştırılmıştır. Sonuç olarak, karın ağrısı ile başvuran, primer amenoreli adölesanlarda altta yatan imperfore himen olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: İmperfore himen, amenore, himenotomi, pelvik ağrı.

ABSTRACT

Imperforate hymen is a Mullerian duct anomaly that usually occurs in the adolescent period. Pain during adolescence is manifested by hematocolpometra and primary amenorrhea. Serious complications such as endometriosis and infertility may develop in untreated patients. The treatment method of imperforate hymen is hymenectomy or hymenotomy. Our case is an 11-year-old woman, virgin, with primary amenorrhea and admitted to the emergency department with the complaint of abdominal pain and was diagnosed with imperforate hymen as a result of physical examination and imaging methods. A horizontal and vertical one cm incision was made with the surgical method. Approximately 400 cc of old bleeding material was aspirated. The hymen mouth was sutured from four regions with 2.0 rapid vicryl. Consequently, the possibility of underlying imperforate hymen should be considered in adolescents with primary amenorrhea presenting with abdominal pain.

Keywords: Imperforate hymen, amenorrhea, hymenotomy, pelvic pain.

GİRİŞ

İmperfore himen, konjenital vajinal çıkış tıkanıklığı olarak tanımlanır (1). Kadın üreme sisteminin en sık görülen obstrüktif konjenital anomalisidir ve insidansı 10.000'de bir olarak görülmektedir (2).

Ağrı, hemoperitoneum, endometriozis, retrograd menstrüasyon ve infertilite gibi komplikasyonları

önlemek için erken tanı ve uygun cerrahi yönetim gerekmektedir. Hastalar sıklıkla, alt karın ağrı ve/veya pelvik ağrı, hematokolpometra, defekasyon yaparken ağrı ve üriner retansiyon gibi şikâyetler ile imperfore himen tanısı alırlar ve bu tanı translabial veya transperitonel ultrasonografi ile doğrulanabilir (3).

Sorumlu yazar: Melike Pündük Yılmaz
Düzce İl Sağlık Müdürlüğü, Düzce, Türkiye
E-posta: melikepunduk@gmail.com
Başvuru tarihi: 19.04.2020 Kabul tarihi: 23.10.2020

İmperfore himen tanısı alan hastada, uterusu veya batında biriken kanı boşaltmak için basit bir yöntemle himene cerrahi insizyon uygulanır (4). Olguda 11 yaşındaki adolesan dönemdeki bir kız çocuğun 3 aylık siklik karın ağrısı ile imperfore himen tanısı raporlanmıştır. Hastanın ailesinden tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.

OLGU

Olgumuz karın ağrısı şikayeti ile acil servise başvuran 11 yaşındaki bir kız çocuğudur. Karın ağrısı şikayetinin 3 aydır siklik olarak devam ettiğini ifade etti. Primer amenoreik olan hasta, acilde yapılan muayene sonrası bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi, sonucunda aksiyel kesitlerde 92x85 mm, sagittal kesitlerde ise 80x151 mm ebatlarında hematokolpos ve hematometra ile uyumlu görünüm izlendi. Hasta, acil servisten jinekoloji polikliniğine yönlendirildi. Primer amenoresi olan hastanın yapılan muayenesinde yaygın karın ağrısı, batında şişlik ve vajinal muayenede ıkınma ile himen seviyesinde büyük bir mavi şişkinlik gözlemlendi (Şekil-1a). Yapılan abdomen ultrasonda uterus altında vajina bölgesi hematokolpos ile uyumlu izlendi. Hastaya genel anestezi altında, steril boyama ve örtünmeyi takiben steril sonda uygulandı (ConvaTec, TR). İncelemede imperfore himen görüldü. Himene bisturi ile horizontal ve vertikal iki adet birer santimetrelilik kesi yapıldı. Yaklaşık 400 cc eski menslere ait materyal aspire edildi. Himen ağzı dört bölgeden 2.0 rapid vycril ile dışarı ağızlaştırıldı (Vicryl Rapide, USA) (Şekil-1b). Drenajın devamı için vajinaya 20 cc ile şişirilmiş sonda yerleştirildi (ConvaTec, TR). Kanama kontrolü yapıldı. Kanama kontrolü sonrası komplikasyon gelişmedi ve operasyona son verildi.



a. Mavimsi, yarı saydam ve şişkin kapalı himen **b.** Himenotomi sonrası düzeltilme

Şekil-1. Himenotomi. **a.** Mavimsi, yarı saydam ve şişkin kapalı himen, **b.** Himenotomi sonrası düzeltilme.

TARTIŞMA

Adolesan dönemde siklik karın ağrısı şikayeti olan primer amenoreli olgularda imperfore himenden şüphelenmek gerekir. Bulguları hematokolposun büyüklüğü ve yaptığı basıya bağlı olarak defekasyonda ağrı, üriner retansiyon vb. şikayetlerle beraber siklik karın ağrısı gözlenmektedir. İmperfore himenin ortalama görülme yaşı 11-16'dır (5). Kliniğimize başvuran hastanın yaşı ise 11'di ve 3 aydır devam eden karın ağrısı şikayeti mevcuttu. Wong ve ark.'nin yaptığı çalışmada ise 14 yaşında sağlıklı bakire kız çocuğu karın ağrısına bağlı 6 aylık kabızlık şikayeti ile başvurmuştur (6). Abraham'ın yaptığı çalışmada ise 12 yaşındaki bir kız çocuğu 1 haftalık karın ağrısı ve 3 gündür idrara çıkamama öyküsü ile acil servise başvurmuştur (7). Ancak pubertal dönem ya da intrauterin dönemde teşhis edilebilen vakalar da mevcuttur (5).

Olguda batın da ağrılı bir kitle, hematokolpos ve hematometra mevcuttu. BT sonucunda aksiyel kesitlerde 92x85 mm, sagittal kesitlerde ise 80x151 mm ebatlarında hematokolpos ve hematometra ile uyumlu bulgular gözlemlendi. Benzer şekilde, Sorrentino ve ark.'nin sunduğu laparoskopik destekli imperfore himen olgu sunumunda klinik muayenede batında ağrılı, yaklaşık 190 x81x106 mm ölçülerinde kitle, perineal incelemede hematokolpos ve hematometra ile uyumlu bulgular gözlemlenmiş (8). Doğan ve ark.'nin sunduğu olgu sunumunda ise, overler net olarak izlenmemekle birlikte abdominopelvik MRG'de uterus sola deviye, vajina-serviks bölgesinde 95x100x200 cm boyutlarında hematoma tespit edilmiş (9).

İmperfore himenin tedavi yöntemi genellikle himenektomi ya da himenotomidir. Himene, vajinal mukus veya kanın tamamen boşaltılması için 'artı' veya 'vertikal çizgi' şeklinde bir kesi oluşturulur. Aynı zamanda vajinal re-stenozu önlemeye dikkat edilmelidir. Bunun için operasyon sonrası vajinada iki hafta boyunca foley kateter bırakan çalışmalar mevcuttur (6). Sunduğumuz vakada, bisturi ile himene horizontal ve vertikal 2 adet 1'er cm'lik kesi yapıldı. Yaklaşık 400 cc eski kanamaya ait materyal aspire edildi. Himen ağzı dört bölgeden 2.0 rapid vicryl ile dışarı ağızlaştırıldı (Vicryl Rapide, USA) (Şekil-1b). Doğan ve ark.'nin sunduğu olguda ise genel anestezi altında parsiyel himenektomi yaparak yaklaşık 600 cc koyu kıvamlı hematoma ile uyumlu mayi aspire edilmiş ve himen kenarlarında hemostaz

sağlanarak eversiyon uygulanmış (9). Wong ve ark.'nın yaptığı çalışmada benzer şekilde, kızlık zarı seviyesindeki mavi bir şişkin membran olduğu fark edilmiş, olgunun rahatlaması için hymenotomi yapılmış. Kızlık zarı betadin ile temizlenerek, steril neşter yardımı ile 5 mm'lik kesi oluşturulmuş büyük miktarda çikolata benzeri sıvı boşatılmış (6). Abraham'ın yaptığı çalışmada ise dış genital bölgede mavimsi, şişkin deliksiz kızlık zarı gözlemlenmiş, çapraz bir kesi ile 300 cc eski menarş kanıyla uyumlu çikolata renkli sıvı boşatılmış ve 4-0 vicryl suture ile kızlık zarı kenarlarının marsupiyalizasyonu yapılmıştır (7).

SONUÇ

Basit bir cerrahi müdahale ile tedavisi sağlanabilen ancak bekaretin göstergesi olarak bilinen kızlık zarının, bütünlüğünün korunması, hastanın gelecekteki sosyo-kültürel statüsü ve cinsel hayatı göz önüne alındığında minimal bir kesi ile tedavinin yapılması önem taşımaktadır.

