



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

2020
Cilt/Volume 58
Sayı/Issue 4
Eylül/September

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Yayın Kurulu / Editorial Board



Baş Editör / Editor-in-Chief

Savaş Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: savasozturkdr@yahoo.com
ORCID: orcid.org/0000-0002-0961-3810

Yardımcı Editörler / Associate Editors

Reşit Murat Açkalin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: magiacikalin@hotmail.com
ORCID: orcid.org/0000-0001-8080-3134

Mustafa Velet

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: mustafavelet@yahoo.com
ORCID: orcid.org/0000-0001-5030-799X

Akif Erbin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: akiferbin@hotmail.com
ORCID: orcid.org/0000-0001-7147-8288

Serhat Karadağ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: serhatkaradag@gmail.com
ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9535-5063

Birgül Baştan Tüzün

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: birgulbastan@gmail.com
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8285-4901

Süleyman Ahabab

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: drsahbab@gmail.com
ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9239-9132

İstatistik Editörü / Statistical Editor

Ahmet Dirican

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İngilizce Dil Editörü / English Language Editor

İlke Erkeskin

İstanbul, Türkiye

Dergide yayınlanan makalelerin, dergi standartlarına uygunluğunun kontrolü, dizimi, İngilizce makale ve özetlerin, kaynakların kontrolü, düzeltilmesi ve kaynaklara link verilmesi derginin yayına hazır hale getirilmesi ve baskısı GALENOS Yayınevi Tic. Ltd. Şti. tarafından gerçekleştirilmiştir.

Reviewing the articles' conformity to the publishing standards of the Journal, typesetting, reviewing and editing the manuscripts and abstracts in English, creating links to source data, and publishing process are realized by Galenos.

Her hakkı saklıdır. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltılma hakları Haseki Tıp Bülteni'ne aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İlgelerine uymaktadır.

All rights are reserved. Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to the The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital. Reproduction without prior written permission of part or all of any material is forbidden. The journal complies with the Professional Principles of the Press.

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

Genel Yayın Koordinatörü/Publication Coordinator
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Fuat Hocalar
Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci
Gülşah Özgül

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators

Duygu Yıldırım
Gamze Aksoy
Hatice Sever
Melike Eren
Pınar Akpınar
Saliha Tuğçe Evin

Proje Asistanı/Project Assistant
Gülşay Akın
Özlem Çelik
Rabia Palazoğlu

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

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

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

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25

Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27

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

Web: www.galenos.com.tr

Yayıncı Sertifika No/Publisher Certificate Number: 14521

Online Yayınlanma Tarihi/Online Publishing Date:

Eylül 2020/September 2020

ISSN: 1302-0072 E-ISSN: 2147-2688

Üç ayda bir yayımlanan süreli yayındır.

International scientific journal published quarterly.





Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board

Bülent Acunaş

Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Girişimsel Radyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Süleyman Ahab

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mehmet Fatih Akbulut

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ali Osman Akdemir

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Muzaffer Akıncı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Fadullah Aksoy

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Aydın Alper

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Adem Altunkol

Adana Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, Adana, Türkiye

Hayriye Esra Ataoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Doğan Atlıhan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mesut Ayer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Semih Ayta

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Pelin Bağcı

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Belgin Petek Balcı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Oğuz Baran

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Saime Gül Barut

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Murat Binbay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mehmet Mustafa Can

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Halil Lütfi Canat

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

N. Çağatay Cimsit

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Adrian Covic

G. I. Popa Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Iasi, Romanya

Evrin Çakır

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Selahattin Çalışkan

Silivri Medical Park Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ahmet Çetin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mahmut Ercan Çetinus

İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Mahmut Çivilibal

İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ayşe Özlem Çokar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Cem Dane

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

Banu Dane

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Hayrettin Daşkaya

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Emine Derviş

Gaziosmanpaşa Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Demirhan Dıraçoğlu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

H. Nilgün Selçuk Duru

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Soner Duru

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

Süleyman Tevfik Ecdar

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

Murat Eleveli

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Zehra Zerrin Erkol

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Haldun Ertürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, (Emekli), İstanbul, Türkiye

David Goldsmith

Renal Unit at Guy's and St Thomas' NHS Foundation Hastanesi, Londra, İngiltere

Deniz Göksedef

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Sefer Günaydın

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Richard J Johnson

Colorado Üniversitesi Anschutz Tıp Fakültesi, Böbrek Hastalıkları ve Hipertansiyon Bölümü, Colorado, ABD

Ateş Kadioğlu

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

Muhsin Kalyoncuoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mehmet Kanbay

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board



Zeynep Karaali

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Rümeysa Kazancıoğlu

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Ahmet Kocakuşak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Celalettin İbrahim Kocatürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Macit Koldaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İstanbul, Türkiye

Kadir Kotil

İstanbul Arel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Abdülkâim Kumbasar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Meral Mert

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ahmet Yaser Müslümanoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağıcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özcan Nazlıcan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği (Emekli), İstanbul, Türkiye

Nahide Onsun

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Gökçen Orhan

Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Hastanesi, Kalp Damar Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Feyza Önder

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Selçuk Özdoğan

T.C. Sağlık Bakanlığı, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ejder Özenç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Orkunt Özkaplan

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Murat Haluk Özkul

İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Ünsal Özkuvancı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağıcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Vahit Özmen

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

Orhan Özturan

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Savaş Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Filiz Pehlivanoglu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Jose L. Peiró

Cincinnati Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Pediatri ve Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Cincinnati, ABD

Şule Poturoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Nilüfer Sansoy

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Fatma Saraç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yıldray Savaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Fatih Selçukbiricik

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

Özlem Selçukbiricik

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

Dilşad Sindel

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özgür Söğüt

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Fuat Şar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Saliha Şenel

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Gönül Şengöz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özgür Tanrıverdi

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Muğla, Türkiye

Lütfi Telci

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Irem Tiftikçioğlu

Başkent Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Zafer Türkoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Erdem Tüzün

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Araştırma Enstitüsü, Sinir Bilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Fikriye Uras

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Halide Nur Ürer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Hüsamettin Yaşar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mustafa Yenigün

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, (Emekli), İstanbul, Türkiye

Alaaddin Yıldız

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



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Amaç ve Kapsam

Haseki Tıp Bülteni, S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin süreli yayın organı olup, genel tıp içerikli, yayın dili Türkçe ve İngilizce olan, bağımsız ve önyargısız hakemlik ilkelerine dayanan uluslararası periyodik bir dergidir. Haseki Tıp Bülteni Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında olmak üzere yılda dört sayı çıkmaktadır.

Haseki Tıp Bülteni'nin hedefi uluslararası düzeyde nitelikli, sürekli ve genel tıp konusunda özgün, periyodik olarak klinik ve bilimsel açıdan en üst düzeyde orijinal araştırmaları yayınlamaktır. Bununla birlikte eğitim ile ilgili temel yenilikleri kapsayan derlemeler, editöre mektuplar, olgu sunumları da yayınlamaktadır.

Haseki Tıp Bülteni, **Emerging Sources Citation Index (ESCI), Index Copernicus, EBSCO Database, Turkish Medline-National Citation Index, Excerpta Medica/EMBASE, SCOPUS, TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, CINAHL, DOAJ, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, AGORA, ProQuest, ROOT INDEXING, British Library, J-Gate, IdealOnline ve Türkiye Atf Dizini** tarafından indekslenmektedir.

Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapeşte Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "İhakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün), İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

CC BY-NC-ND lisansı altında yayınlanan materyalin ticari amaçlı kullanımı (satış vb.) için telif hakkı sahibi ve yazar haklarının korunması için izin gereklidir. Baskı izinleri için başvurular Editör ofisine yapılmalıdır.

Abone İşlemleri

Haseki Tıp Bülteni, S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki üyelerine ücretsiz gönderilir. Adres değişiklikleri bağlı olduğu şube ve yazı işleri sorumlusuna derhal bildirilmelidir. Ait olduğu dönemler içinde dergi eline ulaşmamış aboneler, yazı işleri sorumlusuna müracaat etmelidirler. Derginin tüm sayılarına ücretsiz olarak www.hasekidergisi.com adresinden tam metin ulaşılabilir. Dergiye abone olmak isteyen kişiler S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni Sekreterliği'ne başvurmalıdır.

Yazışma Adresi

S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni Sekreterliği

Anan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 529 44 00/1133

Faks: +90 212 530 84 23

İnternet sayfası: www.hasekidergisi.com

E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Baskı İzinleri

Baskı izinleri için başvurular dergi ofisine yapılmalıdır.

Editör: Doç. Dr. Savaş Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Anan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 529 44 00/1133

Faks: +90 212 530 84 23

İnternet Sayfası: www.hasekidergisi.com

E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Reklam

Reklam ile ilgili başvurular dergi editor yardımcısına yapılmalıdır S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni Sekreterliği

Anan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 529 44 00/1133

Faks: +90 212 530 84 23

İnternet Sayfası: www.hasekidergisi.com

E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Adres: Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093

Findızkade - İstanbul - Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25

Faks: +90 212 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr

Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi, dergi sayfalarında ve www.hasekidergisi.com web sayfasında yayınlanmaktadır.

Materyal Sorumluluk Reddi

Haseki Tıp Bülteni'nde yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar yazarların görüşüdür ve Editör, Editörler Kurulu ya da yayıncının görüşü değildir; Editör, Editörler Kurulu ve yayıncı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Aims and Scope



The Medical Bulletin of Haseki is the official scientific journal of the University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital. It covers subjects on general medicine, published both in Turkish and English, and is independent, peer-reviewed, international periodical and is published quarterly (March, June, September and December).

The aim of The Medical Bulletin of Haseki is to publish original research papers of highest scientific and clinic value on general medicine. Additionally, educational material reviews on basic developments, editorial short notes and case reports are published.

The Medical Bulletin of Haseki is indexed in **Emerging Sources Citation Index (ESCI), Index Copernicus, EBSCO Database, Turkish Medline-National Citation Index, Excerpta Medica/EMBASE, SCOPUS, TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, CINAHL, DOAJ, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, AGORA, ProQuest, ROOT INDEXING, British Library, J-Gate, IdealOnline ve Türkiye Atf Dizini** databases.

Open Access Policy

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

Open Access Policy is based on rules of Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>.

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

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Subscription Information

The Medical Bulletin of Haseki is distributed free of charge to the subscribers in University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital. All notice of change of address should be sent to the editorial officer as immediate as possible. Subscribers, who did not receive an issue within the related period, should inform the editorial officer accordingly. All published volumes in full text can be obtained free of charge at www.hasekidergisi.com. Nonmembers who wish to subscribe to the journal should apply to the secretariat of The Medical Bulletin of Haseki, University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital.

Address

University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
Secretariat of The Medical Bulletin of Haseki
Adnan Adıvar Caddesi, 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Turkey

Phone: +90 212 529 44 00/1874

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com

Permissions

Request for permission for reproduction of the published materials should be made to the editorial office.

Editor in Chief: Assoc. Prof. Savaş Öztürk

University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital,
Clinic of Nephrology

Phone: +90 212 529 44 00/1133

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com

Advertisement

Applications concerning advertisement should be addressed to the Associate Editor.

Haseki Training and Research Hospital

Secretariat of The Medical Bulletin of Haseki

Adnan Adıvar Caddesi, 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Turkey

Phone: +90 212 529 44 00/1874

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com

Publisher Corresponding Address

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093

Fındıkzade - İstanbul - Türkiye

Phone: +90 212 621 99 25

Fax: +90 212 621 99 27

E-mail: info@galenos.com.tr

Instructions for Authors

Instructions for authors are published in the journal and may be obtained from www.hasekidergisi.com

Material Disclaimer

The opinions and reports published in The Medical Bulletin of Haseki are those of the author(s), and not of the Editor, Editorial Publishing Directors or the Publisher. The author(s) is (are) responsible from the articles published in the Haseki Medical Bulletin. The Editor, Editorial Board and the Publisher do not accept any responsibility.





Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Yazarlara Bilgi

Haseki Tıp Bülteni, genel tıp alanlarını ilgilendiren tüm konulardaki yazıları yayımlar. Dergide orijinal makalelerin dışında derleme yazıları, orijinal olgu sunumları, editöre mektuplar, ve kongre/toplantı duyuruları da yayımlanır.

Dergide yayınlanacak yazıların seçimine temel teşkil eden hakem heyeti, dergide belirtilen danışmanlar ve gerekirse yurt içi/dışı öförlere arasından seçilir.

Yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır. İngilizce yazılan yazılar özellikle desteklenmektedir.

Editör veya yardımcıları tarafından, etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan klinik araştırmalarda onay belgesi talep edilecektir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur.

Yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermelidir. Daha önceki bilimsel toplantılarda 200 kelimeyi geçmeyen özet sunumlarının yayımlanması, durumu belirtilmek koşulu ile kabul edilebilir. Tüm öförlere bilimsel katkı ve sorumluluklarını bildiren formu doldurarak yayına katılmalarıdır.

Tüm yazılar, editör ve ilgili editör yardımcıları ile en az üç danışman hakem tarafından incelenir. Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile editör ve yardımcıların düzeltme yapmalarını kabul etmiş olmalıdır.

Makalelerin formatı 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication' (<http://www.icmje.org>) kurallarına göre düzenlenmelidir.

Anahtar kelimelerin Türkiye Bilim Terimleri (<http://www.bilimterimleri.com/>)'nden seçilmelidir.

Dergi kaynaklarda kullanılırken Med Bull Haseki şeklinde kısaltılmamalıdır.

Haseki Tıp Bülteni makale başvuru ücreti veya makale işlem ücreti uygulamamaktadır.

Genel Kurallar

Yazılar sadece online olarak kabul edilmektedir. Yazarların makale gönderebilmesi için web sayfasına (<http://hasekitip.dergisi.org>) kayıt olup şifre almaları gerekmektedir. Bu sistem on-line yazı gönderilmesine ve değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

Makale gönderimi yapılırken sorumlu yazarın ORCID (Open Researcher ve Contributor ID) numarası belirtilmelidir. <http://orcid.org> adresinden ücretsiz olarak kayıt oluşturabilir.

Bu sistem ile toplanan makaleler ICMJE-www.icmje.org, Index Medicus (Medline/PubMed) ve Ulakbim-Türk Tıp Dizini kurallarına uygun olarak sisteme alınmakta ve arşivlenmektedir. Yayına kabul edilmeyen yazılar, sanatsal resimler hariç geriye yollanmaz. Dergide yayınlanmak üzere editöre gönderilen yazılar A4 sayfasının bir yüzüne 12 punto, çift aralıkla, arial/imes new roman karakteri ve kenarlarda 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar yazı içerisinde ilk geçtikleri yerde, parantez içinde, açık olarak yazılmalı, özel kısaltmalar yapılmamalıdır. Yazı içindeki 1-10 arası sayısal veriler yazıyla (Her iki tedavi grubunda, ikinci gün 1, 10 ve üstü rakamla belirtilmelidir. Ancak, yanında tanımlayıcı bir takısı olan 1-10 arası sayılar rakamla (1 yıl) cümle başındaki rakamlar da (Onbeş yaşında bir kız hasta) yazıyla yazılmalıdır. Yazının tümünün 5000 kelimedenden az olması gerekmektedir. İlk sayfa hariç tüm yazıların sağ üst köşelerinde sayfa numaraları bulunmalıdır. Yazıda, konunun anlaşılmasında gerekli olan sayıda ve içerikte tablo ve şekil bulunmalıdır.

Başlık sayfası, kaynaklar, şekiller ve tablolar ile ilgili kurallar bu dergide basılan tüm yayın türleri için geçerlidir.

Hastalar mahremiyet hakkına sahiptirler. Belirleyici bilgiler, hasta isimleri ve fotoğraflar, bilimsel olarak gerekli olmayan durumlarda ve hasta (ebeveyn veya koruyucu) tarafından yayınlanmasına yazılı olarak bildirilmiştir bir onay verilmediği sürece yayınlanmamalıdır.

Bu amaçla, bildirilmiştir onay, hastanın yayınlanacak belirli bir taslağı görmesini gerektirir. Eğer gerekli değilse hastanın belirleyici detayları yayınlanmayabilir. Tam bir gizliliği yakalamak oldukça zordur ancak eğer bir şüphe varsa, bildirilmiştir onay alınmalıdır. Örneğin, hasta fotoğraflarında göz bölgesini maskelemek, yetersiz bir gizlilik sağlanmalıdır.

Haseki Tıp Bülteni'ne yayınlanmak amacıyla gönderilen ve etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara ve 2013'de gözden geçirilmiş Helsinki Bildirisi'ne uygun etik kurul onay raporu gereklidir (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>). Deneysel hayvan çalışmalarında ise "Guide for the care and use of laboratory animals" (<http://oacu.oir.nih.gov/regulations-standards>) doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurullarından etik kurul onay raporu almalıdırlar. Etik kurul onayı (onay numarası ile birlikte) ve "bilgilendirilmiş gönüllü olur formu" alındığı araştırmanın "Yöntemler" bölümünde belirtilmelidir. Yazarlar, makaleleriyle ilgili çıkar çatışması ve maddi destekleri bildirmelidirler.