Çıkar çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Winderl LM, Silverman RK. Prenatal diagnosis of congenital imperforate hymen. *Obstetrics & Gynecology*. 1995; 85 (5): 857- 60.
2. Heger AH, Ticson L, Guerra L, et al. Appearance of the genitalia in girls selected for nonabuse: review of hymenal morphology and nonspecific findings. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2002; 15 (1): 27-35.
3. Coppola L. Unique case of imperforate hymen. *North American Society for Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2015: 1-3.
4. Ossman AME, El-Masry YI, El-Namoury MM, Sarsik SM. Spontaneous reformation of imperforate hymen after repeated hymenectomy. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2016; 29 (5): 63- 5.
5. Tekin YB, Güven ESG, Şahin FK. İmperfore hymen sekonder oluşan pelvik kitlenin hymen kouyucu cerrahi ile tedavisi. *Ege Tıp Dergisi*. 2016; 55 (1): 29-31.
6. Wong, J.W.H., Siarezi, S. (2019). The Dangers of hymenotomy for imperforate hymen: A case of iatrogenic pelvic inflammatory disease with pyosalpinx. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 432-435. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2019.04.002>.
7. Abraham, C. (2019). İmperforate hymen causing hematocolpos and urinary retention. *The Journal of Emergency Medicine*, 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2019.03.014>.
8. Sorrentino F, Angioni S, Pontis A, Greco F, Scutiero G, Nappi L. Laparoscopically assisted treatment of imperforate hymen in a patient with ventriculo- peritoneal (VP) shunt for congenital hydrocephalous: A case report. *International Journal of Surgery Open*. 2018: 66- 8.
9. Doğan ÖF, Şentürk M, Aslan S, Öge T, Aydın Y. Abdominal kitle ile başvuran imperfore himen olgusu. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2014; 36 (3): 1-4.

Tectonic keratoplasty with limbal allograft transplantation in non-traumatic, non-infectious corneal perforation associated with vernal keratoconjunctivitis

Vernal keratokonjonktivitte non-travmatik non-enfeksiyöz spontan kornea perforasyonu nedeniyle limbal allogreft ve tektonik keratoplasti uygulaması

İlayda Korkmaz Özlem Barut Selver Melis Palamar Onay

Ege University, Faculty of Medicine, Department of Surgical Medical Sciences, Department of Ophthalmology, Izmir, Turkey

ABSTRACT

To report the management of non-traumatic, non-infectious corneal perforation with limbal allograft transplantation and tectonic keratoplasty in a patient with bilateral vernal keratoconjunctivitis.

A 27-year-old male with bilateral vernal keratoconjunctivitis with accompanying limbal stem cell deficiency presented with redness, photophobia and discharge in the right eye. Best corrected visual acuity (BCVA) was 20/640 OD and 20/33 OS. Slit-lamp examination revealed bilateral corneal vascularization due to limbal stem cell deficiency and a 1.5 mm perforation at the paracentral lower temporal cornea of the right eye. Conservative treatment was unsuccessful. Therefore, tectonic keratoplasty with limbal allograft transplantation was performed. Two months later, the patient admitted to the hospital with redness, pain and blurry visual deterioration in the affected eye. Corneal graft was edematous and keratic precipitates on the corneal graft were evident. The patient was diagnosed as corneal allograft rejection and subconjunctival and topical intensive steroid treatment were initiated. One month after treatment, allograft rejection regressed, BCVA was measured as 20/125 OD. He is still stable for 18 months.

Keratoplasty combined with limbal allograft transplantation is one of the treatment options in patients with corneal perforation secondary to vernal keratoconjunctivitis accompanying with limbal stem cell deficiency. In these cases, the possibility of allograft rejection should be kept in mind. Patients and their relatives should be informed about the procedure and encourage to admit in any case of redness, pain or visual impairment in order to manage the rejection and provide a prolonged graft survival.

Keywords: Vernal keratoconjunctivitis, non-traumatic, non-infectious corneal perforation, limbal allograft transplantation, tectonic keratoplasty.

ÖZ

Bilateral vernal keratokonjonktiviteli bir hastada, non-travmatik ve non-enfeksiyöz spontan kornea perforasyonu nedeniyle tektonik keratoplasti ve limbal allogreft uygulamasını ortaya koymaktır.

Bilateral vernal keratokonjonktivite ve eşlik eden limbal kök hücre yetmezliği olan 27 yaşındaki erkek hasta; sağ gözde kızarıklık, fotofobi ve sekresyon artışı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) sağ gözde 20/640 ve sol gözde 20/33 düzeyindeydi. Biyomikroskopik muayenede limbal kök hücre yetmezliğine bağlı bilateral korneal vaskülarizasyon ve sağ gözde parasantral inferior temporal yerleşimli 1,5 mm'lik perforasyon alanı mevcuttu. Konservatif tedavinin başarısız olması nedeniyle hastaya limbal allogreft ile eş zamanlı tektonik amaçlı keratoplasti cerrahisi uygulandı.

Corresponding author: Özlem Barut Selver
Ege University, Faculty of Medicine, Department of Surgical
Medical Sciences, Department of Ophthalmology, Izmir, Turkey
E-mail: ozlembarutselver@yahoo.com
Application date: 28.11.2019 Accepted: 28.10.2020

Postoperatif 2. ayda hasta kızarıklık, ağrı ve bulanık görme şikayeti ile başvurdu. Korneal greftte ödem ve keratik presipitatlar tespit edildi. Allogreft reddi gelişen hastaya subkonjonktival ve topikal yüksek doz steroid tedavisi başlandı. Tedaviden 1 ay sonra, allogreft red reaksiyonunun gerilediği ve sağ gözde EİDGK'nin 20/125 düzeyinde olduğu görüldü. Postoperatif 18 aylık takip süresince hastanın klinik durumunun stabil olduğu izlendi.

Vernal keratokonjonktivite bağlı gelişen limbal kök hücre yetmezliği zemininde ortaya çıkan non-travmatik ve non-enfeksiyöz kornea perforasyonunda limbal allogreft ile eş zamanlı tektonik keratoplasti etkin ve güvenli bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte bu olgularda red reaksiyonu ihtimalinin yüksek olabileceği akılda tutulmalıdır. Hasta ve yakınlarının bilgilendirilmesi ile kızarıklık, ağrı, bulanık görme gibi olası red reaksiyonu semptomları varlığında erken başvuru yapmalarının sağlanması, red reaksiyonlarının tedavi edilebilmesinde faydalı olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Vernal keratokonjonktivit, non-travmatik ve non-enfeksiyöz korneal perforasyon, limbal allogreft, tektonik keratoplasti.

INTRODUCTION

Vernal Keratoconjunctivitis (VKC) is a chronic bilateral allergic disease, which commonly occurs in young males (1). An atopy and associated allergic disease history are present in most of the VKC patients. VKC symptoms are characterized by photophobia, pruritus, ocular irritation, mucous secretion and blepharospasm (2). Usual clinical signs of VKC are; giant papillary reaction, limbal hypertrophy and upper tarsal conjunctival nodules (1). The mechanical effect of giant papillae causes corneal epithelial defects followed by scarring and neovascularization. Chronic inflammation because of eosinophil and mast cell activation also worsen the damage (3). Complications such as shield ulcer, keratoconus, and limbal stem cell deficiency (LSCD) may occur (4). Recently, non-traumatic, non-infectious corneal perforation has been recognized as a rare complication of VKC (5).

It was aimed to report the management of non-traumatic, non-infectious corneal perforation with limbal allograft transplantation and tectonic keratoplasty in a patient with bilateral VKC accompanying with LSCD.

CASE REPORT

A 27 year-old male with bilateral VKC accompanying with LSCD presented with redness, photophobia and discharge in the right eye. Best corrected visual acuity (BCVA) was 20/640 OD and 20/33 OS. Slit-lamp examination revealed bilateral corneal vascularization due to LSCD and a 1.5 mm perforation at the paracentral lower temporal cornea of the right eye with no infectious sign (Figure-1a and b).

Conservative treatment (patching, bandage contact lens and medical treatment) was ineffective. Therefore, tectonic keratoplasty with living related (mother) limbal allograft transplantation was performed two weeks after

presentation. Interrupted 10-0 monofilament nylon suture technique and 7.5-7.75 mm vacuum-punch trephines were used for the keratoplasty (Figure-1c). There were not any intraoperative complications. The patient received topical antibiotics, steroids, cyclosporine 0.05% and artificial tear drops postoperatively and was discharged from the hospital 5 days after the surgery. He did not attend the clinic visits postoperatively. Two months later, the patient admitted to hospital with redness, pain and blurry visual deterioration in the affected eye. Corneal graft edema and keratic precipitates on the corneal graft were present (Figure-1d). The patient was diagnosed as corneal allograft rejection, so subconjunctival and topical intensive steroid treatment was initiated. After treatment, allograft rejection findings regressed. BCVA was 20/125 OD one month after the allograft rejection and remained stable during the follow up (18 months) (Figure-1e).

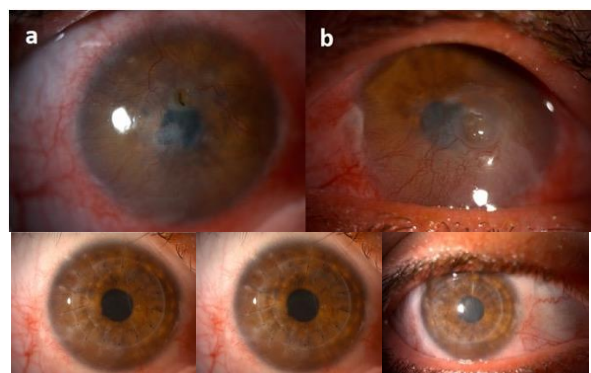


Figure-1. Anterior segment photograph of the right (a) and left (b) eyes of the patient at first examination. (c) Right eye after tectonic keratoplasty with limbal allograft transplantation. (d) One month after surgery; graft edema and keratic precipitates on corneal graft were present. (e) One month after the allograft rejection graft was translucent.

DISCUSSION

Non-traumatic, non-infectious corneal perforation is a rare clinical entity that may occur secondary to rheumatologic systemic diseases or ocular pathologies such as dry eye.

According to the literature non-traumatic, non-infectious corneal perforation secondary to VKC and associated LSCD is not a common condition (6). Matrix-metallo-proteinase (MMP) 2 and 9 have been shown in tear fluid in VKC (7). Also a correlation between MMP-9 and corneal involvement in VKC has been demonstrated (8). These mediators could be responsible for the non-traumatic, non-infectious corneal perforation secondary to VKC. There is only one report especially addressing cooccurrence of VKC and corneal perforation in the literature (5). In this case series, three cases were diagnosed as non-traumatic, non-infectious corneal perforation secondary to VKC. Two of the patients had keratoconus and the third patient had corneal scarring and astigmatism. First case was on steroid ointment for eyelid eczema, second case was on topical cyclosporine drops, while third case was not receiving any topical medication at the time of perforation, and the perforations were sudden at all cases. The treatment of the perforations was varied (bandage contact lens, amniotic membrane transplantation, keratoplasty)

and successful healing of the cornea was achieved in all cases.

In the present case report, patient was not receiving any medication at the time of presentation and perforation occurred suddenly. Despite the conservative treatment applications, perforation persisted and required tectonic keratoplasty. When conservative treatment is insufficient or corneal perforation area is wide; penetrating keratoplasty is indicated in non-traumatic, non-infectious corneal perforations (9). In addition to providing anatomical integrity, it is also important to control the etiological factor that causes corneal perforation in order to provide graft survival (10). As in this case, penetrating keratoplasty combined with limbal allograft is an effective and safe treatment option in non-traumatic, non-infectious corneal perforations which may develop in the presence of VKC and accompanying LSCD. However, it should be kept in mind that the possibility of rejection is higher in these cases. Informing the patients and their relatives, and early treatment in a possible rejection reaction will be useful in order to control rejection reactions.

Conflict of interest

There is no conflict of interest.

References

1. Bonini S, Bonini S, Lambiase A, Marchi S, Pasqualetti P, Zuccaro O, Rama P, Magrini L, Juhas T, Bucci MG. Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term follow up. *Ophthalmology*. 2000 Jun; 107 (6): 1157-63.
2. Buckley RJ. Vernal keratoconjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin*. 1988 Winter; 28 (4): 303-8.
3. Fukuda K, Nishida T. Ocular allergic inflammation: interaction between the cornea and conjunctiva. *Cornea*, 2010; 29: 62-7.
4. Saboo US, Jain M, Reddy JC, Sangwan VS. Demographic and clinical profile of vernal keratoconjunctivitis at a tertiary eye care center in India. *Indian J Ophthalmol*, 2013; 61 (9): 486-9.
5. Nivenius E, Montan P. Spontaneous corneal perforation associated with atopic keratoconjunctivitis: a case series and literature review. *Acta Ophthalmol*. 2015 Jun; 93 (4): 383-7.
6. Foster CS, Calonge M. Atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 1990 Aug; 97 (8): 992-1000.
7. Kumagai N, Yamamoto K, Fukuda K, Nakamura Y, Fujitsu Y, Nuno Y, Nishida T. Active matrix metalloproteinases in the tear fluid of individuals with vernal keratoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Sep; 110 (3): 489-91.
8. Aldave AJ, Mabon M, Hollander DA, McLeod SD, Spencer WH, Abbott RL. Spontaneous corneal hydrops and perforation in keratoconus and pellucid marginal degeneration. *Cornea*. 2003 Mar; 22 (2): 169-74.
9. Yokogawa H, Kobayashi A, Yamazaki N, Masaki T, Sugiyama K. Surgical therapies for corneal perforations: 10 years of cases in a tertiary referral hospital. *Clin Ophthalmol*. 2014 Oct 29; 8: 2165-70.
10. Hossain P, Tourkmani AK, Kazakos D, Jones M, Anderson D. Emergency corneal grafting in the UK: a 6 – year analysis of the UK Transplant Registry. *Br J Ophthalmol*. 2018; 102 (1): 26-30.

Bisiklet gidonuna bağlı abdominal duvar fıtığı: Nadir görülen bir travmatik herni

Abdominal wall hernia related to bicycle-handlebar: A rare traumatic hernia

Ahmet Hikmet Şahin

Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, Balıkesir, Türkiye

ÖZ

Bisiklet kullanımı çocuklar için eğlenceli ve özgürlük hissi yaratan bir araç olduğu kadar, yaşamı tehdit eden kazaların nedeni de olabilir. Bu yazıda bisiklet gidon yaralanması ile acil servise başvuran bir olgu sunulacaktır.

Bisikletten düşme öyküsü ile acil servise getirilen 11 yaşında erkek çocuğun muayenesinde, sağ alt kadranda şişlik ve batın derisinde gidon ucuna ait vurma izi saptandı. Tomografi batın duvarı hasarını doğruladı. Batın eksplorasyonunda; gidon izine uyan bölgede fasya ve kasların parçalandığı, batında serbest kan olduğu ve terminal ileum mezenterinde defekt olduğu görüldü. Mezenter, kas ve fasya defekti onarıldı. Olgu postoperatif üçüncü günde şifa ile taburcu edildi.

Gidon yaralanmalarında ilk bulgu cilt üzerindedir. Olgular batın içi organ hasarı ve ventral duvar hernisi açısından izlenmelidir. Güvenli bisiklet kullanımına ilişkin davranış geliştirici eğitimlerin yapılması bisiklet kaynaklı kazaları önlemede etkili olabilir.

Anahtar Sözcükler: Travmatik abdominal duvar hernisi, bisiklet, gidon, çocuk.

ABSTRACT

The bicycle is a fun vehicle for children and creates a sense of freedom. It can also be the cause of life-threatening injuries. In this article, a case brought to the emergency room due to bicycle handlebar injury and its management will be presented.

An 11-year-old boy was brought to the emergency room with a history of falling off the bicycle. When the child was examined, swelling in the right lower quadrant of the abdomen and a sign of hitting the handlebar on the abdominal skin were detected. Computed Tomography imaging confirmed abdominal wall damage. In the exploration of the abdomen, it was observed that the fascia and muscles of the abdominal wall were fragmented in the area of the handlebar mark, there was free blood in the abdomen and a defect in the terminal ileum mesentery. Mesentery, muscle and fascia defects were repaired. The case was discharged on the third postoperative day with full recovery.

The first finding in handlebar injuries is in the abdominal skin. Despite the skin findings, the cases should be followed up for intraabdominal organ damage and ventral wall hernia. Cycling-related accidents can be prevented by providing behavioral improvement trainings on safe cycling.

Keywords: Traumatic abdominal wall hernia, bicycle, handlebar, child.

GİRİŞ

Bisiklet, çocuklar için eğlenceli ve özgürlük hissi veren bir araçtır. Bisiklet kullanımına ilişkin davranışlar, yetişkinler ve çocuklarda farklılık gösterir. Çocuklar bisiklet kullanırken kurallara daha az uymaktadırlar, bu nedenle çocuklardaki bisiklet kazaları daha ciddi seyretmektedir (1,2).

Bisiklet kazaları, genellikle 9-15 yaş arası erkek çocuklarda görülmektedir. Bisiklet kazalarının %5-14'ü künt abdominal travma ile sağlık kuruluşlarına başvurmaktadır (2, 3). Bu yazıda bisiklet gidon yaralanmasına bağlı ventral abdominal duvar hernisi sunulmuştur.