Orijinal Makaleler

1) Başlık Sayfası (Sayfa 1): Yazı başlığının, yazarların bilgilerinin, anahtar kelimelerin ve kısa başlıkların yer aldığı ilk sayfadır.

Türkçe yazılarda, yazının İngilizce başlığı da mutlaka yer almalıdır; yabancı dildeki yayınlarda ise yazının Türkçe başlığı da bulunmalıdır. Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler ve kısa başlık da başlık sayfasında yer almalıdır.

Yazarların isimleri, hangi kurumda çalıştıkları ve açık adresleri belirtilmelidir. Yazıların yapılacağı yazın adresi de ayrıca açık olarak belirtilmelidir. Yazarlarla iletişimde öncelikle e-posta adresi ve mobil telefon kullanılacağından, yazıların yapılacağı yazara ait e-posta adresi ve mobil telefon mutlaka belirtilmelidir. Buna ek olarak sabit telefon ve faks numaraları da bildirilmelidir.

Çalışma herhangi bir bilimsel toplantıda önceden bildirilen koşullarda tebliğ edilmiş ya da özeti yayınlanmış ise bu sayfada konu ile ilgili açıklama yapılmalıdır.

Yine bu sayfada, dergiyeye gönderilen yazı ile ilgili herhangi bir kuruluşun desteği sağlanmışsa belirtilmelidir.

belirtilmelidir.

2) Özet (Sayfa 2): İkinci sayfada yazının Türkçe ve İngilizce özetleri (her biri için en fazla 200 sözcük) ile anahtar sözcükler belirtilmelidir.

Özet Bölümü: Amaç, Yöntemler, Bulgular, Sonuç şeklinde alt başlıklarla düzenlenir. Derleme, olgu sunumu ve eğitim yazılarında özel bölümü alt başlıklara ayrılmaz. Bunlarda özel bölümü, 200 kelimeyi geçmeyecek şekilde amaçlar, bulgular ve sonuç cümlelerini içermelidir.

Özet bölümünde kaynaklar gösterilmemelidir. Özet bölümünde kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Yapılacak kısaltmalar metinlerdekinlerden bağımsız olarak ele alınmalıdır.

3) Metin (Özeten uzunluğuna göre Sayfa 3 veya 4'den başlayarak)

Genel Kurallar bölümüne uyunuz.

Metinde Ana Başlıklar Şunlardır: Giriş, Yöntemler, Bulgular, Tartışma, Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Sonuç. Giriş bölümü çalışmanın mantığı ve konunun geçmişi ile ilgili bilgiler içermelidir. Çalışmanın sonuçları giriş bölümünde tartışılmamalıdır.

Yöntem bölümü çalışmanın tekrar edilebilmesi için yeterli ayrıntılar içermelidir. Kullanılan istatistik yöntemler açık olarak belirtilmelidir.

Bulgular bölümü de çalışmanın tekrar edilebilmesine yetecek ayrıntıları içermelidir.

Tartışma bölümünde, elde edilen bulguların doğru ve ayrıntılı bir yorumu verilmelidir. Bu bölümde kullanılacak literatürün, yazarların bulgularını ile direkt ilişkili olmasına dikkat edilmelidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları bölümünde çalışma sürecinde yapılmayanlar ile sınırları ifade edilmelidir. Sonuç bölümünde çalışmadan elde edilen sonuç, gelecek çalışmalara ilişkin öneriler ile vurgulanmalıdır.

Teşekkür mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Çalışma için bir destek verilmişse bu bölümde söz edilmelidir. (Teşekkür yalnızca "Başlık Sayfası" içerisinde gönderilmelidir.)

Metinde fazla kısaltma kullanılmaktan kaçınılmalıdır. Tüm kısaltılacak terimler metinde ilk geçtiği yerde parantez içinde belirtilmelidir. Özette ve metinde yapılan kısaltmalar birbirinden bağımsız olarak ele alınmalıdır. Özet bölümünde kısaltması yapılan kelimeler, metinde ilk geçtiği yerde tekrar uzun şekilleri ile yazılıp kısaltılmamalıdır.

4) Kaynaklar: Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur.

Kaynaklar metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Kullanılan kaynaklar metinde parantez içinde belirtilmelidir.

Kişisel görüşmeler, yayınlanmamış veriler ve henüz yayınlanmamış çalışmalar bu bölümde değil, metin içinde şu şekilde verilmelidir: (isimler), yayınlanmamış veri, 19...]

Kaynaklar listesi makale metninin sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Altında fazla yazının yer aldığı kaynaklarda 3. isimden sonraki yazarlar için "et al" ("ve ark") kısaltması kullanılmalıdır. Dergi isimlerinin kısaltmaları Index Medicus'taki stile uygun olarak yapılır. Tüm referanslar Vancouver sisteme göre aşağıdaki şekilde yazılmalıdır.

a) Standart Makale: Intiso D, Sanilli V, Grasso MG, Rossi R, Caruso I. Rehabilitation of walking with electromyographic biofeedback in foot-drop after stroke. Stroke 1994;25:1189-92.

b) Kitap: Gelzen TE. Health economics: fundamentals of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

c) Kitap Bölümü: Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. Norwalk, CN: Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

Birden fazla editör varsa: editors.

d) Toplantıda Sunulan Makale: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. North-Holland; 1992. p. 1561-5.

e) Elektronik Formatta Makale: Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 1(1):[24 screens]. Available from-s: URL:<http://www/cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>. Accessed December 25, 1999.

f) Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (thesis). St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.

5) Tablolar-Grafikler-Şekiller-Resimler: Tüm tablolar, grafikler veya şekiller ayrı bir kağıda basılmalıdır. Her birine metinde geçiş sırasına göre numara verilmeli ve kısa birer başlık yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar alt kısmında mutlaka açıklanmalıdır. Özellikle tablolar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirme amacı ile hazırlanmalı ve metnin tekrarı olmamalıdır. Başka bir yayında alıntı yapıyorsa yazılı baskı izni birlikte yollanmalıdır. Fotoğraflar parlak kağıda basılmalıdır. Çizimler profesyonellerce yapılmalı ve gri renkler kullanılmamalıdır.

Özel Bölümler

1) Derlemeler: Derginin ilgi alanına giren tüm derlemeler editörlerce değerlendirilir; editörler ayrıca konusunda uzman ve deneyimli otoritelerden dergi için derleme talebinde bulunabilir.

2) Olgu Sunumları: Nadir görülen ve önemli klinik deneyimler sunulmalıdır. Giriş, olgu ve tartışma bölümlerini içerir.

3) Editöre Mektuplar: Bu dergide yayınlanmış makaleler hakkında yapılan değerlendirmeye yazılabilir. Editör gönderilmiş mektuplara yanıt isteyebilir. Metnin bölümleri yoktur.

Yazışma

Tüm yazışmalar dergi editörlüğünün aşağıda bulunan posta veya e-posta adresine yapılabilir.

Haseki Tıp Bülteni Editörlüğü

S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği

Adnan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 529 44 00/1133

Faks: +90 212 530 84 23

İnternet Sayfası: www.hasekidergisi.com

E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Instruction to Authors



The Medical Bulletin of Haseki publishes papers on all aspects of general medicine. In addition to original articles, review articles, original case reports, letters to the editor and announcements of congress and meetings are also published. The scientific board guiding the selection of the papers to be published in the journal consists of elected experts of the journal and if necessary, is selected from national and international authorities.

Turkish language institution dictionary and orthography guide should be taken as a basis for the literary language. Papers written in English language are particularly supported and encouraged.

Ethical committee approval may be requested by the Editor or Associate Editors for clinical research studies. Authors are responsible for the contents of the manuscripts and for the accuracy of the references.

The authors should guarantee that the manuscripts have not been previously published and/or are under consideration for publication elsewhere. Only those data presented at scientific meetings in form of abstract which do not exceed 200 words may be accepted for consideration, however, the date, name and place of the meeting in which the paper was presented should be stated. The signed statement of scientific contributions and responsibilities of all authors, and statement on the absence of conflict of interests are required. All manuscripts are reviewed by the editor, related associate editor and at least three experts/referees. The authors of the accepted for publication manuscripts should agree that the editor and the associate editors can make corrections on condition that there are no changes in the main text of the paper. Manuscript format should be in accordance with Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (available at <http://www.icmje.org/>)

The Medical Bulletin of Haseki does not charge any article submission or processing charges. The journal should be abbreviated as Med Bull Haseki when referenced.

General Guidelines

Manuscripts are accepted only online and can be submitted electronically through web site (<http://hasekitip.dergisi.org>) after creating an account. This system allows online submission and review.

The ORCID (Open Researcher and Contributor ID) number of the correspondence author should be provided while sending the manuscript. A free registration can create at <http://orcid.org>.

The manuscripts gathered with this system are archived according to ICMJE-www.icmje.org, Index Medicus (Medline/PubMed) and Ulakbim-Turkish Medicine Index Rules. Rejected manuscripts, except artworks are not returned.

Articles sent to the editor for publication should be written single-sided on A4 pages, double-spaced in 12-point, arial/times, new roman font and with 2.5 cm margins. Abbreviations must be explained clearly in parentheses in their first instance within the text and custom abbreviations should not be used. Numbers 1 to 10 should be given as text (In the two treatment groups the second day) and numbers 11 or bigger given as numbers. However, numbers 1-10 with a descriptive suffix should be given with numbers (1 year) while numbers that start sentences (Fifteen-year-old female patient) should be given as text. The manuscript should not exceed 5000 words in total. All pages of the manuscript should be numbered at the top right-hand corner, except for the title page. Papers should include the necessary number of tables and figures in order to provide better understanding.

The rules for the title page, references, figures and tables are valid for all types of articles published in this journal.

Patients have a right to privacy. When not essential, identifying information, patient names and photographs should not be published, unless the written informed consent of the patient (parent or guardian) has been given.

The patient should, therefore, be given a draft of the paper in order to obtain written informed consent. When not necessary, any identifying details of the patient should not be published. Complete anonymity is difficult to attain, however, informed consent should be obtained if any doubt exists. For example, masking the eye region of a patient's photograph provides incomplete anonymity.

For the experimental, clinical and drug studies having the obligation of being approved by ethical committee and being sent in order to be published in The Medical Bulletin of Haseki, ethical committee approval report being in accordance with the international agreements with Helsinki Declaration revised 2013 is required (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>). In experimental animal studies, the authors should indicate that the procedures followed were in accordance with animal rights (Guide for the care and use of laboratory animals. (<https://oacu.oir.nih.gov/regulations-standards>)) and they should obtain animal ethics committee approval. The approval of the ethical committee including approval number and the fact that the "informed consent" is given by the patients should be indicated in the "Methods" section. Authors should declare the conflict of interest concerning their articles and the financial supports.

Original Articles

1) Title Page (Page 1): This page should include the titles of the manuscripts, information about the author(s), key words and running titles.

For papers in Turkish language, a title in English should be included. Similarly, articles in English should include a title in Turkish. Key words in English and Turkish, and running titles should also be included in the title page.

The names, affiliated institutions and full addresses of the authors should be given. The author to whom correspondence is to be addressed should be indicated separately. As e-mail addresses will be used preferentially for communication, the e-mail address of the corresponding author should be stated. In addition, telephone and fax numbers must be notified.

If the content of the paper has been presented before, and if the summary has been published, the time and place of the conference should be denoted on this page.

If any grants or other financial support has been given by any institutions or firms for the study, information must be provided by the authors.

2) Summary (Page 2): In the second page, summaries of the manuscripts (maximum 200 words for each) and the key words in Turkish and English language should be given.

The Summary Should Consist of the Following Sub Sections: Aim, Methods, Results, Conclusion. Separate sections are not used in the summaries of the review articles, case reports and educational articles. For these articles, the summaries should not exceed 200 words and include the scope and aims of the study, the salient findings and conclusions.

The references should not be cited in the summary section. As far as possible, use of abbreviations are to be avoided. Any abbreviations used must be taken into consideration independently of the abbreviations used in the text.

3) Text (From the Page 3 or 4, according to the length of the summaries)

Please follow the instructions in "general guidelines."

The Main Headings of the Text Should be as Follows: Introduction, Methods, Results, Discussion, Study Limitations and Conclusion.

The introduction should include the rationale for investigation and the background of the present study. Results of the study should not be discussed in this part.

"Materials and methods" section should be presented in sufficient details to permit the repetition of the work. The statistical methods used should be clearly indicated.

Results should also be given in detail to allow the reproduction of the study.

The Discussion section should provide a correct and thorough interpretation of the results. The references should be directly related to the findings of the authors.

Study Limitation should be detailed in the section.

Conclusion section should provide highlighted and interpreted with the study's new and important findings.

Acknowledgements should be as brief as possible. Any support should be acknowledged in this section. (Acknowledgements should be only send with the "Cover Page".)

The excessive use of abbreviations is to be avoided. All abbreviations should be defined when first used by placing them in brackets after the full term. Abbreviations made in the abstract and in the text are taken into consideration separately. Abbreviations of the full terms stated in the abstract must be re-abbreviated after the same full term in the text.

4) References: Accuracy of reference data is the author's responsibility.

References should be numbered according to the consecutive citation in the text. References should be indicated in brackets in the text.

Personal communications, unpublished data and submitted manuscripts must be cited, not in this section, but in the text as "(name)s, unpublished data, 19".

The reference list should be typed on a separate page at the end of the manuscript. If there are more than 6 authors, abbreviation of "et al." should be used for the authors out of the first three. Journal titles should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus. All the references should be written according to the Vancouver system as follows:

a) Standard Journal Article: Intiso D, Santilli V, Grasso MG, Rossi R, Caruso L. Rehabilitation of walking with electromyographic biofeedback in foot-drop after stroke. Stroke 1994;25:1189-92.

b) Book: Getzen TE. Health economics: fundamentals of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

c) Chapter of a Book: Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Kalzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology, 6th ed. Norwalk, CN: Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

If more than one editor, editors.

d) Conference Papers: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

e) Journal on the Internet: Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 1(1):124 screens]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidodc/EID/eid.htm>. Accessed: December 25, 1999.

f) Thesis: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (thesis). St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.

5) Tables, Graphics, Figures and Pictures: All tables, graphics or figures should be presented on a separate sheet. All should be numbered consecutively according to their place in the text and a brief descriptive caption should be given. Abbreviations used should be explained further in the figure's legend. The text of tables especially should be easily understandable and should not repeat the data of the main text. Illustrations already published are acceptable if supplied by permission of the authors for publication. Photographs should be printed on glossy paper. Figures should be done professionally and no grey colors should be used.

Special Sections

1) Reviews: All reviews within the scope of the journal will be taken into consideration by the editors; also the editors may solicit a review related to the scope of the journal from any specialist and experienced authority in the field.

2) Case Reports: Case reports should present important and rare clinical experiences. They should consist of the following parts: introduction, case, discussion.

3) Letters to the Editor: These are views about articles published in this journal. The editor may request responses to the letters. There are no separate sections in the text.

Correspondence

For all correspondence with the editorial board, mail or e-mail addresses given below may be used.