Sorumlu yazar: Ahmet Hikmet Şahin
Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği,
Balıkesir, Türkiye
E-posta: drhikmet.sahin@gmail.com
Başvuru tarihi: 04.12.2020 Kabul tarihi: 07.02.2021

OLGU

11 yaşında erkek çocuk, bisikletten düştükten yaklaşık üç saat sonra acil servise getirilmiştir. Fizik muayenesinde batın sağ alt kadranda şişlik ve ciltte bisiklet gidonu ucuna ait vurma izi (Şekil-1a) saptanmıştır. Yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde; abdominal duvar sağ alt kadranda fasya defekti geliştiği ve barsak kıvrımlarının cilt altına doğru herniye olduğu gözlenmiş olup, görüntünün ventral herniye benzediği rapor edilmiştir. Abdominal duvar anatomik yapısı ve BT görüntüsü Şekil1b'de sunulmuştur. Olgu, yoğun bakım izlemine alınmış, sıvı replasmanı uygulanmış ve tetkikler sonrasında abdominal eksplorasyona alınmıştır. Orta hat insizyonu ile yapılan eksplorasyonda; gidon izine uyan bölgede, periton, m. transversus abdominis, m. obliquus internus abdominis ve m. obliquus externus abdominis apenörozları ve cilt altı yağ dokusunun parçalandığı ve ventral herniye benzer şekilde defektten barsakların cilt altına doğru yer değiştirdiği görülmüştür. Batında serbest kan ve terminal ileum mezenterinde defekt saptanmış (Şekil-1c), ancak intestinal perforasyon saptanmamıştır. Batın temizliği sonrası mezenter defekti ile gidon izine uyan kas ve fasya defekti onarılmıştır (Şekil-1d). Postoperatif birinci gün peroral beslenen olgu üçüncü günde şifa ile taburcu edilmiştir. Olgunun ailesinden yazılı onam alınmıştır.



Şekil-1. Bisiklet gidonu. Bisiklet kazasında batın duvarında gidon izi (a), BT görüntüsü (b), terminal terminal ileum mezenter defekti (c) ve defekt onarımı (d).

TARTIŞMA

Abdomene yönelik bir travmada, genellikle önce derinin bütünlüğü bozulur. Travmanın şiddeti arttıkça deriden, intraabdominal organlara doğru yaralanmanın ağırlığı ilerler. Ancak çocuklardaki bisiklet gidon kazalarında nadir de olsa, deri bütünlüğü bozulmadan intraabdominal organ hasarı gelişme ihtimali vardır.

Travma sonrasında abdominal duvarda şişlik görüldüğünde öncelikle hematoma veya önceden var olan bir fıtık akla gelir. Ancak önceden var olmayan bir şişlik olduğu anlaşılınca akla gelmesi gereken sorun, travmatik abdominal duvar fıtığıdır (TADF).

Travmatik abdominal duvar fıtığında en sık bildirilen (%35) neden gidon kazalarıdır. Bunu ezilme (%25) ve emniyet kemeri yaralanması (%19) izlemektedir. TADF, karına ani, künt bir kuvvet uygulanması ile oluşmaktadır. Karın duvarına teğet olarak uygulanan travmatik kuvvetler, duvarın bütünlüğünü bozarak kaslara, fasyaya ve peritona bir kesme gerilimi iletir. Bu yapılardan en esnek olanı deri ise sağlam kalır ve ortaya çıkan defekt yoluyla abdominal organların deri altına fıtıklaşmasına neden olur (6, 7).

Gidon yaralanmaları, genellikle düşük hızda bisiklet kullanırken kontrolü kaybetme, ani fren yapmayla bisiklet ön tekeri ile gidonun 90 derece dönmesi ve abdomene sertçe batması ile gerçekleşir (3). Gidon yaralanmaları en fazla sol alt kadranda (%32) görülmektedir (6). Genellikle abdomen derisinde kontüzyon, abrazyon veya hematoma sağlık kuruluşuna başvuru olmaktadır. Derideki görüntü ilk etapta dikkat çekici nitelikte olmasa da travmanın intraabdominal ciddi hasar oluşturma olasılığı gözden kaçırılmamalıdır (3-5, 8).

Çoklu travmalarda yaralanmanın şiddetini belirlemede, hastanın morbidite ve mortalitesinin tahmininde travma skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Çocuklarda bisiklet kazaları dahil çoklu travmalarda kullanılmak üzere Pediatrik Travma Skoru geliştirilmiştir. Pediatrik Travma Skoru ile olgular -6 ile +12 arasında puanlanır ve tedavi önceliği belirlenir. Sekiz puanın altı, potansiyel olarak önemli bir travmayı ifade etmektedir (9). Bisiklet kazası ile gelen olgularda Pediatrik Travma Skoru genellikle 8-12 arasında hesaplanmaktadır (2).

Travmatik abdominal duvar hernilerinde esas olan primer onarımdır. Strangülasyon riski yok ise, cerrahi onarımının bir süre ertelenebileceği

ve konservatif olarak izlenebileceği bildirilmiştir (3-5, 10).

Bisiklet kazalarında intraabdominal organlardaki yaralanma ve cerrahi prosedürün ağırlığına göre olguların hastanede kalma süresi 1-21 gün arasında değişmekle birlikte genellikle post-operatif birinci günde taburcu edilmektedirler (3-5).

Olgumuz literatürle uyumlu olarak; sağ alt kadranda şişlik ve ciltte bisiklet gidonu ucuna ait vurma izi ile acil servise başvurmuş, yaralanmanın oluş mekanizması incelendiğinde kontrol kaybı, gidonun dönüşü ve abdomene batması sonucu olduğu ve Pediatrik Travma Skorunun 12 olduğu saptanmıştır. Olgumuz postoperatif üçüncü günde şifa ile taburcu edilmiş, 6 ay sonraki kontrol muayenesinde, herhangi bir şikâyetinin olmadığı, ciltteki gidon vuruğu izinin kaybolduğu ve yapılan USG incelemesinde onarım yapılan abdominal duvar yapılarında sorun olmadığı saptanmıştır.

SONUÇ

Bisiklet gidon yaralanmaları, düşük enerjili kazaya neden olmakta, ilk etapta cilt bulguları dikkati çekmektedir. Ancak ilk anda bulgu vermese de intraabdominal organ hasarı oluşma ihtimali nedeniyle, çocuklardaki gidon yaralanmaları ciddiye alınmalıdır. Özellikle, ventral herniyi andıran görüntü varlığında TADF akılda tutulmalıdır Erken tanı ve tedavi kadar önemli olan bir diğer konu da bisiklet kazalarının önlenmesidir. Bisiklet kazalarını önlemede koruyucuların kullanılması, güvenli bisiklet kullanımına ilişkin davranış geliştirici eğitimlerin yapılması, bisiklet yollarının yapılması, trafikte bisiklet kullananlara ilişkin risk yaratıcı davranışlardan kaçınmak gereklidir.

Çıkar çatışması

Bu yazının yazılmasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Alkan M, Iskit SH, Soyupak S, Tuncer R, Okur H, Keskin E, et al. Severe Abdominal Trauma Involving Bicycle Handlebars in Children. *Pediatr Emer Care*.2012; (28): 357-60.
2. Çevik M, Boleken ME, Söğüt Ö, Gökdemir MT, Karakaş E. Abdominal injuries related to bicycle accidents in children. *Pediatr Surg Int* (2013) 29:459–463.2013; (29): 459-63.
3. Winston FK, Shaw KN, Kreshak AA, Schwarz DF, Gallagher PR, Cnaan A. Hidden Spears: Handlebars as Injury Hazards to Children. *Pediatrics*. 1998; 102 (3): 596-601.
4. Kiss K, Pótó Z, Pintér A, Sárközy S. Bicycle injuries in children: An analysis based on demographic density. *Accident Analysis and Prevention*. 2010; (42): 1566–9.
5. Nadler EP, Potoka DA, RN BLS, Morrison KE, BS, Ford HR. The High Morbidity Associated with Handlebar Injuries in Children. *J Trauma*. 2005; 58 (6): 1171–4.
6. Kumar A, Hazrah P, Bal S, Seth A, Parshad R. Traumatic abdominal wall hernia: A reappraisal. *Hernia*. 2004; 8: 277–80.
7. A GP, Dennis O. Autopenetrating Hernia: A Novel Form of Traumatic Abdominal Wall Hernia--Case Report and Review of the Literature. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 1996; 41: 1064-1066.
8. Amoros E, Chiron M, Thélot B, Laumon B. The injury epidemiology of cyclists based on a road trauma registry. *BMC Public Health*. 2011; (11): 653-63.
9. İnan M, Ceylan T, Ayvaz S, Aksu B, Pul M. Pediatrik travma skorunun künt karın travmalarındaki tanısal değeri. *Ulus Travma Dergisi*. 2005; 238-42.
10. Liasis L, Tierris I, Lazarioti F, Clark CC, Papaconstantinou HT. Traumatic abdominal wall hernia: Is the treatment strategy a real problem? *J Trauma Acute Care Surg*. 2013; 74 (4): 1156-62.



EGE TIP DERGİSİ Yazar Bilgi Formu

Ege Tıp Dergisi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organı olup üç ayda bir yayımlanır ve Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere, dört sayı ile bir cilt tamamlanır. Dergi tüm tıp alanıyla ilgili güncel, nitelikli ve özgün çalışmaları yayımlamayı amaçlamaktadır.

Dergi sayfasına yüklenmiş olan başvurular dergi editörü veya onun belirlemiş olduğu bir alan editörü tarafından ön değerlendirmeye tabi tutulur. Ön değerlendirme sürecinde, uygun bulunan yazılar değerlendirme aşamasına geçirilirken, yayın koşullarına uymayan yazılar düzeltilmek üzere sorumlu yazara geri gönderilebilir, biçimce düzenlenebilir veya reddedilebilir. Değerlendirme aşamasında editör ya da alan editörü, yazıyı uygun gördüğü danışmanlara (hakemlere) incelenmek üzere gönderir. Hakemlik süreci çift kör olarak yürütülmektedir. Gerekli durumlarda, hakem ve editör görüşleri doğrultusunda sorumlu yazardan düzeltme/düzenleme yapması istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de sisteme yüklenmiş olan dosyalar arşivlenirler.

Ek Sayı: Ege Tıp Dergisi, talep olması durumunda Ek Sayı çıkarır. Ek Sayıda yer alacak olan yazıların bilimsel yönden değerlendirilmesi Ek Sayı konuk editör(lerinin)ün sorumluluğundadır. Ek Sayıda yer alacak olan yazıların hazırlanmasında derginin yazım kılavuzundaki kurallar esas alınır. Yazım kurallarına uygunluk dergi editörü ve yayın kurulunca kontrol edilir. Ek Sayı sadece elektronik olarak yayımlanır.

Açık Erişim ve Makale İşleme

Ege Tıp Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. DOI numarasının belirlenmesinin ardından elektronik olarak yayımlanan sayıya ve içeriğinde yer alan yazıların tam metinlerine ücretsiz olarak ulaşılabilir.

Yazar(lar)dan yazılarının yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

Okuyucular dergi içeriğini akademik veya eğitsel kullanım amaçlı olarak ücretsiz indirebilirler. Dergi herkese, her an ücretsizdir. Bunu sağlayabilmek için dergi Ege Üniversitesi'nin mali kaynaklarından, editörlerin ve hakemlerin süregelen gönüllü çabalarından yararlanmaktadır.

Telif Hakkı

Ege Tıp Dergisi, makalelerin Atıf-Gayri Ticari-Aynı Lisansla Paylaş 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-SA 4.0) lisansına uygun bir şekilde paylaşılmasına izin verir. Buna göre yazarlar ve okurlar; uygun biçimde atıf vermek, materyali ticari amaçlarla kullanmamak ve uyarladıklarını aynı lisansla paylaşmak koşullarına uymaları halinde eserleri kopyalayabilir, çoğaltabilir ve uyarlayabilirler. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez.

Derginin Yazı Dili

Derginin yazı dilleri Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar İngilizce "abstract" ile, dili İngilizce olan yazılar da Türkçe özetleri ile yer alırlar. Öz ve "Abstract" bölümleri bire bir çevirileri şeklinde yer almalıdır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan (www.tdk.gov.tr), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden (www.tipterimleri.com) yararlanılması önerilir. Dili İngilizce olan yazıların mutlaka yazım ve dilbilgisi açısından yeterliliklerinin kontrol edilmiş olması gereklidir. Dil açısından yetersiz görülen yazılar değerlendirmeye alınmazlar.

Yazarlık Kriterleri

Makalenin dergi sayfasına yüklenmesi sırasında, tüm yazarların adı, soyadı, ORCID numaraları ve tarih bilgisi ile ıslak imzalarının bulunduğu "Yayın Hakkı Devir Formu" ile yazarlık kriterlerinin

açıklandığı ve yazar katkılarının belirtildiği “Yazar Katkı Formu”nun doldurularak yüklenmesi zorunludur.

Ege Tıp Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (*International Committee of Medical Journal Editors*) standartlarını uygulamayı kabul etmiştir. Yazarlar “Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*)”daki yazarlık kriterlerini karşılamalıdır. Bu konudaki bilgiye www.icjme.org adresinden ulaşılabilir.

Etik Sorumluluk

Ege Tıp Dergisi, etik ve bilimsel standartlara uygun yazıları yayımlar. Dergide yayımlanan yazıların etik, bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup editör ve yayın kurulu üyelerinin görüşlerini yansıtmaz.

Deneysel hayvanlar ile yapılan çalışmalar dahil, tüm prospektif ve gerek görülen retrospektif çalışmalar için Etik Kurul Onayı alınmalı ve yazının “Gereç ve Yöntem” bölümünde Etik Kurul Onayının numarası ile birlikte alındığı tarih (gün-ay-yıl) belirtilmelidir. Hastanın mahremiyetinin korunmasının gerektiği tüm yazılarda etik ve yasal kurallar gereği, hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastanın (ya da yasal vasisinin) yazılı bilgilendirilmiş onamı olmadan basılamadığından, **“Hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı”** cümlesinin “Gereç ve Yöntem” bölümünde (Gereç ve Yöntem bölümü olmayan yazılarda Giriş bölümünün sonuna) belirtilmesi gereklidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda uluslararası etik kurallara uygunluğu gösteren komite onayı ilgili hayvan etik kurulundan alınmalıdır. Etik kurul onayı yanı sıra hayvanlara ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılanlar açık olarak makalede belirtilmelidir (Bilgi için: www.nap.edu/catalog/5140.html).

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş çalışmaların Editöre gönderilen Ön Yazıda belirtilmesi gerekir. Makale, yazar(lar)ın daha önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa, bu durumun da Ön Yazıda belirtilmesi ve yeni başvuru dosyaları ile birlikte önceki makalenin bir kopyasının da dergi sayfasına yüklenmesi gereklidir.

Yazarlık kriterlerini karşılamayan ancak çalışmaya katkısı olan kişi, kurum veya kuruluşların isimlerine “Teşekkür” bölümünde yer verilebilir.

Çıkar çatışması: Çalışmaları ile ilgili taraf olabilecek tüm kişisel ve finansal ilişkilerin bildirilmesinden yazarlar sorumludur. Ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum(lar) varlığında kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkinin olduğu veya herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığı Çıkar Çatışması Formu'na doldurularak sisteme yüklenmeli ve metinde “Çıkar Çatışması” bölümünde belirtilmelidir. Çıkar çatışması formu <http://icmje.org/conflicts-of-interest/> adresinden edinilmelidir.

İntihal taraması: Ege Tıp Dergisi hiçbir şekilde intihale izin vermemektedir. Bu nedenle, dergiye gönderilen tüm yazılar ön değerlendirme sürecinde intihal tarama programı (*iThenticate* ve benzerleri) ile en az bir kez taranır. Belirlenen oranın üzerinde benzeşime sahip yazılar değerlendirmeye alınmadan yazara iade edilir.

YAZI TÜRLERİ

Yazılar, elektronik ortamda egetipdergisi.com.tr veya dergipark.gov.tr/etd adreslerinden birisi ile sisteme giriş yapılarak gönderilebilir. Yazı türlerinin içermesi gereken bölümler ile ilgili bilgilere “Yazının Hazırlanması” başlığı altında yer verilmiştir.

Araştırma Makalesi, yeni bilgiler içeren ve güncel konularda yapılmış olan orijinal çalışmaları tanımlar. Bu çalışmalar randomize kontrollü, gözlemsel, tanımlayıcı, teşhis veya tedavi doğrulayıcı, klinik, deneysel veya deney hayvanları ile yapılmış olabilirler. Kaynaklar, Öz-Abstract bölümleri ve Tablo/Şekil açıklamaları hariç, ana metin 3000 sözcük sayısını aşmamalıdır.

Olgu Sunumu, okuyucular için önemli olabilecek yeni bir bulgu veya nadir ve ilginç vaka veya durumları, tanı veya tedavi ile ilgili bir yaklaşımı içermelidir. En fazla beş yazar, Kaynaklar listesi hariç, 1000 sözcük ve 10 kaynak ile sınırlıdır. Sadece bir tablo ya da bir şekil ile desteklenebilir.