Editor of The Medical Bulletin of Haseki
Haseki Training and Research Hospital, Department of Nephrology
Adnan Advar Caddesi, 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Turkey

Phone: +90 212 529 44 00/1874

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

İçindekiler

Orjinal Araştırmalar

- 309 ACAN gen VNTR Polimorfizmi ve Türk Popülasyonundaki İntervertebral Disk Dejenerasyonu**
Tuba Öz, İsmail Kaya, Ayşe Feyda Nursal, Hasan Emre Aydın, Osman Demir, Serbülen Yığıt; Tokat, Kütahya, Çorum, Samsun, Türkiye
- 315 Parkinson Hastalık Şiddeti Takibinde Ürik Asit Seviyesi ve Ürik Asit/Kreatinin Oranı Güvenilir Biyobelirteçler midir?**
Vasfiye Burcu Albay, Mesude Tütüncü; İstanbul, Türkiye
- 320 Geriatrik Hastalarda Tiroit Kanserinin Prediktif Faktörleri**
Serhat Tokgöz, Harun Karabacak; Ankara, Türkiye
- 327 Mide Gastrointestinal Stromal Tümörlerde Hastalısız Sağkalımı Etkileyen Faktörler: Tek Merkez Deneyimi**
Ayşegül Sakin, Mehmet Naci Aldemir; Van, Türkiye
- 333 Erken Evre Alt Dudak Skuamöz Hücreli Kanserde Boyun Diseksiyonu: Orta Dönem Tedavi Sonuçları**
Özlem Bayram, Reşit Murat Açıkalin; İstanbul, Türkiye
- 338 İntravenöz Ferrik Karboksimaltoz Verilen Kronik Böbrek Hastalarında Hipofosfatemi Sıklığı ve Hipofosfatemiye Etki Eden Faktörler**
Abdullah Şumnu, Ali Erdem Dal; İstanbul, Türkiye
- 344 Periton Diyalizi Hastalarında Rezidüel Renal Fonksiyonun Klinik ve Laboratuvar Parametrelerine Etkisi**
İbrahim Halil Düşünceli, Metin Ergül, Necmi Eren, Betül Gönüllü Kalender, Erkan Dervişoğlu; Kocaeli, Türkiye
- 351 Çocuklukta Engelliliğin En Sık Sebebi Nedir? Serebral Palsi Spektrumuna Nadir Hasta-liklar Açısından Bakış**
Nihan Hande Akçakaya; İstanbul, Türkiye
- 359 Meme Kanserinde PET SUV_{max} Değeri ve Ki-67 Ekspresyonu Arasındaki İlişki**
Meriç Emre Bostancı, Zekiye Hasbek; Sivas, Türkiye
- 364 İnterlökin-4 VNTR Polimorfizminin Dismenore Gelişimindeki Rolü**
Mehmet Esen, Ayşe Feyda Nursal, Esra Duman, Serbülen Yığıt; Tokat, Çorum, Samsun, Türkiye
- 370 Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi İlişkili Kanama Komplikasyonu ve Kolay Yönetimi**
Adnan Hut, Mikail Çakır; İstanbul, Türkiye
- 376 Böbrek Nakli Olmuş ve Olmamış Evre 4 ve 5 Kronik Böbrek Hastalığı Olan Olgularda Depresyon Sıklığı ve Şiddetinin Karşılaştırılması**
İlter Bozacı, Erhan Tatar; İzmir, Türkiye

Olgu Sunumları

- 382 Perkütan Trakeostomi Uygulamasında Yılan Kamera (Boroskop) Kullanımı**
İlkay Ceylan, Melike Şeyda Dağdelen, Seda Seven, Sevim Baltalı, Veysel Erden; İstanbul, Türkiye
- 386 Multiorgan Tutulumu Olan Hastada Kist Hidatik Lezyonlarının Görüntüleme Bulguları**
Multiorgan Tutulumu Olan Kist Hidatik Olgusu
Pınar Gündoğan Bozdağ, Ahmet Bozdağ, Abdullah Büyük; Elazığ, Türkiye
- 390 Karaciğer ve Aksiller Bölgeden Ultrasonografi Yardımıyla İki İğnenin Çıkarılması: Güncel Literatür Taraması ile Birlikte Olgu Sunumu**
Sabri Demir, Gülşah Bayram İlkan, Ahmet Ertürk, Vildan Selin Şahin, Can İhsan Öztoran, Doğuş Güney, Elif Emel Erten, Müjdem Nur Azılı, Emrah Şenel; Ankara, Türkiye

The Medical Bulletin of Haseki

Haseki Tıp Bülteni



Contents

Original Articles

- 309 ACAN Gene VNTR Polymorphism and Intervertebral Disc Degeneration in a Turkish Population**
Tuba Öz, İsmail Kaya, Ayşe Feyda Nursal, Hasan Emre Aydın, Osman Demir, Serbülen Yığıt, Tokat, Kütahya, Çorum, Samsun, Turkey
- 315 Are Uric Acid Level and Uric Acid/Creatinine Ratio Reliable Biomarkers for Idiopathic Parkinson's Disease Severity?**
Vasfiye Burcu Albay, Mesude Tütüncü; İstanbul, Turkey
- 320 Predictive Factors of Thyroid Cancer in Geriatric Patients**
Serhat Tokgöz, Harun Karabacak; Ankara, Turkey
- 327 Factors Affecting Recurrence-free Survival in Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors: A Single Center Experience**
Ayşegül Sakin, Mehmet Naci Aldemir; Van, Turkey
- 333 Neck Dissection in Early-stage Squamous Cell Carcinoma of the Lower Lip: Mid-term Treatment Results**
Özlem Bayram, Reşit Murat Açıkalin; İstanbul, Turkey
- 338 Hypophosphatemia Incidence in Patients with Chronic Kidney Disease Treated with Intravenous Ferric Carboxymaltose and Factors Related to Hypophosphatemia**
Abdullah Şumnu, Ali Erdem Dal; İstanbul, Turkey
- 344 The Effect of Residual Renal Function on Clinical and Laboratory Parameters in Peritoneal Dialysis Patients**
İbrahim Halil Düşünceli, Metin Ergül, Necmi Eren, Betül Gönüllü Kalender, Erkan Dervişoğlu; Kocaeli, Turkey
- 351 What is the Most Frequent Cause of Disability in Childhood? An Overview of Cerebral Palsy Spectrum from the Perspective of Rare Diseases**
Nihan Hande Akçakaya; İstanbul, Turkey
- 359 Relationship Between SUV_{max} and Ki-67 Expression in Breast Cancer**
Meriç Emre Bostancı, Zekiye Hasbek; Sivas, Turkey
- 364 The Role of Interleukin-4 VNTR Polymorphism in Dysmenorrhea Development**
Mehmet Esen, Ayşe Feyda Nursal, Esra Duman, Serbülen Yığıt; Tokat, Çorum, Samsun, Turkey
- 370 Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Related Bleeding Complication and Easy Management**
Adnan Hut, Mikail Çakır; İstanbul, Turkey
- 376 Comparison of the Frequency and Severity of Depression Between Patients with Stage 4 and 5 Chronic Kidney Disease with and Without Kidney Transplantation**
İlter Bozacı, Erhan Tatar; İzmir, Turkey

Case Reports

- 382 Use of Snake Camera (Boroscope) During Percutaneous Tracheostomy**
İlkay Ceylan, Melike Şeyda Dağdelen, Seda Seven, Sevim Baltalı, Veysel Erden; İstanbul, Turkey
- 386 Imaging Findings of Cyst Hydatid Lesions in a Patient with Multiorgan Involvement: A Case of Hydatid Cyst with Multiorgan Involvement**
Pınar Gündoğan Bozdağ, Ahmet Bozdağ, Abdullah Büyük; Elazığ, Turkey
- 390 Removal of Two Needles from the Liver and Axillary Region Using Ultrasound: A Case Report with Current Literature Review**
Sabri Demir, Gülşah Bayram İlkan, Ahmet Ertürk, Vildan Selin Şahin, Can İhsan Öztörün, Doğuş Güney, Elif Emel Erten, Müjdem Nur Azılı, Emrah Şenel; Ankara, Turkey



ACAN Gene VNTR Polymorphism and Intervertebral Disc Degeneration in a Turkish Population

ACAN gen VNTR Polimorfizmi ve Türk Popülasyonundaki İntervertebral Disk Dejenerasyonu

© Tuba Öz*, © İsmail Kaya**, © Ayşe Feyda Nursal***, © Hasan Emre Aydın***, © Osman Demir****, © Serbülen Yığıt*, ****

*Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Tokat, Turkey

**Kütahya Health Sciences University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Kütahya, Turkey

***Hitit University Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Çorum, Turkey

****Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Tokat, Turkey

*****Ondokuz Mayıs University Faculty of Veterinary, Department of Veterinary Genetics, Samsun, Turkey

Abstract

Aim: Intervertebral disc degeneration (IVDD) is caused by several genetic and environmental factors. Aggrecan is the major component of intervertebral disk matrix proteoglycan with multiple functional domains. The aim of this study was to investigate the possible association between ACAN (*coding aggrecan*) gene variable number tandem repeat (VNTR) polymorphism and susceptibility to IVDD.

Methods: Two hundred and sixty subjects participated in this study. The disease group comprised 150 patients diagnosed with symptomatic IVDD. The control group consisted of 110 healthy subjects. The ACAN gene VNTR region was analyzed using the polymerase chain reaction (PCR) method.

Results: The most common allele in the patient and the control group was 27 repeat allele (49% and 34.55%, respectively). Allele 26 was more frequent in males compared to females ($p=0.030$). Allele 21 and 23 were more common in ones living in rural areas ($p=0.030$) while allele 27 was the most frequent in ones living in urban areas ($p<0.001$). Allele 26, allele 29 and allele 30 were less frequent in the patient group than in the control group ($p=0.013$, $p=0.001$ and $p=0.001$, respectively) while allele 27 was more common in the patient group compared to the control group ($p=0.001$).

Conclusion: Our results showed that ACAN VNTR allele 27 had a positive relationship with IVDD susceptibility in a Turkish population.

Keywords: Intervertebral disc degeneration, aggrecan, VNTR, PCR

Öz

Amaç: İntervertebral disk dejenerasyonu (İVDD) çeşitli genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanır. Agrekan intervertebral disk matrisi proteoglikanın çoklu fonksiyonel etki alanlarına sahip ana bileşenidir. Bu çalışmanın amacı ACAN (*agrekan kodlayan*) gen değişken sayılı ardışık tekrar (VNTR) polimorfizmi ve İVDD yatkinlığı arasındaki olası ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntemler: ACAN VNTR polimorfizmi ve İVDD arasındaki ilişkiyi incelemek için, 260 kişi bu çalışmaya katıldı. Hasta grubu semptomatik İVDD tanısı alan 150 hastadan oluşmuştu. Kontrol grubu 110 sağlıklı kişiden oluşmuştu. ACAN geni VNTR polimorfizmi polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile analiz edildi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunda en sık görülen alel 27 tekrarlı aleldi (sırasıyla, %49 ve %34,55). Alel 26 erkeklerde kadınlara göre daha sıklıkla ($p=0,030$). Alel 27 en fazla şehirde yaşayanlarda bulunurken ($p<0,001$), alel 21 ve 23 köyde yaşayanlarda fazlaydı ($p=0,030$). Alel 27 hasta grubunda kontrol grubuna göre artmışken ($p=0,001$), alel 26, alel 29 ve alel 30 hasta grubunda kontrol grubuna göre azdı (sırasıyla, $p=0,013$, $p=0,001$, $p=0,001$).

Sonuç: Sonuçlarımız, Türk popülasyonunda ACAN VNTR alel 27'yi taşıyan kişilerin İVDD yatkinlığı ile pozitif ilişkisi olduğunu göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: İntervertebral disk dejenerasyonu, agrekan, VNTR, PZR

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Ayşe Feyda Nursal, Hitit University Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Çorum, Turkey

Phone: +90 364 222 11 00 E-mail: feyda.nursal@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-7639-1122

Received/Geliş Tarihi: 19 February 2020 **Accepted/Kabul Tarihi:** 06 April 2020

This study was presented as an oral presentation in the 3rd International GAP Conference on Mathematics – Engineering – Science and Medical Studies in Şanlıurfa, Turkey.

©Copyright 2020 by The Medical Bulletin of Istanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2020 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Introduction

Intervertebral disc degeneration (IVDD) is a common chronic disorder affecting 70-90% of the population (1). It is considered a global health problem because it leads to debilitation, negatively affects physical and work activities, decrease quality of life, and causes psychological distress in affected individuals (2). The etiology of degenerative disc disease is complex. Environmental, ergonomic, and anthropometric factors have been determined as causes; several studies have suggested that genetic factors or familial predisposition contribute to IVDD (3). According to Videman et al. (4), the process of disc degeneration involves desiccation, collagen fragmentation, and annulus fibrosus failure, resulting in disc height narrowing.

Aggrecan, a large aggregating proteoglycan, is one of the major structural components of intervertebral disc and cartilage (5). The localized high concentration of aggrecan provides the osmotic property that is necessary for tissue function (6). This function is related to the structure of aggrecan, especially to the large number of chondroitin sulfate (CS) chains that present in their core protein. The CS chains are present in two adjacent regions of the aggrecan core protein, termed the CS1 and CS2 domains. The human *ACAN* gene (encoded for aggrecan core protein) is located on the chromosome 15q26. The human *ACAN* gene variable number of tandem repeat (VNTR) (often referred to as micro- or minisatellite DNA) polymorphism has repeats of 57 nucleotides, encoding each 19-amino acid unit (7). The described alleles range from 13 to 34 repeats. The most common alleles have 26, 27, or 28 repeats (8). Some studies proved that the alleles 13-25 were risk factors for lumbar disc degeneration (9,10), however, some found that alleles 26-27 were associated with lumbar disc degeneration (11,12).

Thus, we aimed to investigate the association between the *ACAN* gene VNTR polymorphism and IVDD in Turkish patients.

Methods

Study population

This case-control study included 150 patients (67 males and 83 females, mean age: 51.46±16.35) with IVDD and 110 age and sex-matched (47 males and 63 females, mean age: 48.29±11.89) unrelated healthy controls. All patients were recruited from the Department of Neurosurgery, Kütahya Health Sciences University, Evliya Çelebi Training and Research Hospital. The disease was diagnosed in all individuals via magnetic resonance imaging. Subjects without IVDD, with trauma-related disc degeneration, a previous diagnosis of rheumatic and neurological diseases, spinal infections and metabolic diseases were excluded. All controls were confirmed to be free of discogenic

low back pain and history of intervertebral disc disease. Demographic and clinical information of all participants were obtained from medical records. These information included age, gender, living place, working status, disease diagnosis, and spinal level. Ethical committee approval (Hitit University 2017/49) was received, and informed consent was obtained from patients and control subjects before beginning of the study.

Genotyping

5 mL of intravenous blood was collected from the subjects into EDTA vacutainers. The genomic DNA was extracted using a commercial kit, according to the manufacturer's instructions. Genotypic analysis of the *ACAN* VNTR polymorphism was performed using the polymerase chain reaction (PCR) as described by Casa et al. (13). VNTR polymorphism was determined by PCR using the following primers: 5'-TAGAGGGCTCTGCCTCTGGAGTTG-3' and 5'-AGGTCCCCTACCGCAGAGGTAGAA-3', respectively. Amplification was conducted over 38 cycles, with denaturation at 95 °C for 5 min, followed by annealing at 66 °C for 50 s and extension at 72 °C for 50 s. The amplified products were resolved on a 2% agarose gel, and visualized and documented under ultraviolet light after staining with ethidium bromide gel.

Statistical Analysis

All data were analyzed by using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows (version 16.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Continuous data were given as mean ± standard deviation and minimum/maximum. The number of repeats in the *ACAN* VNTR region was determined in reference to a table of repeat number versus amplicon length. The χ^2 test was used to measure significance of differences in the allele frequency and genotype distribution between the groups. Odds ratio and 95% confidence intervals were calculated. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 150 IVDD patients and 110 controls were included in the study. Age, gender, living place, working status, disease diagnosis, and spinal level were analyzed in all IVDD patients. Demographic and clinical characteristics of the study participants are shown in Table 1.