Klinik Görüntü, eğitsel önemi olduğu düşünülen, orijinal, ilginç ve yüksek kaliteli görüntü içermelidir. En fazla beş yazar, beş kaynak ve bir şekil (fotoğraf, görüntü, çizim, grafik vb.) içerebilir. Kaynaklar listesi hariç 500 kelimeyi geçmemeli, şekil alt yazısı 100 kelimeyi aşmamalıdır.

Teknik Not, eğitim, araştırma, tanı veya tedavi amaçlı gerçekleştirilmiş olan yeni ve orijinal bir uygulamayı, tekniği, alet veya cihazı tarif etmelidir. En fazla beş yazar, beş kaynak ve bir şekil (fotoğraf, görüntü, çizim, grafik vb.) veya tablo içerebilir. Kaynaklar listesi hariç 500 kelimeyi geçmemeli, şekil (varsa) alt yazısı veya tablo (varsa) açıklaması 50 kelimeyi aşmamalıdır.

Editöre Mektup, yayımlanan metinlerle veya mesleki konularla ilgili olarak 500 sözcüğü aşmayan ve beş kaynak ile bir tablo veya şekil içerecek şekilde yazılabilir. Ayrıca daha önce dergide yayınlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

Davetli Derleme Yazıları, Yayın Kurulunun daveti üzerine, tıpta özellikli konuların kapsamlı değerlendirmelerini içeren, konusunda deneyimli ve yetkin yazarların yazdığı derlemelerdir. Derleme yazıları da derginin değerlendirme sürecinden geçirilir. Kaynaklar, tablo ve şekil alt yazıları hariç 5000 kelimeyi geçmemelidir. En fazla beş yazar ve 80 kaynak ile sınırlıdır. Davetli yazılar dışında derleme yazıları kabul edilmez.

YAZININ HAZIRLANMASI

Ege Tıp Dergisine gönderilen tüm yazılar aşağıdaki kurallara uygun olarak hazırlanmalıdır.

Genel biçim

- Metin iki satır aralıklı olarak Arial 10 punto ile yazılmalıdır,
- Sayfa kenar boşlukları 2,5 cm olmalıdır,
- Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinden numaralandırılmalı ve satır numaraları eklenmelidir (Microsoft Office Word™ - Düzen - Satır numaraları - Sürekli)
- Kısaltmalar, metinde ilk olarak açık şekliyle yazılmış olanı takiben, yuvarlak parantez içinde yazılmalı ve tüm metin boyunca kısaltma aynı şekilde kullanılmalıdır. Başlık ve Öz bölümünde kısaltma kullanmaktan kaçınılmalı, metin içinde de gereksiz kısaltma kullanılmamasına özen gösterilmelidir. Cümleler kısaltma ile başlatılmamalıdır.
- Ana metin içerisinde belirtilen ürün (ilaç, cihaz, donanım veya yazılım vb.), ürünün adını takiben, üretici şirketin adı, şehri ve ülkesi parantez içinde yazılmalıdır. Örnek: Discovery St PET / CT tarayıcı (General Electric, Milwaukee, WI, ABD).
- Tüm ölçümlerin birimleri metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL/min, µL/h, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir.
- Eğer varsa, uygulanan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.
- Herhangi bir birimi ifade etmeyen ve 10'dan küçük sayılar ile cümle başında yer verilen sayılar yazı ile yazılmalıdır. Ondalık sayılar tam sayıdan Türkçe metinlerde virgül ile, İngilizce metinlerde nokta ile ayrılmalıdır.
- İlgili yazı, yazı türüne göre tarif edilmiş olan bölümler şeklinde hazırlanmış olmalıdır.

Ön Yazı

Editöre hitaben yazının başlığı, yazı türü, ilgili yazının neden Ege Tıp Dergisinde yayımlanması gerektiğini özetleyen kısa bir açıklama ile sorumlu yazar belirtilerek tüm yazarların adı-soyadı, ORCID numarası, kurum ve iletişim bilgileri (telefon, e-posta ve posta adresleri) yazılmalıdır. Yazının daha önce başka bir yerde yayımlanmadığına veya yayımlanmak üzere gönderilmediğine dair yazılı ifade içermelidir. Ege Tıp Dergisi başka bir dilde dahi olsa daha önce yayımlanmış, kabul edilmiş veya değerlendirme aşamasında olan hiçbir yazıyı yayımlamayı kabul etmemektedir. Yazı yazar(lar)ın daha

önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa, bu durumun da ön yazıda belirtilmelidir.

Daha önce bilimsel bir toplantıda sözlü veya poster bildiri şeklinde sunulmuş olan yazılar, sunumun gerçekleştirildiği toplantı ile ilgili bilgiler (tarih, yer, toplantının ismi) olacak şekilde Ön Yazıda belirtilmeli, Öz bölümünün sonuna da not olarak yazılmalıdır.

Ana Metin

Sisteme yüklenen Microsoft Office Word™ formatındaki ana metin dosyasında yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır. Ana metin yazı türüne göre aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır:

- Araştırma Makalesi: Türkçe başlık, Öz ve Anahtar Sözcükler / İngilizce başlık, *Abstract* ve *Keywords* / Giriş / Gereç ve Yöntem / Bulgular / Tartışma / Sonuç / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) / Şekil Alt Yazıları.

- Olgu Sunumu: Türkçe başlık, Öz ve Anahtar Sözcükler / İngilizce başlık, *Abstract* ve *Keywords* / Giriş / Olgu Sunumu / Tartışma / Sonuç / Çıkar Çatışması / Kaynaklar / Tablo (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) / Şekil Alt Yazısı.

- Klinik Görüntü: Türkçe başlık / İngilizce başlık / Olgu / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Şekil Alt Yazısı.

- Teknik Not: Türkçe başlık / İngilizce başlık / Teknik not / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Tablo (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) (varsa) / Şekil Alt Yazısı (varsa).

Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte, kısaltma içermeyecek şekilde Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır.

Özler

Türkçe (Öz) ve İngilizce (*Abstract*) başlığı altında yazılmalıdır. Araştırma Makalelerinde Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (*Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion*) olmak üzere dört bölümden oluşmalı, en fazla 250 sözcük içermelidir. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Öz metninde kaynak numarası ve mümkün olduğunca kısaltma kullanılmamalıdır. Olgu Sunumlarında bölümlere ayrılmamalı ve 200 sözcüğü aşmamalıdır. Klinik Görüntü, Teknik Not ve Editöre Mektup için öz gerekmemektedir.

Anahtar Sözcükler

Öz (*Abstract*) bölümünün sonunda, Anahtar Sözcükler (*Keywords*) başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)*'e uygun olarak yazılmış en az üç, en fazla beş anahtar sözcük olmalıdır. Türkçe anahtar sözcüklerin, Türkiye Bilim Terimlerinden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Metin

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır.

Kaynaklar

Ege Tıp Dergisi, ulusal kaynaklardan yararlanmaya özel önem verdiğini belirtir ve yazarların bu konuda duyarlı olmasını bekler.

Kaynaklar metinde, tablo açıklamaları ve şekil alt yazılarında yer aldıkları sırayla, cümle içinde atıfta bulunulan ad ya da cümle bitiminde, noktadan önce yuvarlak parantez “()” içinde, Arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Birden fazla kaynak numarasının belirtilmesi durumunda rakamlar birbirlerinden virgül ve bir boşluk bırakılarak ayrılmalı ardışık ikiden fazla rakam olması durumunda en küçük ve en büyük rakamlar arasına tire işareti konarak yazılmalıdır. Örnekler: (2, 5, 7); (3-7).

Dergi isimleri, *Index Medicus (PUBMED)*'de kullanıldığı şekilde kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm

yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra “*et al.*” veya “*ve ark.*” yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır. Sayfa numaraları yazılırken başlangıç ve bitiş sayfa sayılarının sadece değişen basamakları yazılmalıdır. Örnekler: 45-48 yerine 45-8, 219-222 yerine 219-22.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir:

Dergilerdeki yazılar

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

Ek sayı (Supplement)

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(Suppl 25):3-10.

Erken görünümde (E-pub) makale

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Kitap

Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1986:137-40.

Kitap bölümü

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

İnternet makalesi

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Web sitesi

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Tablolar

Tablolar metni tamamlayıcı olmalı, metin içerisinde tekrarlanan bilgiler içermemelidir. Metinde yer alma sıralarına göre Arabik sayılarla numaralandırılıp isimlendirilmelidir (örnek: Tablo-1). Tablonun üstüne tablo ismini takip eden kısa ve açıklayıcı bir başlık yazılmalıdır. Tabloda yer alan kısaltmalar, tablonun hemen altında açıklanmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: *, †, ‡, §, ¶.