Allele frequencies of the patient and the control groups are presented in Table 2. The genotyping identified 11 alleles ranging from 21 to 31 repeats. The most common allele in patients and the control group was 27 repeat allele (49% and 34.55%, respectively). Allele 26, allele 29 and allele 30 were less common in the patient group than in the control group (p=0.013, p=0.001 and p=0.001, respectively) while allele 27 was more common in the

Table 1. The demographical and clinical characteristics of the study subjects

| | | Patient group (n=150) | Control group (n=110) | | |
|-----------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------|-------|
| Age | | 51.46±16.35 | 48.29±11.89 | | 0.086 |
| Gender | Female | 83 (55.3) | 63 (57.3) | 146 (56.2) | 0.756 |
| | Male | 67 (44.7) | 47 (42.7) | 114 (43.8) | |
| Living place | Rural | 22 (14.7) | 0 (0) | 22 (14.7) | - |
| | Town | 64 (42.7) | 0 (0) | 64 (42.7) | |
| | Urban | 64 (42.7) | 0 (0) | 64 (42.7) | |
| Working status | Working | 35 (23.3) | 0 (0) | 35 (23.3) | - |
| | Retired | 105 (70) | 0 (0) | 105 (70) | |
| | Unemployed | 10 (6.7) | 0 (0) | 10 (6.7) | |
| Diagnosis | Lomber hernia | 31 (20.7) | 0 (0) | 31 (20.7) | - |
| | Cervical hernia | 14 (9.3) | 0 (0) | 14 (9.3) | |
| | Thoracic vertebra fracture | 6 (4) | 0 (0) | 6 (4) | |
| | Spinal stenosis (lomber) | 44 (29.3) | 0 (0) | 44 (29.3) | |
| | Cervical disc degeneration | 6 (4) | 0 (0) | 6 (4) | |
| | General medical examination | 1 (0.7) | 0 (0) | 1(0.7) | |
| | Soft tissue disorders | 2 (1.3) | 0 (0) | 2 (1.3) | |
| | Spondylolisthesis | 7 (4.7) | 0 (0) | 7 (4.7) | |
| | Lombar intervertebral disc disorder | 30 (20) | 0 (0) | 30 (20) | |
| | Cerebrovascular disease | 1 (0.7) | 0 (0) | 1 (0.7) | |
| | Headache | 2 (1.3) | 0 (0) | 2 (1.3) | |
| | Hydrocephaly | 1 (0.7) | 0 (0) | 1 (0.7) | |
| | Lomber vertebra fracture | 5 (3.3) | 0 (0) | 5 (3.3) | |
| | Disc localization | I4 | 6 (4) | 0 (0) | |
| I5 | | 4 (2.7) | 0 (0) | 4(2.7) | |
| I3 | | 1 (0.7) | 0 (0) | 1(0.7) | |
| I2 | | 3 (2) | 0 (0) | 3 (2) | |
| I5-C1 | | 24 (16) | 0 (0) | 24 (16) | |
| I4-I5 | | 40 (26.7) | 0 (0) | 40 (26.7) | |
| I3-4 HNP | | 7 (4.7) | 0 (0) | 7 (4.7) | |
| L1 | | 4 (2.7) | 0 (0) | 4 (2.7) | |
| L3-4/L4-5/L5-S1 | | 45 (30) | 0 (0) | 45 (30) | |
| T1 | | 1 (0.7) | 0 (0) | 1 (0.7) | |
| T11 | | 4 (2.7) | 0 (0) | 4 (2.7) | |
| T12 | | 2 (1.3) | 0 (0) | 2 (1.3) | |
| L3-4 | | 2 (1.3) | 0 (0) | 2 (1.3) | |
| C4-5-6-7 | | 7 (4.7) | 0 (0) | 7 (4.7) | |
| I | | 89 (59.3) | 0 (0) | 89 (59.3) | |
| L | | 47 (31.3) | 0 (0) | 47 (31.3) | |
| T | | 7 (4.7) | 0 (0) | 7 (4.7) | |
| C | | 7 (4.7) | 0 (0) | 7 (4.7) | |

I: Intervertebral region, HNP: Herniated nucleus pulposus, L: Lomber, T: Thoracic, C: Cervical, n: Number

patient group compared to the control group (p=0.001). Allele frequencies of groups according to gender and area of residence are shown in Table 3 and Table 4. Allele 26 was more frequent in males compared to females

(p=0.030). Allele 21 and 23 were more frequent in ones living in urban (p=0.030), while allele 27 was the most frequent in those living in rural areas (p<0.001).

Table 2. Allele frequencies of ACAN VNTR polymorphism in patient and control groups

| Alleles (repeat number) | Patient group (n=150) (%) | Control group (n=110) (%) | p* |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------|
| 21 | 6 (2) | 1 (0.45) | 0.130 |
| 22 | 4 (1.33) | 4 (1.82) | 0.657 |
| 23 | 9 (3) | 5 (2.27) | 0.613 |
| 24 | 16 (5.33) | 9 (4.09) | 0.513 |
| 25 | 56 (18.67) | 41 (18.64) | 0.993 |
| 26 | 34 (11.33) | 42 (19.09) | 0.013 |
| 27 | 147 (49) | 76 (34.55) | 0.001 |
| 28 | 22 (7.33) | 18 (8.18) | 0.719 |
| 29 | 5 (1.67) | 16 (7.27) | 0.001 |
| 30 | 1 (0.33) | 7 (3.18) | 0.001 |
| 31 | 0 (0) | 1 (0.45) | 0.242 |

VNTR: Variable number tandem repeat, n: Number

*chi-square test

Significant p values are shown in bold

Table 3. Allele frequencies of ACAN VNTR polymorphism according to gender

| Alleles (repeat number) | Females (n=146) (%) | Males (n=114) (%) | p* |
|-------------------------|---------------------|-------------------|--------------|
| 21 | 3 (1.03) | 4 (1.75) | 0.475 |
| 22 | 5 (1.71) | 3 (1.32) | 0.715 |
| 23 | 7 (2.4) | 7 (3.07) | 0.638 |
| 24 | 12 (4.11) | 13 (5.7) | 0.399 |
| 25 | 61 (20.89) | 36 (15.79) | 0.138 |
| 26 | 34 (11.64) | 42 (18.42) | 0.030 |
| 27 | 127 (43.49) | 96 (42.11) | 0.751 |
| 28 | 23 (7.88) | 17 (7.46) | 0.858 |
| 29 | 14 (4.79) | 7 (3.07) | 0.321 |
| 30 | 5 (1.71) | 3 (1.32) | 0.715 |
| 31 | 1 (0.34) | 0 (0) | 0.377 |

VNTR: Variable number tandem repeat, n: Number

*Pearson chi-square test

Significant p values are shown in bold

Discussion

IVDD, a common musculoskeletal disease, is considered a multifactorial disease imposing economic and medical burdens to society. Although the exact mechanism of IVDD is still unknown, recent studies have focused on the role of genetic factors in the etiology of IVDD, and epidemiologic studies suggest that genetic susceptibility is the largest single determinant of disc degeneration (14). In order to understand the role that genetics plays in the development of disc degeneration, it is essential to be familiar with the cellular structure and genetic composition of an intervertebral disc, as well as the biochemical changes that occur through the process of

Table 4. Allele frequencies of ACAN VNTR polymorphism according to living place

| Alleles (repeat number) | Village (n=70) (%) | County (n=210) (%) | Urban (n=20) (%) | p* |
|-------------------------|--------------------|--------------------|------------------|------------------|
| 21 | 1 (1.43) | 3 (1.43) | 2 (10) | 0.030 |
| 22 | 2 (2.86) | 2 (0.95) | 0 (0) | 0.419 |
| 23 | 2 (2.86) | 4 (1.9) | 3 (15) | 0.005 |
| 24 | 6 (8.57) | 9 (4.29) | 1 (5) | 0.384 |
| 25 | 15 (21.43) | 34 (16.19) | 7 (35) | 0.095 |
| 26 | 11 (15.71) | 21 (10) | 2 (10) | 0.418 |
| 27 | 27 (38.57) | 117 (55.71) | 3 (15) | <0.001 |
| 28 | 6 (8.57) | 14 (6.67) | 2 (10) | 0.777 |
| 29 | 0 (0) | 5 (2.38) | 0 (0) | 0.336 |
| 30 | 0 (0) | 1 (0.48) | 0 (0) | 0.807 |
| 31 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - |

VNTR: Variable number tandem repeat, n: Number

*Pearson chi-square test

Significant p values are shown in bold

disc degeneration. Intervertebral discs are avascular pads of fibrocartilage lying between adjacent vertebral bodies and allowing movement of the spine (15). Each disc has a specialized structure that provides stability, promotes flexibility, transmits loads through the spinal column, and absorbs external forces applied to the spine (15). The normal functions of the disc are altered due to pathologic changes in the cell morphology of the extracellular matrix (ECM), the biochemical structure, and the cell mechanics (16).

Aggrecan is the main proteoglycan in the intervertebral disc and provides the osmotic properties which assist the disc in resisting mechanical compressive loads transmitted along the spine (17). Its key function is to maintain hydration of the disc structure, attracting water molecules through the highly negatively charged glycosaminoglycan moieties which are mainly CS chains. Thus, from the structural integrity point of view and the associated loss of water content in a degenerating disc, this ECM molecule is considered a good candidate for genetic association studies. In the human ACAN gene, the region coding the CS1 domain exhibits size polymorphism, commonly known as VNTR in exon 12, ranging from 13 to 33 repeats (8). The functional property of aggrecan thus may vary between individuals with different lengths of the VNTR coding for the attachment sites of CS chains with a difference of as many as 40 CS chains per aggrecan core protein between the shortest and the longest ACAN alleles.

Casa et al. (13) reported that the most prevalent allele among individuals with lumbar disc herniation and controls, was allele A28, followed by alleles A27

and A29 (28, 27, and 29 repeats). In their study, Kim et al. (18) included 104 Korean subjects (66 men and 38 women) with disc degeneration, of whom 89 had disc herniation. They found that allele 27 was the most common followed by alleles 26 and 28. For the case that the analysis was limited to the subjects aged 40 years or younger, the allele 21 was significantly overrepresented among persons with multilevel (>3) disc degeneration. Mashayekhi et al. (19) showed that the most frequent AGC1 allele was 27, followed by 28, in patients and controls in the Iranian population. Additionally, they found that the shorter alleles (<24 repeats) were more common in patients with IVDD than in controls. It was declared that allele 26 was statistically significantly overrepresented among IVDD patients (12). In their study, Kawaguchi et al. (7) reported that there was a significant difference between the distribution of the allele sizes and severity of the degeneration, but no significant association was found between any of the alleles and number or type of disc herniation. In a study investigating the interaction between aggrecan VNTR and obesity in the susceptibility of symptomatic lumbar disc herniation, it has been reported that individuals carrying one or two alleles ≤ 25 repeats who were non-obese showed a 1.057-fold increase in risk for symptomatic lumbar disc herniation and participants carrying two alleles >25 repeats who were obese showed a 1.061-fold higher risk while participants carrying one or two alleles ≤ 25 repeats who were obese showed a 4.667-fold increase in risk for symptomatic lumbar disc herniation (20). Eser et al. (10) found a significant association between short repeated alleles (13-25) and multilevel disc herniation in a Turkish population.

This study was designed to evaluate the association of ACAN VNTR polymorphism with the risk and clinicopathological features of IVDD in a Turkish population. The patient group comprised 150 individuals, of whom 55.3% were women and 44.7% were men. We found 11 alleles ranging from 21 to 31 repeats and allele 27 was the most frequent allele in both groups. Allele 26, 29 and 30 were decreased in patients compared to controls ($p < 0.05$). It was thought that these alleles had protective roles against IVDD in our samples. However, allele 27, the most common allele, was more frequent in the patient group than in the control group ($p < 0.05$) (Table 2). Our data is not compatible with other results suggesting shorter alleles of ACAN VNTR polymorphism was associated with IVDD. This may be due to regional and ethnic diversity. According to gender, it was found that allele 26 was more common in males than in females ($p < 0.05$). Also, allele 27 was more frequent in ones living in urban areas ($p < 0.05$).

Conclusion

Our data suggested that carrying the ACAN VNTR variant allele 26, 29, 30 was associated with a decreased risk of IVDD and might have a protective role against the disease, while carrying the allele 27 increased the risk of IVDD. Further association studies investigating the role of ACAN VNTR polymorphism in IVDD are needed to better understand the pathobiology of disc degeneration.

Authorship Contributions

Concept: S.Y., T.Ö. Design: S.Y., T.Ö. Data Collection or Processing: H.E.A., İ.K. Analysis or Interpretation: S.Y., T.Ö., O.D. Literature Search: A.F.N., H.E.A., İ.K. Writing: A.F.N.

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article

Financial Disclosure: The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

References

1. Kadow T, Sowa G, Vo N, Kang JD. Molecular basis of intervertebral disc degeneration and herniations: what are the important translational questions? *Clin Orthop Relat Res* 2015;473:1903-12.
2. Vialle LR, Vialle EN, Henao JES, Giraldo G. Lumbar disc herniation. *Rev Bras Ortop* 2015;45:17-22.
3. Paz Aparicio J, Fernández Bances I, López-Anglada Fernández E, et al. The IL-1b (+3953 T/C) gene polymorphism associates to symptomatic lumbar disc herniation. *Eur Spine J* 2011;20:383-9.
4. Videman T, Saarela J, Kaprio J, et al. Associations of 25 structural, degradative, and inflammatory candidate genes with lumbar disc desiccation, bulging, and height narrowing. *Arthritis Rheum* 2009;60:470-81.
5. Roughley PJ, Alini M, Antoniou J. The role of proteoglycans in aging, degeneration and repair of the intervertebral disc. *Biochem Soc Trans* 2002;30:869-74.
6. Urban JPG, Roberts S, Ralphs JR. The nucleus of the intervertebral disc from development to degeneration. *Amer Zool* 2000;40:53-61.
7. Kawaguchi Y, Osada R, Kanamori M, et al. Association between an aggrecan gene polymorphism and lumbar disc degeneration. *Spine* 1999;24:2456-60.
8. Doege KJ, Coulter SN, Meek LM, Maslen K, Wood JG. A human-specific polymorphism in the coding region of the aggrecan gene. Variable number of tandem repeats produce a range of core protein sizes in the general population. *J Biol Chem* 1997;272:13974-9.
9. Cong L, Pang H, Xuan D, Tu GJ. Association between the expression of aggrecan and the distribution of aggrecan gene variable number of tandem repeats with symptomatic lumbar

- disc herniation in Chinese Han of Northern China. *Spine* 2010;35:1371-6.
10. Eser O, Eser B, Cosar M, et al. Short aggrecan gene repetitive alleles associated with lumbar degenerative disc disease in Turkish patients. *Genet Mol Res* 2011;10:1923-30.
 11. Eser B, Cora T, Eser O, et al. Association of the polymorphisms of vitamin D receptor and aggrecan genes with degenerative disc disease. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010;14:313-7.
 12. Solovieva S, Nojonen N, Männikkö M, et al. Association between the aggrecan gene variable number of tandem repeats polymorphism and intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32:1700-5.
 13. Casa NLL, Casa Junior AJ, Melo AV, et al. CASE-REPORT Association between an ACAN gene variable number tandem repeat polymorphism and lumbar disc herniation: a case control study. *Genet Mol Res* 2016:15.
 14. Sambrook PN, MacGregor AJ, Spector TD. Genetic influences on cervical and lumbar disc degeneration: a magnetic resonance imaging study in twins. *Arthritis Rheum* 1999;42:366-72.
 15. Adams MA, Lama P, Zehra U, Dolan P. Why do some intervertebral discs degenerate, when others (in the same spine) do not? *Clin Anat* 2015;28:195-204.
 16. Setton LA, Chen J. Cell mechanics and mechanobiology in the intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004;29:2710-23.
 17. Sivan SS, Hayes AJ, Wachtel E, et al. Biochemical composition and turnover of the extracellular matrix of the normal and degenerate intervertebral disc. *Eur Spine J* 2014;23(Suppl 3):344-53.
 18. Kim NK, Shin DA, Han IB, Yoo EH, Kim SH, Chung SS. The association of aggrecan gene polymorphism with the risk of intervertebral disc degeneration. *Acta Neurochir (Wien)* 2011;153:129-33.
 19. Mashayekhi F, Shafiee G, Kazemi M, Dolati P. Lumbar Disk Degeneration Disease and Aggrecan Gene Polymorphism in Northern Iran. *Biochem Genet* 2010;48:684-9.
 20. Cong L, Zhu Y, Pang H, Guan Jun TU. The interaction between aggrecan gene VNTR polymorphism and obesity in predicting incident symptomatic lumbar disc herniation. *Connect Tissue Res* 2014;55:384-90.



Parkinson Hastalık Şiddeti Takibinde Ürik Asit Seviyesi ve Ürik Asit/Kreatinin Oranı Güvenilir Biyobelirteçler midir?

Are Uric Acid Level and Uric Acid/Creatinine Ratio Reliable Biomarkers for Idiopathic Parkinson's Disease Severity?

© Vasfiye Burcu Albay, © Mesude Tütüncü

Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Ürik asit (ÜA) yüksekliğinin İdiyopatik Parkinson Hastalığından (İPH) koruyucu olduğu düşünülmekteydi ancak yapılan çalışmaların gut hastalarında İPH'nin daha sık saptandığını göstermesi ÜA İPH ilişkisinde tartışmaya yol açmıştır. Amacımız ÜA seviyesi ve ÜA/kreatinin oranının (ÜKO) İPH evreleriyle ilişkisi ve hastalık şiddeti üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Yöntemler: Hastalar, erken evre (EE) (Hoehn-Yahr (HY); 1-2), orta evre (OE) (HY; 2,5-3), ileri evre (İE) (HY; 4-5) olarak gruplandırılarak aralarındaki ÜA seviyesi ve ÜKO farklılıkları incelenmiştir. Covariate analiz ile düzeltilmiş yaş ve L-dopa dozu hesaplanarak gruplar arasındaki farklılıklar tekrar hesaplanmıştır.

Bulgular: Otuz dokuz EE, 33 OE, 28 İE hastanın ortalama ÜA seviyesi EE'de $4,9 \pm 1,26$, OE'de $5,02 \pm 1,22$, İE'de $5,1 \pm 1,64$ idi ($p=0,85$). ÜKO oranı EE'de $5,91 \pm 1,78$, OE'de $6,03 \pm 1,66$, İE'de $5,72 \pm 1,73$ idi ($p=0,79$). Covariate yapıldığında, düzeltilmiş yaş $67,42$ iken ÜA ($p=0,93$), kreatinin ($p=0,92$) ve ÜKO ($p=0,91$) açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Düzeltilmiş L-Dopa düzeyi $561,18$ iken ÜA ($p=0,99$), kreatinin ($p=0,51$) ve ÜKO ($p=0,21$) açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Yaş ve L-Dopa düzeyine covariate analiz yapıldığında ÜA ($p=0,96$), kreatinin ($p=0,82$) ve ÜKO ($p=0,21$) açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: Düzeltilmiş yaş ve düzeltilmiş L-Dopa dozuna rağmen ÜA ve ÜKO evreler arasında farklılık göstermemiştir. ÜA seviyesinin ve ÜKO'nun hastalık şiddeti ile ilişkili bir biyomarker olarak kullanılmasının her zaman doğru sonuçlar vermeyebileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: İdiyopatik Parkinson Hastalığı, ürik asit, kreatinin, Hoehn Yahr

Abstract

Aim: It has been proposed that elevated levels of uric acid (UA) has a protective effect against the development of Idiopathic Parkinson's Disease (IPD), however, since IPD has been found to be more common in gout patients, their relationship became controversial. Our aim was to investigate the relationship of UA level and UA-to-creatinine ratio (UCR) with IPD stages and their effects on disease severity.

Methods: Patients were grouped as early stage (ES) (Hoehn-Yahr (HY); 1-2), middle stage (MS) (HY; 2.5-3) and advanced stage (AS) (HY; 4-5). UA levels and UCR were compared between the groups. After age and L-dopa dose were corrected, differences between the groups were recalculated.

Results: There were 39 ES, 33 MS, 28 AS patients. The mean UA level was 4.9 ± 1.26 in ES, 5.02 ± 1.22 in MS and 5.1 ± 1.64 in AS ($p=0.85$). The mean UCR was 5.91 ± 1.78 in ES, 6.03 ± 1.66 in MS and 5.72 ± 1.73 in AS ($p=0.79$). When corrected age was 67.42 , there was no difference in UA ($p=0.93$), creatinine ($p=0.92$) and UCR ($p=0.91$). When corrected L-Dopa dose was 561.18 , there was no difference in UA ($p=0.99$), creatinine ($p=0.51$) and UCR ($p=0.21$). When age and L-Dopa were corrected, there was no difference in UA ($p=0.96$), creatinine ($p=0.82$) and UCR ($p=0.21$).

Conclusion: Despite corrected age and L-Dopa dose, UA and UCR did not differ between the stages. UA and UCR used as biomarkers of disease severity may not always yield accurate results.

Keywords: Idiopathic Parkinson's Disease, uric acid, creatinine, Hoehn Yahr

Giriş

İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH) yaygın olarak görülen kronik, nörodejeneratif bir hastalıktır (1). Bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru ve motor olmayan bulgularla karakterizedir. İPH'nin görülme sıklığı 65 yaş üzeri popülasyonda %2-3 civarındadır. Hastalığın etiolojisinde en önemli risk faktörü ilerlemiş yaş olmakla birlikte; hem genetik hem de çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir (2). Hastalık şiddeti Hoehn Yahr (HY) evreleme sistemine göre HY 1 (unilateral tutulum), HY 1,5 (unilateral ve aksiyle tutulum) HY 2 (bilateral tutulum), HY 2,5 (çekme testinde düzelme ile ılımlı bilateral hastalık), HY 3 (bilateral tutulum ek olarak denge bozukluğu), HY 4 (günlük yaşam aktivitelerinde yardıma ihtiyaç duyulması) ve HY 5 (tekerlekli sandalye veya yatağa bağımlılık) olarak gruplara ayrılmaktadır.

Ürik asit (ÜA) hücrelerdeki pürin metabolizması sonucunda açığa çıkan bir maddedir ve serbest radikallerin temizlenmesine katkıda bulunarak antioksidan özellik göstermektedir (3). Serum ÜA konsantrasyonundaki artışın inme oluşma riskini artırdığına, multipl skleroz hastalık aktivitesini azalttığına ve amiotrofik lateral skleroz hastalarında ölüm oranını azalttığına yönelik çalışmalar mevcuttur (4-6).

Daha önceki çalışmaların büyük bir kısmı serum ÜA seviyesindeki artışın İPH'den koruyucu özelliği olduğunu göstermiştir (7). Ayrıca ÜA seviyesindeki artışın HY evresindeki ilerlemeyi engellediğine yönelik çalışmalar bulunmaktadır, bu nedenle ÜA tedavi hedefi olarak gösterilen bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır. Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalar İPH sıklığının gut hastalarında normal popülasyona kıyasla daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu nedenle ÜA ve İPH arasında tartışmalı bir ilişki olduğu belirtilmektedir. ÜA seviyesi kişinin böbrek fonksiyonlarından etkilenebildiği için ÜA/kreatinin (ÜA/Kre) oranının incelenmesinin daha objektif sonuç vereceği belirtilmektedir.

Çalışmamızda amacımız, ÜA seviyesi ve ÜA/Kre oranının İPH evreleri ile ilişkisi ve hastalık şiddeti üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Yöntemler

Çalışmamıza hastanemizin nöroloji polikliniklerinde, Parkinson Hastalığı Beyin Bankası Kriterlerine göre tanı almış ve en az 1 yıldır tedavi edilmekte olan 59 erkek ve 41 kadın, toplam 100 İPH hastası dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 67,57±11,19 [minimum (min)=24, maksimum (maks)=87] olarak saptanmıştır. Parkinson plus sendromları, ilaç, travma, serebrovasküler hastalık ve diğer sebeplere bağlı sekonder parkinsonizmler, kronik böbrek yetmezliği, tümör, gut, vejeteryan olmak, anemi, diyabet, kalp hastalığı, kronik böbrek hastalığı,

kronik karaciğer hastalığı, tiroit disfonksiyonu, obstrüktif akciğer hastalığı, kronik enflamatuvar barsak hastalığı, tümör ve kanser, aktif enfeksiyon, obezite, aşırı egzersiz, steroid, kolşisin, allopurinol, askorbik asit, L-Dopa, alfa metildopa, isoniazid, izotretinoin, furosemid, indapamid, tiyazid diüretikleri, antifungaller, kemoterapotikler ve aşırı alkol tüketimi dışlama kriterleri olarak belirlenmiştir.

Çalışmanın yapılabilmesi için hastanemiz etik kurulundan 26.04.2019 tarih ve 15917 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Tüm hastalardan aydınlatılmış onam alınmıştır.

Çalışmamız hasta dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi esasına dayanılarak gerçekleştirilmiştir. Hastalar son kontrollerindeki muayene kayıtlarına göre, HY evreleri açısından; erken evre (EE) (HY 1 ve 2), orta evre (OE) (HY 2,5 ve 3), ileri evre (İE) (HY 4 ve 5) olarak üç gruba ayrılmıştır. Gruplar hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ), günlük L-Dopa dozu açısından ve son kontrollerinde istenmiş olan serum ÜA seviyeleri, Kre seviyeleri ve ÜA/Kre oranları açısından kıyaslanmıştır. Serum ÜA seviyeleri, kreatinin seviyeleri ve ÜA/Kre oranlarının diğer değişkenlerle korelasyonu incelenmiştir. Daha sonra covariate analizle düzeltilmiş yaş ve L-Dopa seviyeleri hesaplanarak kıyaslamalar tekrar edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS (Statistical package for the social sciences) ver. 22 analiz programı kullanılarak yapılmıştır. Yaş, hastalık süresi, serum ÜA ve kreatinin seviyesi gibi parametrik değerlerin ortalama değerleri ölçülmüştür. Normal dağılıma uyan değişkenler ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bağımsız iki grup arasındaki değişkenler Student's t-testi kullanılarak kıyaslanmıştır. İki değişken arasında korelasyon incelenmesi Spearman korelasyon analizi ile yapılmıştır. Covariate analizle düzeltilmiş yaş ve L-Dopa seviyeleri hesaplanarak korelasyon analizleri tekrar edilmiştir. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı, p<0,001 istatistiksel olarak çok anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamızda 59 erkek ve 41 kadın olmak üzere toplam 100 İPH bulunmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 67,57±11,19 (min=24, maks=87) olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama hastalık süresi 7,4±4,91 yıl (min=0,5, maks=26), ortalama BPHDÖ 48,74±25,96 (min=10, maks=103) olarak saptanmıştır.

HY evrelerine göre, 20 erkek ve 19 kadın olmak üzere toplam 39 kişi EE, 22 erkek ve 11 kadın olmak üzere toplam 33 kişi OE, 17 erkek ve 11 kadın olmak üzere toplam 28 kişi İE olarak bulunmuştur. Yaş ortalaması, EE grubunda 65,03±11,01 (min=42, maks=86), OE

grubunda $67,24 \pm 11,68$ (min=24, maks=87), İE grubunda $71,05 \pm 10,06$ (min=46, maks=87) saptanmıştır ($p=0,06$). Hastalık süresi, EE grubunda $4,53 \pm 4,53$ yıl (min=0,5, maks=26), OE grubunda $8,12 \pm 3,22$ yıl (min=3, maks=19), İE grubunda $10,53 \pm 4,97$ yıl (min=3, maks=25) olarak saptanmıştır ($p<0,001$). Ortalama kullanılan günlük L-Dopa dozu EE grubunda $380,74 \pm 185,61$ mg (min=0, maks=775), OE grubunda $633,3 \pm 234,61$ mg (min=150, maks=1050), İE grubunda $740,61 \pm 273,34$ mg (min=300, maks=1350) olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Ortalama ÜA seviyesi, EE grubunda $4,9 \pm 1,26$ (min=3,17, maks=10,03), OE grubunda $5,02 \pm 1,22$ (min=3,21, maks=7,6), İE grubunda $5,1 \pm 1,64$ (min=1,4, maks=8,1) saptanmıştır ($p=0,85$). Ortalama Kre seviyesi, EE grubunda $0,9 \pm 0,4$ (min=0,58, maks=2,99), OE grubunda $0,87 \pm 0,26$ (min=0,47, maks=1,73), İE grubunda $0,93 \pm 0,32$ (min=0,4, maks=1,8) bulunmuştur ($p=0,82$). ÜA/Kre oranı, EE grubunda $5,91 \pm 1,78$ (min=1,4, maks=10,5), OE grubunda $6,03 \pm 1,66$ (min=2,7, maks=9,9), İE grubunda $5,72 \pm 1,73$ (min=1,0, maks=8,3) tespit edilmiştir ($p=0,79$). EE, OE, İE arasında ortalama yaş, günlük L-Dopa dozu, hastalık süresi, ÜA, Kre ve ÜA/Kre oranı kıyaslaması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Korelasyon analizine göre, BPHDÖ ve ortalama yaş arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır ($p=0,01$, $r=+0,247$). ÜA/Kre oranı ve ortalama günlük L-Dopa dozu arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır ($p=0,01$,

$r=+0,244$), ancak BPHDÖ ve ÜA seviyesi, BPHDÖ ve Kre seviyesi, BPHDÖ ve ÜA/Kre oranı, ortalama günlük L-Dopa dozu ve ÜA seviyesi, ortalama günlük L-Dopa dozu ve Kre seviyesi, ortalama hastalık süresi ve ÜA seviyesi, ortalama hastalık süresi ve Kre seviyesi, ortalama hastalık süresi ve ÜA/Kre oranları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Yaş, L-Dopa dozu ve her ikisine aynı anda covariate analiz yapıldığında gruplar arası ortalama ÜA seviyesi, Kre seviyesi ve ÜA/Kre oranı farkları Tablo 2'de gösterilmiştir. İlerleyen yaş ile böbrek fonksiyonlarında bozulma olabileceğinden, yaş için covariate analiz yapıldığında, bu hastalar aynı yaşta olsalardı bile (düzeltilmiş yaş=67,42 iken) ortalama ÜA seviyeleri ($p=0,93$), ortalama Kre seviyeleri ($p=0,92$), ve ÜA/Kre oranları ($p=0,91$) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. L-Dopa böbrek üzerinden itrah edilmekte olup, böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisinin göz ardı edilmesi için L-dopaya covariate analiz yapıldığında, L-Dopa düzeyleri aynı olsaydı bile (düzeltilmiş L-Dopa düzeyi=561,18 mg iken) ortalama ÜA seviyeleri ($p=0,99$), ortalama Kre seviyeleri ($p=0,51$) ve ÜA/Kre oranları ($p=0,21$) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yaş ve L-Dopa dozunun böbrek üzerine etkisine aynı anda covariate analiz yapılarak düzeltme yapılsa dahi (düzeltilmiş yaş: 67,42, düzeltilmiş L-Dopa dozu=561,18 mg iken) ortalama ÜA seviyeleri ($p=0,96$), ortalama Kre seviyeleri ($p=0,82$) ve ÜA/Kre

Tablo 1. Erken evre, orta evre, ileri evre arasında ortalama yaş, günlük L-Dopa dozu, hastalık süresi, ürik asit seviyesi, kreatinin seviyesi ve ürik asit/kreatinin oranı kıyaslaması

| Ortalama | EE | OE | İE | p |
|----------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------|
| Yaş | $65,03 \pm 11,01$ | $67,24 \pm 11,68$ | $71,05 \pm 10,06$ | 0,06 |
| Hastalık süresi (yıl) | $4,53 \pm 4,53$ | $8,12 \pm 3,22$ | $10,53 \pm 4,97$ | <0,001 |
| Günlük L-Dopa dozu (mg) | $380,74 \pm 185,61$ | $633,3 \pm 234,61$ | $740,61 \pm 273,34$ | <0,001 |
| ÜA seviyesi (mg/dL) | $4,9 \pm 1,26$ | $5,02 \pm 1,22$ | $5,1 \pm 1,64$ | 0,85 |
| Kreatinin seviyesi (mg/dL) | $0,9 \pm 0,4$ | $0,87 \pm 0,26$ | $0,93 \pm 0,32$ | 0,82 |
| ÜA/kreatinin oranı | $5,91 \pm 1,78$ | $6,03 \pm 1,66$ | $5,72 \pm 1,73$ | 0,79 |

EE: Erken evre, OE: Orta evre, İE: İleri evre, ÜA: Ürik asit

Tablo 2. Yaş, L-Dopa dozu ve her ikisine aynı anda covariate analiz yapıldığında gruplar arası ortalama ürik asit seviyesi, kreatinin seviyesi ve ürik asit/kreatinin farkları

| Covariate analiz | EE | OE | İE | p | r ² | |
|--|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|------|
| Düzeltilmiş yaş=67,42 | ÜA seviyesi (mg/dL) | $4,9 \pm 0,21$ | $5,0 \pm 0,23$ | $5,03 \pm 0,26$ | 0,93 | 0,02 |
| | Kre seviyesi (mg/dL) | $0,9 \pm 0,05$ | $0,87 \pm 0,05$ | $0,9 \pm 0,06$ | 0,92 | 0,05 |
| | ÜA/Kre oranı | $5,89 \pm 0,26$ | $5,98 \pm 0,29$ | $5,79 \pm 0,33$ | 0,91 | 0,02 |
| Düzeltilmiş L-Dopa düzeyi=561,18 mg | ÜA seviyesi (mg/dL) | $4,98 \pm 0,23$ | $4,95 \pm 0,23$ | $4,99 \pm 0,28$ | 0,99 | 0,01 |
| | Kre seviyesi (mg/dL) | $0,85 \pm 0,05$ | $0,89 \pm 0,05$ | $0,96 \pm 0,06$ | 0,51 | 0,02 |
| | ÜA/Kre oranı | $6,26 \pm 0,28$ | $5,83 \pm 0,28$ | $5,4 \pm 3,44$ | 0,21 | 0,05 |
| Düzeltilmiş yaş=67,42 ve düzeltilmiş L-Dopa düzeyi=561,18 mg | ÜA seviyesi (mg/dL) | $5,02 \pm 0,23$ | $4,95 \pm 0,23$ | $4,92 \pm 0,28$ | 0,96 | 0,02 |
| | Kre seviyesi (mg/dL) | $0,87 \pm 0,05$ | $0,89 \pm 0,05$ | $0,93 \pm 0,06$ | 0,82 | 0,06 |
| | ÜA/Kre oranı | $6,21 \pm 0,29$ | $5,84 \pm 0,28$ | $5,46 \pm 0,35$ | 0,21 | 0,01 |

EE: Erken evre, OE: Orta evre, İE: İleri evre, ÜA: Ürik asit, Kre: Kreatinin

oranları ($p=0,21$) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tartışma

İPH özellikle 65 yaş üzerindeki popülasyonda oldukça sık görülen, kronik, nörodejeneratif bir hastalıktır (1). İPH bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru ve postüral instabilite gibi motor bulgular ve depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, noktüri, hipersalivasyon gibi motor olmayan bulgularla karakterizedir (1,8). İPH etiyojisinde genetik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır (2). İPH patofizyolojisi hala tam olarak aydınlatılmamıştır, ancak hastalık oluşumunda reaktif oksijen ve reaktif nitrojen radikallerinin mitokondriyal DNA'larda ve hücrelerde yarattığı hasar suçlanmaktadır (9). Oksidatif stresin substantia nigra pars kompaktadaki nöronların harabiyetinde rol oynadığı gösterilmiştir (10). Öte yandan çeşitli hayvan çalışmalarında İPH'nin nöroenflamasyona sebep olarak substantia nigra'da bulunan dopaminerjik nöronların harabiyetine yol açtığı saptanmıştır (11). Tüm bu veriler, İPH patofizyolojisinde tek bir nedenin sorumlu olamayacağını ve multifaktöriyel mekanizmaların rol oynadığını göstermektedir.