Şekiller

Çizim, resim, grafik ve fotoğrafların tümü “Şekil” olarak adlandırılmalı ve ayrı birer dosya olarak (.jpg, .png, .tif vb., en az 300 dpi çözünürlükte) sisteme eklenmelidir. Şekil dosyaları yüksek çözünürlükte ve iyi kalitede olmalıdır. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre parantez içinde Arabik rakamla numaralandırılmalıdır (örnek: Şekil-1).

Şekil Alt Yazıları

Şekil alt yazıları, şekillere karşılık gelen Arabik rakamlarla çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Şeklin belirli bölümlerini işaret eden sembol, ok veya harfler kullanıldığında bunlar alt yazıda açıklanmalıdır. Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, yazarın bu konuda izin almış olması, bunu belgelemesi ve alt yazıda belirtmesi gerekir.

Ölçümler ve Kısaltmalar

Yazının hazırlanması bölümünde “Genel biçim” başlığı altında açıklanmıştır.

Başvuruda Yüklenecek Belgeler

- Ön Yazı
- Ana Metin
- Yayın Hakkı Devir Formu
- Yazar Katkı Formu
- Çıkar Çatışması Formu
- Şekil(ler)

REVİZYONLAR

Yazarlar makalelerinin revizyon dosyalarını gönderirken ana metin üzerindeki değişiklikleri işaretlemeli, ek olarak hakemler tarafından belirtilen önerilerle ilgili notlarını "Hakemlere Yanıt" dosyasından göndermelidir. Bu dosyada her hakemin yorumunun ardından yazarın yanıtı gelmeli ve makalede değişikliklerin yapıldığı yer de belirtilmelidir. Revize makaleler karar yazısını takip eden 21 gün içinde dergiye gönderilmelidir.



EGE JOURNAL OF MEDICINE Information for Authors

Ege Journal of Medicine is the official journal of Ege University Faculty of Medicine with four issues published quarterly in March, June, September and December to complete a volume. Its purpose is to publish high-quality original clinical and experimental studies in all fields of medicine.

Manuscripts submitted to the journal web site will be pre-evaluated by the editor-in-chief or an editor. The submissions found suitable at the pre-evaluation stage will proceed to the evaluation stage, while manuscripts not conforming to the submission guidelines will either be returned to the responsible author for correction or might be re-formatted or rejected. During the evaluation stage, the editor-in-chief or editor will invite relevant experts (reviewers) of the field to review the manuscript. The review process is conducted as double blind. When required, the responsible author might be requested to make revisions according to the suggestions by the reviewers and editor. A request to revise the manuscript does not mean that the article will be published. Revised manuscripts are required to be sent to the Editorial Office within 21 days. The responsible author will be informed on whether the article is accepted or rejected.

Whether accepted for publication or not, all manuscripts submitted to the system will be kept in the archive.

Supplement: If requested, Ege Journal of Medicine publishes Supplements. The scientific evaluation of the manuscripts that will be published in the Supplement is under the responsibility of the guest editor(s) of the Supplement. The manuscripts of the Supplement should be prepared according to the author guidelines of the journal. Conformity to the guidelines will be checked by the editor-in-chief or editorial board of the journal. The Supplements will be published only electronically.

Open Access and Article Processing

Ege Journal of Medicine provides open access for academic publications. The journal provides free access to the full texts of all articles immediately upon publication.

The journal does not request any charges for article processing or article submission.

There is no charge for readers to download journal contents for their own scholarly use. The journal is free to all at any time. To provide this the journal relies on financial resources of Ege University, the voluntary work of its editorial team and advisory board, and the continuing support of its network of peer reviewers.

Copyright

Ege Journal of Medicine enables the sharing of articles according to the Attribution-Non-Commercial-Share Alike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) license. Thus, the authors and readers can copy, multiply and adapt the published work under the conditions of citing the material appropriately, not using the material for commercial purposes and to share what they have adapted with the same license. Copyright fee is not paid for the articles published in the journal.

Language of the Journal

The official languages of the Journal are Turkish and English. The manuscripts written in Turkish have also abstracts in English, and the articles in English have also abstracts in Turkish. The Turkish and English abstracts should be literal translations of each other. When preparing manuscripts, the Turkish Language Institution (www.tdk.gov.tr) is advised for consulting Turkish words and Turkish Medical Terminology (www.tipterimleri.com) for technical terms. Manuscripts in English must absolutely be checked for spelling and grammar. Manuscripts considered insufficient in language will not be considered for evaluation.

Authorship Criteria

A "Copyright Transfer Form" including all authors' names, surnames, ORCID numbers, date and signatures should be uploaded to the journal's web site during manuscript submission. Ege Journal of

Medicine has agreed to use the standards of the International Committee of Medical Journal Editors. The author(s) should meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. It is available at www.icmje.org.

Ethical Responsibility

Ege Journal of Medicine publishes papers conforming ethical and scientific standards. The ethical, scientific and legal responsibilities of the articles published in the journal belong to the author(s) and do not reflect the opinions of the editorial board members.

For all prospective studies including animal studies, Ethics Committee approval should be obtained and reported in the manuscript's Materials and Methods section with its number and date. In case reports, according to ethical and legal rules, special attention is required to protect patient's anonymity. Identifying information and photographs cannot be printed unless disclosure is allowed by a written consent of the patient (or his/her legal custodian). Case reports should include the statement: **"Written informed consent was obtained from the patient (or from his/her legal custodian) for publishing the individual medical records."** in the Materials and Methods section (for articles that do not have "Materials and Methods" section, at the end of the "Introduction" section). Any experiments involving animals must include a statement in the Materials and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board.

The Journal will not consider manuscripts any that have been published elsewhere, or are being considered for publication or are in press. Studies previously presented at congresses are accepted if this condition is stated. If any part of a manuscript by the same author(s) contains any information that was previously published, a reprint or a copy of the previous article should be submitted to the Editorial Office with an explanation in the Cover Letter by the authors.

The names of the persons, facilities or institutions who have contributed to the study but who do not meet authorship criteria may be stated in the Acknowledgements section.

Conflicts of interest: Note also that for publishing purposes, the Journal requires acknowledgement of any potential conflicts of interest. Any conflict of interest should be filled in the COI form and uploaded and stated in the Conflict of Interest section. This should involve acknowledgement of grants and other sources of funds that support reported research and a declaration of any relevant industrial links or affiliations that the authors may have, should be mentioned. The Conflict of Interest form should be obtained from <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>.

Screening for plagiarism: Any type of plagiarism is not acceptable for Ege Journal of Medicine. Thus, all new submissions to the journal are screened using plagiarism checker softwares (*iThenticate* etc) at least once during the pre-evaluation process. Texts having a higher ratio of similarity than a determined value will be returned to the author without further evaluation.

TYPES OF MANUSCRIPT

Manuscripts should be submitted online via the journal's website at either egetipdergisi.com.tr or dergipark.gov.tr/etd.

Original Articles comprise original research reporting new information on contemporary issues. These studies might be randomized controlled, observational, descriptive, methodological, clinical, experimental or animal studies. They should not exceed 3000 words excluding the abstracts and table/figure captions.

Case Reports should present an important finding, or rare, interesting case or condition or a novel approach to diagnosis or treatment. They should have a maximum of five authors and should not exceed 1000 words excluding the references and have at most 10 references. It may be accompanied by one figure or one table.

Clinical Image should include a high quality original and interesting image considered as valuable for education. It should have at most five authors, five references and a figure (photography, image,

drawing, graphic, etc.). It should not exceed 500 words excluding the references and the figure caption should not exceed 100 words.

Technical Note should describe a new and original application, technique, tool or device developed for educational, research, diagnostic or curative purposes. It should have at most five authors, five references and a figure (photography, image, drawing, graphic, etc.) or a table. It should not exceed 500 words excluding the references and if present, the figure or table caption should not exceed 50 words.

Letter to the Editor should not exceed 500 words. Short relevant comments on published articles, medical and scientific issues, particularly controversies, having no more than five references and one table or figure are encouraged. Where letters refer to an earlier published paper, authors will be offered the right to reply.