ÜA pürin metabolizmasının sonucunda oluşan ve ekstrasellüler matrikste sodyum urat olarak bulunan bir katabolittir (3). ÜA antioksidan özellik göstermektedir ve demir bağımlı askorbik asit oksidasyonunu inhibe eden süperoksit dismutaz gibi enzimlerin işlev görmesini sağlayarak, insan kanındaki antioksidan aktivitenin yaklaşık %60'ının sağlanmasına yardımcı olmaktadır (12,13). Serumdaki ÜA konsantrasyonu, beyin omurilik sıvısında (BOS) bulunan ÜA konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve BOS'deki ÜA konsantrasyonu, serumdaki ÜA konsantrasyonunun yaklaşık olarak %10'u kadardır (14). Bu nedenle, ÜA doğal bir antioksidan olarak oksidatif stresin beyinde oluşturduğu harabiyeti azaltabilmektedir (15).

Reaktif oksijen ve nitrojen radikallerini temizlemesi ve demir bağımlı iyonların şelasyonunu sağlama, ÜA'nın İPH patogeneziindeki koruyucu rolünü destekleyen mekanizmalardır (16,17). *In vitro* İPH modellerinde, ÜA'nın nigral nöron dejenerasyonunu önlediği saptanmıştır (18). Genetik olarak ÜA oksidaz enzim genetiği değiştirilen ve serum ÜA seviyelerinin yükselmesi sağlanan İPH'li ratlarda, hücre ölümünün azaldığı ve histopatolojik düzelleme saptandığı gösterilmiştir (19). Son yıllarda yapılan birçok çalışmada düşük ÜA seviyesinin İPH riskini artırdığı, daha yüksek ÜA seviyesinin İPH için koruyucu olduğu gösterilmiştir (20,21).

ÜA'nın İPH'den koruyucu etkisinin saptanması sonrasında, Zhong ve ark. (9) İPH'nin farklı HY evreleri arasında hastaların ÜA seviyeleri açısından fark olup olmadığını araştırmışlardır. ÜA böbrekte metabolize edildiği ve idrar yoluyla itra edildiği için, serum ÜA konsantrasyonu yaşa

ve cinsiyete göre farklılık gösterebilmektedir ve erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek seviyede bulunmaktadır. Bu nedenle bu araştırmalarda hem serum ÜA seviyeleri hem de ÜA/Kre oranları kıyaslanmıştır. Sonucunda ise hem serum ÜA seviyesinin hem de ÜA/Kre oranlarının HY evrelemesi ile ters korelasyon gösterdiği, yani hastalık şiddetini azalttığı bildirilmiştir (9). Ayrıca ÜA'nın erkeklerde, kadınlardan farklı olarak İPH gelişme riskini azalttığına yönelik çeşitli çalışmalar mevcut olduğundan dolayı, erkeklerde ÜA seviyesinin düşüklüğü Prodromal Parkinson Hastalığı Araştırma Kriterleri arasına yeni bir kriter olarak eklenmiştir (22). Bu bakımdan, serum ÜA seviyesinin İPH tedavisinde yeni bir teröpatik hedef olabileceği öne sürülmüştür.

Ancak 2019 yılında yapılan yeni bir çalışmada, gut hastası yaşlılarda İPH'nin daha sık saptandığının gösterilmiştir (23). Üstelik bu çalışmada gut hastalarında İPH görülme sıklığının kadın ve erkek cinsiyet arasında farklılık göstermediği belirtilmiştir (23). Bu sonuç erkeklerde ÜA seviyesi düşüklüğünün prodromal bulgu olarak kabul edilmesiyle de çelişmektedir. Yapılan bu yeni çalışmanın sonuçları serum ÜA seviyesindeki artışın İPH'den koruyucu olduğu hipotezini tekrar tartışmaya açmıştır.

Bizim çalışmamızda, gruplar arasında serum ÜA seviyeleri ve ÜA/Kre oranları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Üstelik ileri yaş ve L-Dopa kullanımının böbrek fonksiyonları üzerindeki etkilerinin göz ardı edilmesi için covariate analiz yapıldığında yaş ve L-Dopa düzeyleri aynı olsaydı bile ortalama ÜA seviyeleri ve ÜA/Kre oranları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

ÜA'nın çeşitli nörolojik hastalıklarda farklı sonuçlar vermesi, hastalıklara etkisinin sadece antioksidan özelliğiyle açıklanamayacağını düşündürmektedir. İnme hastalarında ÜA yüksekliğinin artmış trigliserid ve düşük yoğunluklu lipoprotein ile ilişkili bulunması ve iskemik kalp hastalığını artırdığına yönelik çalışmalar, ÜA'nın enflamatuvar reaksiyonları tetiklediğini düşündürmektedir (24). Nöroenflamasyonun nigral dopaminerjik nöronların ölümüne yol açtığı uzun yıllardır bilinmektedir (11). Çalışmalardan çıkan farklı sonuçlar ÜA'nın İPH ile tartışılabilir bir ilişkisi olabileceğini desteklemektedir. Bu nedenle, ÜA ve İPH patofizyolojisi ile ilişkili daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız retrospektif bir incelemedir. Prospektif takip edilen olgular ile daha kesin sonuçlara ulaşılabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç

Serum ÜA seviyesi ve ÜA/Kre oranı İPH'nin evreleri arasında farklılık göstermemiştir. Yaş, L-Dopa dozu ve her ikisinin aynı anda düzeltilmesi durumlarında dahi serum

ÜA seviyesi ve ÜA/Kre oranı İPH'nin evreleri arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Literatürde bulunan çalışmaların bir kısmı ÜA'nın İPH'den koruyucu etkisi olduğunu, diğerleri ise gut hastalarında İPH sıklığında artış olduğunu göstermektedir. Ancak bizim bulgularımız ÜA'nın İPH hastalık şiddeti üzerinde belirgin etkisi olmadığını göstermektedir. Bu nedenle, serum ÜA seviyesinin ve ÜA/Kre oranının hastalık şiddeti ile ilişkili bir biyobelirteç olarak kullanılmasının her zaman doğru sonuçlar vermeyebileceği akılda tutulmalıdır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: V.B.A. Dizayn: V.B.A., M.T. Veri Toplama veya İşleme: V.B.A. Analiz veya Yorumlama: M.T. Literatür Arama: V.B.A. Yazan: V.B.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmasının bulunmadığını belirtmişlerdir. Bütün yazarlar makalenin son halini görmüş ve onaylamışlardır. Makalenin yazarların orijinal çalışması olduğunu, daha önce yayınlanmadığını ve başka bir yerde yayınlanmak üzere değerlendirilmediğini garanti etmektedirler.

Finansal Destek: Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Kaynaklar

- Gürbüz M, Akdağ G, Arıcı-Düz O, Özer F, Çokar Ö, Hanoğlu L. Parkinson Hastalığında Apatinin Motor ve Non-motor Bulgularla İlişkisi. *Med Bull Haseki* 2019;57:129-34.
- Özkan S. Parkinson Hastalığının Etiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2008;1:6-14.
- Fang P, Li X, Luo JJ, Wang H, Yang XF. A Double-edged Sword: Uric Acid and Neurological Disorders. *Brain Disord Ther* 2013;2:109.
- Heo SH, Lee SH. High levels of serum Uric acid are associated with silent brain infarction. *J Neurol Sci* 2010;297:6-10.
- Pakpoor J, Seminog OO, Ramagopalan SV, Goldacre MJ. Clinical associations between gout and multiple sclerosis, Parkinson's disease, motor neuron disease: record-linkage studies. *BMC Neurol* 2015;15:16.
- Zhang F, Zhang Q, Ke Y, et al. Serum uric acid levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Sci Rep* 2018;8:1100.
- Erdal A, Genç F. Parkinson Hastalığında Ürik Asit Seviyesinin Cinsiyet Ve Hastalık şiddeti ile İlişkisi. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi* 2018;5:1-3.
- Müller B, Assmus J, Herlofson K, Larsen JP, Tysnes OB. Importance of motor vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:1027-32.
- Zhong LL, Song YQ, Tian XY, Can H, Ju KJ. Level of uric acid and uric acid/creatinine ratios in correlation with stage of Parkinson disease. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e10967.
- Akbayır E, Şen M, Ay U, Şenyer S, Tüzün E, Küçükali Cİ. Parkinson Hastalığının Etiyopatogenezi. *Deneyisel Tıp Dergisi* 2017;7:1-23.
- Tasdemir E. Parkinson Hastalığında Nöroinflamasyonun Rolü. *Med J SDU* 2019;26:348-52.
- Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:6858-62.
- Hink HU, Santanam N, Dikalov S, et al. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1402-8.
- Becker BF, Kastenbauer S, Ködel U, Kiel D, Pfister HW. Urate oxidation in CSF and blood of patients with inflammatory disorders of the nervous system. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2004;23:1201-4.
- Bowman GL, Shannon J, Frei B, Kaye JA, Quinn JF. Uric acid as a CNS antioxidant. *J Alzheimers Dis* 2010;19:1331-6.
- Kim TH, Lee JH. Serum uric acid and nigral iron deposition in Parkinson's disease: a pilot study. *PLoS One* 2014;9:e112512.
- Lee JE, Song SK, Sohn YH, et al. Uric acid as a potential disease modifier in patients with multiple system atrophy. *Mov Disord* 2011;26:1533-6.
- Cipriani S, Desjardins CA, Burdett TC, Xu Y, Xu K, Schwarzschild MA. Urate and its transgenic depletion modulate neuronal vulnerability in a cellular model of Parkinson's disease. *PLoS One* 2012;7:e37331.
- Chen X, Burdett TC, Desjardins CA, et al. Disrupted and transgenic urate oxidase alter urate and dopaminergic neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:300-5.
- Sampat R, Young S, Rosen A, et al. Potential mechanisms for low uric acid in Parkinson disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2016;123:365-70.
- Gao X, O'Reilly EJ, Schwarzschild MA, Ascheriot A. Prospective study of plasma urate and risk of Parkinson disease in men and women. *Neurol* 2016;86:520-6.
- Heinzel S, Berg D, Gasser T, et al. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019;34:1464-70.
- Singh JA, Cleveland JD. Gout and the risk of Parkinson's disease in older adults: a study of U.S. Medicare data. *BMC Neurol* 2019;19:4.
- Mehrpour M, Khuzan M, Najimi N, Motamed MR, Fereshtehnejad SM. Serum uric acid level in acute stroke patients. *Med J Islam Repub Iran* 2012;26:66-72.



Predictive Factors of Thyroid Cancer in Geriatric Patients

Geriatrik Hastalarda Tiroit Kanserinin Prediktif Faktörleri

© Serhat Tokgöz, © Harun Karabacak

University of Health Sciences Turkey, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Clinic of General Surgery, Ankara, Turkey

Abstract

Aim: Although age is not a contraindication for thyroid surgery, decision for surgery should be made carefully in geriatric patients. The aim of this study was to determine the diagnostic value of cytological and ultrasonographic findings in geriatric patients with thyroid pathology.

Methods: Records of patients above 65 years, who underwent thyroid surgery in our clinic between 2014 and 2019, were retrospectively analyzed. Demographic data, biopsy findings according to the Bethesda System, ultrasonography findings (nodule size, echogenicity, margin, micro-calcification, elastography values, peripheral halo and its echogenicity) and pathology results were recorded.

Results: A total of 295 patients (58 males and 237 females) with the mean age of 69.13 years (range; 65-82) were included in the study. When benign and malignant groups were compared, suspicion of malignancy, presence of irregular margins, micro-calcification, elastography score of above 3, hypo-echogenicity and hypo-echoic halo were found to be significant predictive factors for malignancy ($p<0.001$). When ultrasonography parameters were evaluated with regard to the malignancy risk, specificity was found to be 0.92 for micro-calcification, 0.97 for irregular contour and 0.95 for elastography score above 3.

Conclusion: The indication for surgery should be supported by ultrasonography and ultrasound elastography findings in patients with atypia/follicular lesion of unknown significance or whose fine needle aspiration biopsy result is non-diagnostic.

Keywords: Thyroid cancer, geriatric, elastography, irregular margins, microcalcification

Öz

Amaç: Yaş, tiroit cerrahisi için bir kontrendikasyon olmamasına rağmen, geriatrik hastalarda operasyon kararı dikkatli bir şekilde verilmelidir. Bu çalışmanın amacı tiroit patolojisi olan geriatrik hastalarda sitolojik ve ultrasonografik bulguların tiroit kanserindeki tanısal değerini belirlemektir.

Yöntemler: 2014-2019 yılları arasında kliniğimizde tiroit cerrahisi geçiren 65 yaş üstü hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler, Bethesda Sistemi'ne göre biyopsi sonuçları, ultrasonografi bulguları (nodül boyutu, ekojenite, sınır, mikrokalsifikasyon, elastografi değerleri, periferik halo ve ekojenitesi) ve patoloji sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Yaş ortalaması 69,13 (dağılım; 65-82) olan 295 hasta (58 erkek ve 237 kadın) çalışmaya dahil edildi. Benign ve malign gruplar karşılaştırıldığında biyopside malignite şüphesi, görüntülemeye düzensiz sınırların varlığı, mikrokalsifikasyon, için üzerinde elastografi skoru, hipoekojenite ve hipoekoik halo malignite için anlamlı bulundu ($p<0,001$). Ultrasonografi parametreleri malignite riski açısından değerlendirildiğinde, özgüllük mikrokalsifikasyon için 0,92, düzensiz sınır için 0,97 ve için üzerindeki elastografi skoru için 0,95 olarak bulunmuştur.

Sonuç: İnce iğne aspirasyon biyopsisi sonucu tanısal olmayan veya önemi bilinmeyen atipi/foliküler lezyon olan hastalarda operasyon endikasyonu ultrasonografi ve ultrason elastografi bulguları ile desteklenmelidir.

Anahtar Sözcükler: Tiroit kanseri, geriatrik, elastografi, düzensiz sınırlar, mikrokalsifikasyon

Introduction

The prevalence of thyroid nodules increases with age. The rate of nodular thyroid diseases is above 50% in patients over 65 years of age (1,2). While the vast majority

of undifferentiated thyroid cancers are seen in individuals aged 60 years or over, the course of differentiated thyroid cancers is more aggressive in geriatric patients (3).

Life expectancy and quality of life increased with the developments in diagnosis and treatment of chronic

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Serhat Tokgöz, University of Health Sciences Turkey, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Clinic of General Surgery, Ankara, Turkey

Phone: +90 312 596 20 00 E-mail: serhat.tokgoz@yahoo.com ORCID: orcid.org/0000-0003-2716-6222

Received/Geliş Tarihi: 30 March 2020 **Accepted/Kabul Tarihi:** 26 April 2020

©Copyright 2020 by The Medical Bulletin of Istanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayinevi.

©Telif Hakkı 2020 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.

diseases, which are common in the geriatric age group, namely cardiovascular diseases, pulmonary diseases and Diabetes mellitus. Although age is not a contra-indication for thyroid surgery, the decision for operation should be made carefully due to certain morbidities (4).

Indications for thyroidectomy include compressive symptoms such as dysphagia or dyspnea, suspicion of malignancy, substernal goiter, hyperthyroidism resistant to treatment and cosmetic reasons (5). Among these, suspicion of malignancy is the most important and the most challenging indication.

Fine needle aspiration biopsy (FNAB) is the most valuable diagnostic method in decision making for surgery for the treatment of thyroid nodules (6). The Bethesda System for reporting cytopathology is the most commonly used tool for thyroid cytopathology (7). However, this system is not always helpful in decision making for surgery due to the inconsistencies among different centers with regard to the malignancy risk in the categories of nondiagnostic cytology, benign cytology and atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance [atypia of undetermined significance (AUS)/follicular lesion of undetermined significance (FLUS)] (8). Ultrasound findings and clinical features should also be evaluated for surgical decision making in these patients.

The aim of this retrospective study was to determine the diagnostic value of cytological and ultrasonographic findings in patients above 65 years with thyroid pathology.

Methods

Records of patients above 65 years, who underwent thyroid surgery in our clinic between 2014 and 2019, were retrospectively analyzed. Demographic data, biopsy results according to the Bethesda System, ultrasound findings (nodule size, echogenicity, margin, micro-calcification, elastography values, peripheral halo and its echogenicity) and pathology results were recorded. Patients with hyperthyroidism, recurrent thyroid pathology and medullary carcinoma, who had undergone surgery due to definitive regional or distant metastasis and complementary thyroidectomy and thyroidectomy due to parathyroid pathologies, were excluded. A complete physical and laboratory examination was performed pre-operatively in all patients. Vocal cord mobility was evaluated and recorded before surgery. Only patients, who had temporal or permanent vocal cord paralysis, were evaluated with flexible fiberoptic laryngoscopy post-operatively.

In our institution, decision for thyroidectomy is made by a multi-disciplinary endocrinology committee composed of experienced cytopathologists, pathologists, endocrinologists and surgeons. The indications for surgery

include nodular goiter, thyrotoxicosis, suspected or verified malignancy, and large and retro-sternal goiter causing tracheal compression. The length of stay in hospital and intensive care unit and the post-operative complications were evaluated in the post-operative period.

Hypocalcemia (<8 mg/dL) persisting for more than 6 months post-operatively was defined as "persistent hypocalcemia".

All procedures performed in studies involving human subjects were in accordance with the ethical standards of the institutional review board (reference no: 54/09) and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Surgical Technique

The patient was positioned with hyperextension of the neck following general anesthesia induction. Kocher's incision was made in all cases. The strap muscles were not routinely cut. First, the median vein was ligated and cut, so as to mobilize the gland to the medial. After the upper pole vessels had been isolated, the superior thyroid artery and vein were ligated twice in distal of the bifurcation and above the thyroid capsule. The veins of the inferior pole were ligated individually and cut. The recurrent laryngeal nerve was found at the point where it crossed the thyroid artery and preserved through following along its trace. The parathyroid glands seen in normal location or detected on thyroid capsule were preserved during dissection. No additional dissection was made for the parathyroid glands that could not be visualized. A suction drain was installed in all patients.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using the SPSS 22.0 statistical package (SPSS, Chicago, IL, USA). In the descriptive statistics, the data were expressed as mean (standard deviation) for continuous variables, and as frequencies and percentages (%) for nominal variables. Normality was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. The χ^2 test was used to assess the presence of significant differences in risk factors between malignant and benign groups. Multiple logistic regression analysis was performed for significant correlations. Receiver operating characteristic (ROC) curves were formed for analysis of the relationship between the risk factors and malignancy. Areas under the curve (AUC), sensitivity and specificity values, Youden index, diagnostic odds ratio (DOR), and positive and the negative likelihood ratio (LR) were determined for each risk factor. Higher AUC, positive LR, and DOR indicated a stronger relationship between the risk factor and malignancy (Figure 1). A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 295 patients (58 males and 237 females) with the mean age of 69.13 years (range; 65-82) were included in the study. The patients were divided into two groups as benign and malignant according to the final pathology results. There was no significant difference in mean age between the benign and malignant groups. Of the patients, 285 had pre-operative biopsy results including non-diagnostic (n=32), benign (n=124), AUS (n=72), suspicious for follicular neoplasm (n=22), suspicious for malignancy (n=27) and malignant (n=8). All patients were evaluated with ultrasonography pre-operatively. The mean nodule size was 2.9 cm, microcalcification was found in 100 patients, solid nodule in 23, hypoechogenicity in 48 and hypoechoic nodule in 59 patients. The elastography score was found to be 3 and above in 69 out of 136 patients in whom elastography was performed (Table 1).

When benign and malignant groups were compared, suspicion of malignancy, presence of irregular margins, microcalcification, an elastography score of above 3, hypoechogenicity and hypoechoic halo were found to

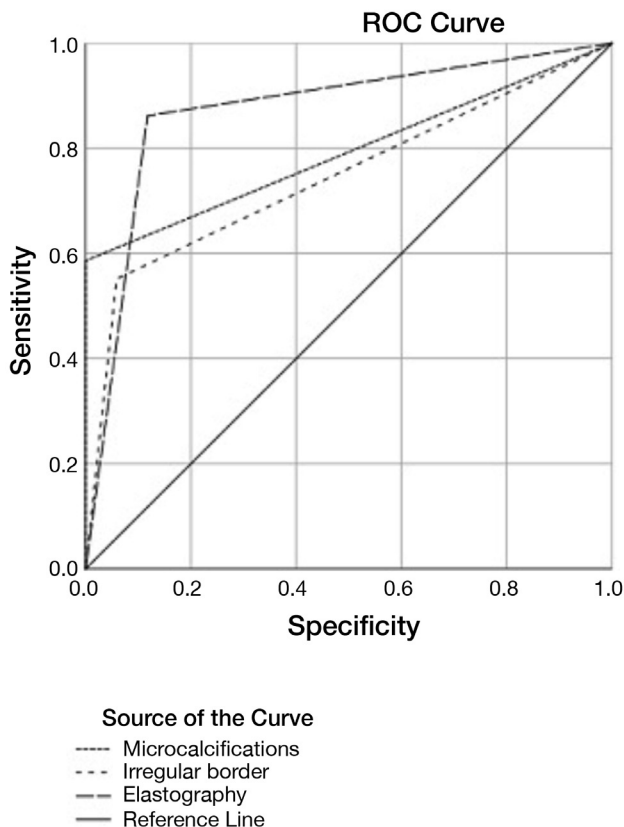


Figure 1. Higher AUC, positive LR, DOR was indicate a stronger relationship between malignancy risk and evaluation method

AUC: Area under the curve, LR: Likelihood ratio, DOR: Diagnostic odds ratio, ROC: Receiver operating characteristic

be significant predictive factors for malignancy ($p < 0.001$) (Table 2).

When ultrasonography parameters were evaluated with regard to the malignancy risk, specificity was found to be 0.92 for microcalcification, 0.97 for irregular contour and 0.95 for elastography score above 3 (Table 3).

Total thyroidectomy was performed in all patients. The pathology results were reported as benign in 167 patients,

Table 1. US findings and biopsy characteristics of patients

| Variables | Total, [n=295 (100%)] |
|----------------------------|-----------------------|
| Age, mean | 69.13 |
| FNA cytology | |
| Absent | 10 |
| Non diagnostic | 32 |
| Benign | 124 |
| AUS | 72 |
| sFN | 22 |
| sM | 27 |
| Malign | 8 |
| Microcalcification | |
| Present | 100 |
| Absent | 195 |
| Irregular margins | |
| Present | 63 |
| Absent | 232 |
| Solitary nodule | |
| Present | 23 |
| Absent | 272 |
| Elastography scores | |
| ≥3 | 69 |
| <3 | 67 |
| Not evaluated | 159 |
| Echogenicity | |
| Hypoechoic | 48 |
| Isoechoic | 64 |
| Mix | 171 |
| Hiper | 12 |
| Gender | |
| Male | 58 |
| Female | 237 |
| Nodule size | |
| ≥2 cm | 201 |
| <2 cm | 94 |
| Hypoechoic halo | |
| Present | 59 |
| Absent | 236 |

FNA: Fine needle aspiration, AUS: Atypia of undetermined significance, sFN: Suspicious for follicular neoplasm, sM: Suspicious for malignancy, US: Ultrasonography, n: Number

| Variables | Total, [n=295 (100%)] | Benign group, [n=167 (56.6%)] | Malignant group, [n=128 (43.4%)] | p value |
|--|-----------------------|-------------------------------|----------------------------------|------------------|
| Age, mean | 69.13 | 69.08 | 69.20 | 0.731 |
| FNA cytology | | | | |
| Absent | 10 | 4 | 6 | 0.282 |
| Non diagnostic | 32 | 22 | 10 | 0.143 |
| Benign | 124 | 99 | 25 | 0.001 |
| AUS | 72 | 33 | 39 | 0.034 |
| sFN | 22 | 7 | 15 | 0.015 |
| sM | 27 | 2 | 25 | <0.001 |
| Malign | 8 | 0 | 8 | 0.001 |
| Microcalcification | | | | |
| Present | 100 | 12 | 88 | <0.001 |
| Absent | 195 | 155 | 40 | |
| Irregular margins | | | | |
| Present | 63 | 4 | 59 | <0.001 |
| Absent | 232 | 163 | 69 | |
| Solitary nodule | | | | |
| Present | 23 | 10 | 13 | 0.121 |
| Absent | 272 | 157 | 115 | |
| Elastography scores | | | | |
| ≥3 | 69 | 3 | 66 | <0.001 |
| <3 | 67 | 57 | 10 | |
| Echogenicity | | | | |
| Hypoechoic | 48 | 7 | 41 | <0.001 |
| Isoechoic | 64 | 43 | 21 | |
| Mix | 171 | 108 | 63 | |
| Hiper | 12 | 9 | 3 | |
| Gender | | | | |
| Male | 58 | 34 | 24 | 0.731 |
| Female | 237 | 133 | 104 | |
| Nodule size | | | | |
| ≥2 cm | 201 | 118 | 83 | 0.343 |
| <2 cm | 94 | 49 | 45 | |
| Hypoechoic halo | | | | |
| Present | 59 | 14 | 45 | <0.001 |
| Absent | 236 | 153 | 83 | |
| FNA: Fine needle aspiration, AUS: Atypia of undetermined significance, sFN: Suspicious for follicular neoplasm, sM: Suspicious for malignancy, n: Number | | | | |
| Significant p values are shown in bold | | | | |

| | AUC | Sen. | Spc. | LR+ | LR- | DOR | YI |
|---|-------|------|-------------|------|------|--------|------|
| Presence of microcalcification | 0.793 | 0.68 | 0.92 | 9.57 | 0.34 | 9.23 | 0.60 |
| Presence of irregularity | 0.746 | 0.45 | 0.97 | 19 | 0.56 | 33.92 | 0.42 |
| Elastography scores ≥3 | 0.872 | 0.86 | 0.95 | 17 | 0.14 | 121.42 | 0.81 |
| AUC: Area under curve, Sen: Sensitivity, Spc: Specificity, LR: Likelihood ratio, DOR: Diagnostic Odds ratio, YI: Youden index | | | | | | | |

papillary micro-carcinoma in 62, papillary carcinoma in 55 and follicular carcinoma in 11 patients.

The post-operative complications included temporally dysphonia (1-2%), permanent hypocalcemia (1-2%) and transient hypocalcemia (30%). While re-exploration was necessary in two patients due to post-operative hemorrhage, the rate of wound site infection was 1.5%. No permanent dysphonia and death occurred.

While the mean length of hospital stay was found to be 3.1 days (range; 2-7), the mean intensive care unit length of stay was 1.4 days (range; 1-3) in 18 patients who required intensive care.

Discussion

Recent studies have indicated that thyroid surgery could be performed with low mortality and morbidity rates even in the elderly (9,10). However, it is essential to make an individual risk and benefit analysis in elective thyroid surgery, particularly in geriatric patients (10,11). The vast majority of thyroidectomy indications are composed of high suspicion of malignancy, resistant thyrotoxicosis and large thyroid leading to compression symptoms in geriatric patients. While it is easy to make a diagnosis of thyrotoxicosis and compression symptoms, it is necessary to use clinical, cytological and ultrasonographic properties in cases suspicious for malignancy and their predictive values should be great.

FNAB is accepted as the most reliable diagnostic tool for discrimination of benign and malignant thyroid nodules. It has a high specificity (72-100%) and sensitivity (65-98%). While the false positive rate of this method is 0-7% for detection of malignant tumors, the false negative rate is 1-11%. The diagnostic value of the method increases when performed under ultrasound guidance. FNAB is the first choice in the diagnosis of thyroid nodules due to having low complication rates, being well tolerated by the patients and cost-effective, not requiring hospitalization and yielding accurate results (6,12).

The Bethesda System is a reporting system created for cytopathology reports of fine needle aspiration biopsies of the thyroid gland. The system aims at standardizing the diagnoses by making a categorization and improving communication between pathologists and clinicians. This reporting system was first introduced in 2009 and revised in 2017. The diagnosis groups, which are still being used, were preserved after the revision. While the malignancy risk of AUS was 5-15% according to the Bethesda System, the rate of malignancy was found to be 54.1% in our study. While the malignancy risk is 15-30 in patients undergoing surgery due to the diagnosis of follicular lesion, this rate was 68.1% in our study. In a meta-analysis of eight studies performed by Bongiovanni in 2012, the

rate of malignancy was reported to be 15.9% and 26.1% for AUS and FLUS, respectively (13-15). However, there are also studies reporting opposite results. In their study analyzing the results of 3207 FNABs, Theoharis et al. (16) reported that the risk of malignancy was 48% and 34% for AUS and FLUS, respectively. The striking high rates of AUS and FLUS were associated with the fact that only some part (30%) of these patients had undergone surgery. The malignancy rates were reported as 18.9% and 45.7%, respectively, in a study by Onder et al. (17), which investigated the effectiveness of the Bethesda System for detecting malignancy risk in undetermined cases. The high rates in our study could be associated with the fact that we considered ultrasonography findings and elastography findings besides the diagnosis of AUS when deciding the indications for operation.

In the literature, benign thyroid nodules have been reported to be sharp and well demarcated, and malignant nodules have been reported to be irregular and poorly demarcated. Although the histological characteristics consistent with the contour structure of the nodule could not be clearly explained, irregular and speculated contour structure has been reported to be specific for malignant nodules (18). In our study, while the absence of an irregular margin was significant in benign nodules, it was not found to be statistically significant in malignant nodules.

It has been reported that calcification could be detected in 10-15% of all thyroid nodules; however, the pattern and the location of the calcification rather than its presence was important for discrimination of malignancy. Intrinsic microcalcifications have been reported to increase the suspicion of malignancy in thyroid nodules (19). In our study, while the rate of malignancy was 88% in the presence of microcalcification on ultrasonography, this rate was 20.5% in the absence of microcalcification. Ultrasound elastography is an imaging method developed for noninvasively assessing the tissue firmness. The method evaluates the distortion developing with an external compression (20). Elastography is an imaging method used for evaluating the mechanic and elastic properties of soft tissue and is mainly based on the structural organization and composition of macromolecules. Pathological processes change the tissue structure and consequently its elastic properties. Malignant thyroid nodules are usually firmer than benign nodules. This characteristic is more evident in papillary carcinoma. In our study, while the elastography score was >3 in 69 patients, the rate of malignancy was 95% and the rate of benign nodules was 85% in those with an elastography score of <3 . Although the rates found in our study were consistent with the literature, the mean values vary between 45% and 89% in the literature (21-23).

In the literature, ultrasound and cytopathological features of malignant nodules in geriatric patients mostly seem the same as in young patients (24). In our study, the rate of malignancy was higher in the postoperative pathology, since ultrasound elastography was used and the operation decision was made more selectively.

The results of the study helped us make a diagnosis for operation strongly in patients whose FNAB result was non-diagnostic or AUS.

In studies evaluating complications, no significant difference could be found between young and elderly patients who had undergone a thyroid surgery. Passler et al. (9) compared the results of 55 patients aged 75 years and over (mean; 80) with 683 younger ones and found that the rate of early complications in patients older and younger than 75 years was 25.5% and 21.8, respectively. While the rates of hematoma, seroma, transient or permanent recurrent nerve palsy, transient and permanent hypocalcemia were found to be similar between young and elderly patients in the literature, the incidence of temporal dysphonia, permanent dysphonia, transient hypocalcemia and permanent hypocalcemia was found to be 1-2%, 0%, 30% and 1-2%, respectively, in our study. While 2 patients were re-explored due to post-operative hemorrhage, the rate of wound site infection was 1.5%. Despite the risk of morbidity is high in the elderly, the rate in our study is consistent with the literature (9). There was no mortality in our study and this was consistent with the literature (25).

Study Limitations

Our study has several limitations. The study was retrospective, small sample size of patients and lack of data from the young group, and also in our study, making the operation decision more clearly in the geriatric group had a positive effect on our study.

Conclusion

Thyroidectomy has better morbidity and mortality rates compared to other elective operative procedures in the elderly due to being quite a safe surgical procedure. Age is not a contra-indication alone for surgeons experienced in thyroid surgery and it should be evaluated together with comorbid diseases. The indication for surgery should be supported by ultrasonography and ultrasound elastography findings in patients whose FNAB result is AUS. A well preoperative preparation would decrease the risk of complications and mortality. Further studies evaluating the influence of age on complications in elderly patients are needed.