Invited Reviews are written on the invitation of the Editorial Board, on comprehensive evaluations of specific medical topics. Invitations are sent to experienced and competent experts of the field. Reviews will also be evaluated through the peer review procedure of the journal. They should not exceed 5000 words excluding the references, table and figure captions. They might have at most five authors and 80 references. Reviews other than invited papers are not accepted.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

All articles submitted to the Journal must comply with the following instructions:

General format

- a- The text should be doubled-spaced and typed in Arial 10 points,
- b- Page margin width should be 2.5 cm,
- c- All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner and line numbers must be added beginning with the title page.
- d- Abbreviations should first be stated openly, followed by the abbreviation in () brackets and the same abbreviation should be used throughout the text. Abbreviations should be avoided in the Title and Abstract and care should be given to prevent unnecessary abbreviations. Sentences should not start with abbreviations.
- e- Products (drug, device, hardware or software etc.) mentioned in the main text should be presented as product name followed by manufacturer, city and country in brackets. E.g. Discovery St PET / CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, ABD).
- f- All measure units should be according to the metric system (International System of Units, SI). E.g. mg/kg, µg/kg, mL/min, µL/h, mmHg etc. Measures and statistical data should be presented with numbers unless at the beginning of the sentence.
- g- If applied, the statistical methods should be stated in the Materials and Methods section.
- h- All numbers smaller than 10 not representing a unit should be written as words. Decimals should be separated by points in English texts and by commas in Turkish texts.
- i- The text should be organized under the headings described for the relevant types of manuscript.

Cover Letter

The editor should be informed with the title of the manuscript, type of the manuscript, a brief description on the reasons why the relevant submission should be published in Ege Journal of Medicine, along with the responsible author stated, and all authors' names, ORCID numbers, institutions and contact information (phone numbers, e-mail and s-mail addresses) provided. A statement assuring that the manuscript is not submitted, accepted or published elsewhere should be written. Even though its language is might be different, Ege Journal of Medicine does not accept manuscripts published or accepted elsewhere.

Studies previously presented as an oral or poster presentation at a scientific meeting should include information about this meeting (date, place and name of the meeting) in the Cover Letter. This information should also be written as a note at the end of the abstract.

Main Text

The title page of the main text (comprising only the Turkish and English titles of the manuscript) submitted in Microsoft Office Word™ format should not include the names and institutions of the authors. The main text should have the following sections, according to the type of the manuscript:

- Original Articles: Turkish title, abstract and keywords / English title, abstract and keywords / Introduction / Materials and Methods / Results / Discussion / Conclusion / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

- Case Reports: Turkish title, abstract and keywords / English title, abstract and keywords / Introduction / Case Report / Discussion / Conclusion / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

- Clinical Image: Turkish title / English title / Case / Conflict of Interest / References / Figure captions.

- Technical Note: Turkish title / English title / Technical note / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

Title

The title should be short, easy to understand and must define the contents of the article and should be written both in Turkish and English.

Abstracts

Abstract should be in both English and Turkish and should consist "Aim, Materials and Methods, Results and Conclusion" in original articles. The purpose of the study, the setting for the study, the subjects, the treatment or intervention, principal outcomes measured, the type of statistical analysis and the outcome of the study should be stated in this section (up to 250 words). Abstract should not include reference. In Case Reports abstracts should not be divided into sections and do not exceed 200 words. Clinical Image, Technical Note and Letter to the Editor are not required abstracts.

Keywords

At least three and at most five keywords in order of importance for indexing purposes should be supplied below the abstract and should be selected from, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH), available at <https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>

Text

Authors should use subheadings to divide sections regarding the type of the manuscript as described above.

References

In the text, references should be cited using Arabic numerals in parenthesis in the order in which they appear. If cited only in tables or figure legends, they should be numbered according to the first identification of the table or figure in the text. Names of the journals should be abbreviated in the style used in Index Medicus. The names of all authors should be cited when there are six or fewer; when seven or more, the first three should be followed by *et al.* The issue and volume numbers of the referenced journal should be added.

References should be listed in the following form:

Journal article

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

Supplement

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(Suppl 25):3-10.

Online article not yet published in an issue

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Book

Kaufmann HE, Baron BA, McDonald MB, Waltman SR (eds). *The Cornea*. New York: Churchill Livingstone; 1988:115-20.

Chapter in a book

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

Journal article on the Internet

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Website

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 Jul 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Acknowledgements

The source of financial grants and the contribution of colleagues or institutions should be acknowledged.

Tables

Tables should be complementary, but not duplicate information contained in the text. Tables should be numbered consecutively in Arabic numbers, with a descriptive, self-explanatory title above the table. All abbreviations should be explained in a footnote. Footnotes should be designated by symbols in the following order: *, †, ‡, §, ¶.

Figures

All illustrations (including line drawings and photographs) are classified as figures. Figures must be added to the system as separate files (.jpg, .png, .tif etc., at least 300 dpi resolution). Figures should be numbered consecutively in Arabic numbers and should be cited in parenthesis in consecutive order in the text.

Figure Legends

Legends should be self-explanatory and positioned on a separate page. The legend should incorporate definitions of any symbols used and all abbreviations and units of measurements should be explained. A letter should be provided stating copyright authorization if figures have been reproduced from another source.

Measurements and Abbreviations

All measurements must be given in metric system (*Système International d'Unités, SI*). Example: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, etc. Statistics and measurements should always be given in numerals, except where the number begins a sentence. When a number does not refer to a unit of measurement, it is spelt out, except where the number is greater than nine.

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Some common abbreviations can be used, such as *iv*, *im*, *po*, and *sc*.

Drugs should be referred to by their generic names, rather than brand names.

Documents to be uploaded:

- Cover letter
- Main Text
- Copyright Transfer Form
- Author Contribution Form
- Conflict of Interest Form
- Figure (s)

REVISIONS

Authors should mark the changes in the main text when submitting revision files of their manuscripts. A separate text (Response to Reviewers) including the author's response for each reviewer's comment and indications where the changes were made should be written. Revised articles should be sent to the journal within 21 days following the decision.

Editorial Correspondence

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu

Bornova, 35100, Izmir, Turkey

Tel : +90 232 3903103 / 232 3903186

E-mail : egedergisi35@gmail.com

Website : egetipdergisi.com.tr/



EGE TIP DERGİSİ YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

Makalenin Başlığı:		
Sorumlu yazarın;		
Adı, soyadı:		
Adresi:		
Tel.:	E-posta:	İmza:

Biz, aşağıda isimleri olan yazarlar, bu makalenin yazılması yanında, çalışmanın planlanması, yapılması ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında da aktif olarak rol aldığımızı ve bu çalışma ile ilgili her türlü sorumluluğu kabul ettiğimizi beyan ederiz. Makalemiz geçerli bir çalışmadır. Hepimiz makalenin son halini gözden geçirdik ve yayınlanması için uygun bulduk. Ne bu makale ne de bu makaleye benzer içerikte başka bir çalışma hiçbir yerde yayınlanmadı veya yayınlanmak üzere gönderilmedi. Gerekirse makale ile ilgili bütün verileri editörlere göndermeyi de garanti ediyoruz.

Ege Tıp Dergisi'nin bu makaleyi değerlendirmesi ve yayınlaması durumunda, makale ile ilgili tüm telif haklarımızı Ege Tıp Dergisi'ne devrettiğimizi beyan ve kabul ederiz.

Yazarlar olarak, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarca istenecek hak talebi veya açılacak davalarda Ege Tıp Dergisi Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin hiçbir sorumluluğunun olmadığını yazarlar olarak taahhüt ederiz. Ayrıca, makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malzeme ve yöntem kullanılmadığını, çalışma ile ilgili tüm yasal izinleri aldığımızı ve etik kurallara uygun hareket ettiğimizi taahhüt ederiz.

	Yazar Adı, Soyadı	Tarih	ORCID*	İmza
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

*Tüm yazarların, ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisi eklenmelidir. Bu numara <http://orcid.org> adresinden ücretsiz edinilebilir.



EGE JOURNAL OF MEDICINE COPYRIGHT TRANSFER FORM

Title of Manuscript:	
----------------------	--

Corresponding author's;

Name, surname:		
Address:		
Phone:	E-mail:	Signature:

We all the authors certify that, we have all participated sufficiently in the conception and design of this work and the analysis of data, as well as the writing of the manuscript to take public responsibility for it. We declare that the manuscript represents valid work. We have all reviewed the final version of the manuscript and approve it for publication. Neither this manuscript nor one with substantially similar content under our authorship has been published or being considered for publication elsewhere. Furthermore, we declare that we will produce the data upon which the manuscript is based for examination by the Editor or Editorial Board members, if requested.

In consideration of the action of Ege Journal of Medicine in reviewing and editing this submission (manuscript, tables and figures) all copyright ownership is hereby transferred, assigned or otherwise conveyed to Ege Journal of Medicine, in the event that such work is published by Ege Journal of Medicine.

We also warrant that Editor and the Editorial Board members of Ege Journal of Medicine will not be held liable against all copyright claims of any third party or in lawsuits that may be filed in the future. We acknowledge that the article contains no libellous or unlawful statements, we did not use any unlawful method or material during the research, we obtained all legal permissions pertaining to the research, and we adhered to ethical principles during the research.

	Author Name, Surname	Date	ORCID*	Signature
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

*All the authors should add ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information. This 16-digit number can be taken freely from <http://orcid.org>.