Authorship Contributions

Concept: S.T. Design: S.T. Data Collection or Processing: S.T., H.K. Analysis or Interpretation: S.T. Literature Search: S.T., H.K. Writing: S.T., H.K.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

References

1. Mekel M, Stephen AE, Gaz RD, Perry ZH, Hodin RA, Parangi S. Thyroid surgery in octogenarians is associated with higher complication rates. *Surgery* 2009;146:913-21.
2. Seybt MW, Khichi S, Terris DJ. Geriatric thyroidectomy safety of thyroid surgery in an aging population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:1041-4.
3. Kauffmann RM, Hamner JB, Ituarte PHG, Yim JH. Age greater than 60 years portends a worse prognosis in patients with papillary thyroid cancer: should there be three age categories for staging? *BMC Cancer* 2018;18:316.
4. Ríos A, Rodríguez JM, Galindo PJ, Canteras M, Parrilla P. Surgical treatment for multinodular goitres in geriatric patients *Langenbecks Arch Surg* 2005;390:236-42.
5. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
6. Hong MJ, Na DG, Lee H. Diagnostic efficacy and safety of core needle biopsy as a first-line diagnostic method for thyroid nodules: a prospective cohort study. *Thyroid* 2019;30:1141-9.
7. Theoharis CGA, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chheng DC. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid* 2009;19:1215-23.
8. Yoon JH, Kwon HJ, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY. Subcategorization of atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS): a study applying Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;85:275-82.
9. Passler C, Avanesian R, Kaczirek K, Prager G, Scheuba C, Niederle B. Thyroid surgery in the geriatric patient. *Arch Surg* 2002;137:1243-8.
10. Raffaelli M, Bellantone R, Princi P, et al. Surgical treatment of thyroid diseases in elderly patients. *Am J Surg* 2010;200:467-72.
11. Yu L, Hong H, Han J, Leng SX, Zhang H, Yan X. Comparison of Survival and Risk Factors of Differentiated Thyroid Cancer in the Geriatric Population. *Front Oncol* 2020;10:42.
12. Tamhane S, Gharib H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. *Clin Diabetes Endocrinol* 2016;2:17.

13. Kaliszewski K, Diakowska D, Wojtczak B, et al. Fine-Needle Aspiration Biopsy as a Preoperative Procedure in Patients with Malignancy in Solitary and Multiple Thyroid Nodules. *PLoS One* 2016;11:e0146883.
14. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3390-7.
15. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol* 2012;56:333-9.
16. Theoharis CGA, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid* 2009;19:1215-23.
17. Onder S, Firat P, Ates D. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: an institutional experience of the outcome of indeterminate categories. *Cytopathology* 2014;25:177-84.
18. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation-multicenter retrospective study. *Radiology* 2008;247:762-70.
19. Melany M, Chen S. Thyroid Cancer Ultrasound Imaging and Fine-Needle Aspiration Biopsy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46:691-711.
20. Monpeyssen H, Tramalloni J, Poirée S, Hélénon O, Correas JM. Elastography of the thyroid. *Diagn Interv Imaging* 2013;94:535-44.
21. Wang Y, Dan HJ, Dan HY, Li T, Hu B. Differential diagnosis of small single solid thyroid nodules using real-time ultrasound elastography. *J Int Med Res* 2010;38:466-72.
22. Xing P, Wu L, Zhang C, Li S, Liu C, Wu C. Differentiation of benign from malignant thyroid lesions: calculation of the strain ratio on thyroid sonoelastography. *J Ultrasound Med* 2011;30:663-9.
23. Ning CP, Jiang SQ, Zhang T, Sun LT, Liu YJ, Tian JW. The value of strain ratio in differential diagnosis of thyroid solid nodules. *Eur J Radiol* 2012;81:286-91.
24. Dellal FD, Özdemir D, Tam AA, et al. Clinicopathological features of thyroid cancer in the elderly compared to younger counterparts: single-center experience. *J Endocrinol Invest* 2017;40:471-9.
25. Serkan T, Akif Enes A, Şafak Emre E, et al. Effect of total thyroidectomy on mortality and morbidity in geriatric patients: Cerrahpasa experience. *Turkish Journal of Geriatrics* 2013;16:365-71.



Mide Gastrointestinal Stromal Tümörlerde Hastaliksız Sağkalımı Etkileyen Faktörler: Tek Merkez Deneyimi

Factors Affecting Recurrence-free Survival in Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors: A Single Center Experience

© Ayşegül Sakin, © Mehmet Naci Aldemir*

Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Van, Türkiye

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Van, Türkiye

Öz

Amaç: Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), son derece nadir görülmektedir. Çalışmamızda mide GİST (mGİST) nedeni ile opere olmuş metastatik olmayan hastalarda hastaliksız sağkalımı (HSK) etkileyen faktörleri retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışmaya 2008-2019 yılları arasında onkoloji kliniğinde mGİST tanısı ile takip ve tedavisi yapılan hastalar alındı. Çalışmaya metastatik evrede olan, 18 yaş ve altı ve mide dışı lokalizasyondaki hastalar alınmadı.

Bulgular: Çalışmaya 17 (%50) erkek ve 17 (%50) kadın hasta olmak üzere 34 hasta alındı. Hastaların ortanca yaşı 64 (22-89) yıldır. Miettinen Risk Skoruna göre çok düşük, düşük, orta ve yüksek riskli hasta sayıları sırasıyla yedi (%20,6), beş (%14,7), 17 (%50) ve beş (%14,7) idi. On bir (%32,5) hastaya adjuvan imatinib tedavisi başlanmıştı. Beş ve 10 yıllık HSK oranları aynı olup %79,2 idi. Beş ve 10 yıllık genel sağkalım oranları ise sırasıyla %90,9 ve %85,6 idi. Çok değişkenli analizde; nekroz varlığı [Tehlike oranı (TO)=9,5], yüksek risk grubu (TO=27,2), Ki-67 yüksekliği (TO=1,03) ve adjuvan tedavi verilmesi (TO=0,51) HSK'yi etkileyen faktörler olarak saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda opere mGİST hastalarında nekroz varlığı, yüksek Miettinen risk grubu ve yüksek Ki-67 varlığında mutlaka adjuvan imatinib tedavisi verilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Sözcükler: Gastrointestinal stromal tümör, mide, adjuvan tedavisi, sağkalım

Abstract

Aim: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are extremely rare. In this study, we aimed to analyze the factors affecting disease-free survival (DFS) in patients operated for non-metastatic gastric GIST (gGIST).

Methods: This was a retrospective analysis of 34 patients with resectable gGIST who were followed up and treated at the oncology clinic between 2008 and 2019. Patients with metastatic disease and non-gastric disease and those aged <18 years were excluded.

Results: Seventeen (50%) patients were male. The median age was 64 years. According to Miettinen Risk Scores, seven patients were (20.6%) in very low-risk group, five (14.7%) in low-risk group, 17 (50%) in moderate-risk group, and five (14.7%) patients were in high-risk group. Adjuvant therapy was given in 11 (32.4%) patients. The 5- and 10-year DFS rates were same as 79.2%. The 5- and 10-year overall survival rates were 90.9% and 85.6%, respectively. In multivariate analysis, presence of necrosis [Hazard rate (HR)=9.5], being in high-risk group (HR=27.2), Ki-67 (HR=1.03), and receiving adjuvant therapy (HR=0.51) were factors affecting DFS.

Conclusion: We assume that adjuvant therapy should be given in high-risk patients operated for gGIST in the presence of necrosis and high Ki-67.

Keywords: Gastrointestinal stromal tumor, gastric, adjuvant therapy, survival

Giriş

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), barsak duvarındaki CD34-pozitif interstisyel Cajal hücrelerinden geliştiği düşünülmektedir. Çoğunlukla mide ve proksimal

ince barsak bulunmakla birlikte sindirim sisteminin herhangi bir bölümünde, periton, omentum ve mezenterde meydana gelebilir. Sindirim sisteminin tüm malignitelerinin %1-2'sini oluşturur. GİST'lerin insidansı

0,68/100.000'dir. Erkek ve kadınlarda eşit dağılım göstermekte olup genellikle 60 yaş civarında tanı alır. GİST'ler esas olarak c-kit (CD117) veya trombosit kökenli büyüme faktörü *reseptör alfa (PDGFRA)* genlerinde sıklıkla aktive edici mutasyonlar barındırırlar (1-4).

Mide GİST'leri (mGİST) genellikle farklı endikasyonlar ile yapılan endoskopide tesadüfen saptanır. mGİST'lerde dış yüzey ülseri varlığında akut veya kronik kanama ile semptomatik olarak ortaya çıkabilirler (4).

Operabl mGİST için tercih edilen tedavi yöntemi cerrahidir. Lokal ileri inoperabl hastalara ise imatinib ile neoadjuvan tedavi tercih edilir. GİST kanser hücrelerinin büyümesini KIT veya PDGFRA'nın mutasyonel aktivasyonunun uyardığının anlaşılması GİST'lerin tedavisinde devrim yaratmıştır. İmatinib ile moleküler hedefli tedavinin, GİST'lerin tedavisinde hızlı ve sürekli klinik yarar sağladığı ortaya çıkmıştır (5).

GİST'lerde, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, mitotik indeks, tümör rüptürü gibi çeşitli faktörler cerrahi sonrası rekürrens için risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir (6,7). Bu çalışmada hastanemizde takip ve tedavisini yaptığımız opere olmuş mGİST hastalarında hastaliksız sağkalımı (HSK) etkileyen faktörleri retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

Yöntemler

Veriler: Çalışmaya 2008-2019 yılları arasında onkoloji kliniğinde opere mGİST tanısı ile takip ve tedavisi yapılan hastalar alındı. Çalışmaya tanı anında metastatik evrede olan, tanı anında inoperabl olan, mide dışı yerleşimli olan, verilerine ulaşılamayan, GİST dışında malignitesi olan ve 18 yaşın altındaki hastalar alınmadı. Hastaların cinsiyet, yaş, c-kit ve CD34 durumu, histolojik alt tip, tümör boyutu, mitoz oranı, hücresellik, nekroz durumu, perforasyon durumu, Miettinen risk grubu, grad, Ki-67, adjuvan tedavi durumu, rekürrens durumu ve son durum verileri dosyalarından elde edildi. Hastalara tümör çapına göre, 10 cm ≤ ve >10 cm olarak gruplandırıldı. Mitotik oranı [50/büyük büyütme alanı (BBA)] 10/50≤ ve >10/50 olarak gruplandırıldı. Hastalar Miettinen risk grubuna göre yüksek ve diğer (çok düşük, düşük, orta) olarak gruplandırıldı. HSK için tanı tarihinden rekürrens gelişene kadar geçen süre olarak hesaplandı. Genel sağkalım (GSK) için tanı tarihinden ölüm tarihi veya son görülme tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı.

Etik kurul onayı: Bu çalışma ve ilgili tüm prosedürler Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındıktan sonra Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir (karar no: 2020/03-53, tarih: 22/05/2020).

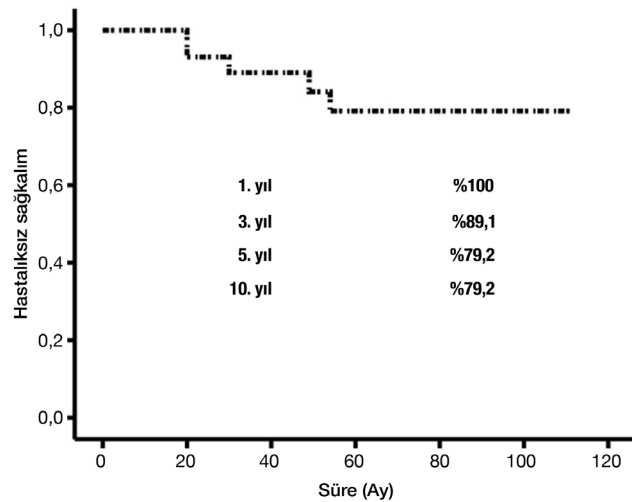
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Statistical package for social sciences (SPSS) Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama ve ortanca, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişken normal dağılım koşulunu sağladığında Student t-testi, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Gruplarda oranların karşılaştırılması ki-kare analizi ile yapıldı. Sağlıkım analizleri Kaplan-Meier Analizi ile yapıldı. Belirleyici faktörler Cox regresyon analizi ile incelendi. Univariate analizde p<0,150 olan değerler ile Forward Stepwise Modeli kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya 17 (%50) erkek ve 17 (%50) kadın hasta olmak üzere 34 hasta alındı. Hastaların ortanca yaşı 64 (22-89) yıldır. Bir (%2,9) hastada c-kit negatif saptanmıştı. En sık görülen alt tip iğsi hücreli tip olup 21 (%61,8) hastada gözlenmişti. Sekiz (%23,5) hastanın tümör boyutu ≥10 cm idi. Yirmi dokuz (%85,3) hastanın mitoz oranı >10/50 BBA idi. Hiçbir hastada perforasyon gözlenmemişti. Miettinen Risk skoruna göre çok düşük, düşük, orta ve yüksek riskli hasta sayıları sırasıyla yedi (%20,6), beş (%14,7), 17 (%50) ve beş (%14,7) idi. On bir (%32,5) hastaya adjuvan imatinib tedavisi başlanmıştı. Takip boyunca beş (%14,7) hastada rekürrens, üç (%8,8) hastada ölüm gelişmişti (Tablo 1).

Sağkalım oranlarına bakıldığında; 5 ve 10 yıllık HSK oranları aynı olup %79,2 idi (Şekil 1). Beş ve 10 yıllık GSK oranları ise sırasıyla %90,9 ve %85,6 idi (Şekil 2). 1-3-5 ve 10 yıllık sağkalım oranları Şekil 1 ve 2'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Tüm hastalarda 1-3-5 ve 10 yıllık hastaliksız sağkalım oranları

Tek değişkenli analizde, nekroz varlığı [tehlike oranı (TO)=7,235, %95 güven aralığı (GA)=1,732-13,395], yüksek risk grubu (TO=21,048, %95 GA=4,740-35,344), Ki-67 yüksekliği (TO=1,039, %95 GA=1,012-1,067) ve grad-3 (TO=6,071, %95 GA=1,219-30,216) HSK'yi olumsuz ettiler iken adjuvan tedavi verilmesi (TO=0,313 %95 GA=0,139-0,700) ise HSK'yi olumlu etkiliyordu (Tablo 2).

Çok değişkenli analizde nekroz varlığı (TO=9,595, %95 GA=1,774-17,700), yüksek risk grubu (TO=27,220, %95 GA=4,753-67,461) ve Ki-67 yükselmesi (TO=1,039,

%95 GA=1,012-1,607) HSK'yi olumsuz etkilerken adjuvan tedavi verilmesi (TO=0,513, %95 GA=0,339-0,891) ise HSK'yi olumlu yönde etkiliyordu (Tablo 3).

Tartışma

Bu çalışmada opere mGİST tanısı ile takip ve tedavisi yapılan hastalarda sağkalımı etkileyen faktörleri inceledik. Çalışmamızda patoloji preperatında nekroz varlığı, yüksek Miittinen risk grubu olması ve Ki-67'nin yüksek olması HSK'yi azaltırken, adjuvan tedavi verilmesi HSK'yi anlamlı olarak uzatıyordu. Özellikle yüksek Miittinen risk grubu olması rekürrens riskini 27 kat artırıyordu.

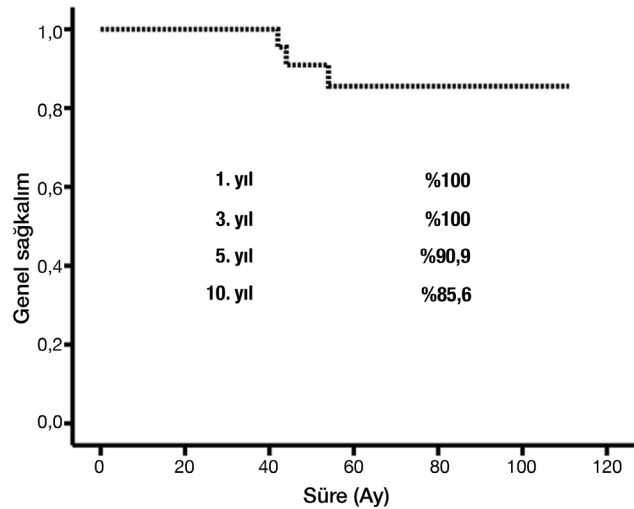
GİST'ler genellikle orta yaş ve yaşlı bireylerde görülür. Kırk yaş altında çok nadirdir. Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçları programı (SEER) verilerinin analizinde, tanıdaki ortalama yaş 64 tür (3). Benzer şekilde yapılan çalışmalarda yaş dağılımı 64-69 arasındadır (3,8,9). Bizim çalışmamızda ise ortalama yaş 64'tü. Çalışmamızda kadın erkek oranı eşitti.

Yapılan çalışmalarda CD34, GİST'lerin üçte ikisinden fazlasında pozitif bulunmuş, CD117 antijeni ise %80'inden fazlasında pozitif saptanmıştır (10-12). Bizim çalışmamızda ise bir hastada c-kit negatif ve diğer bir hastada CD34 negatif saptanmıştır.

Yapılan çalışmaların çoğunda GİST'lerde cinsiyetin sağkalımı etkilemediği saptanmıştır (7,13). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da cinsiyetin sağkalıma etkisi yoktu. GİST hastaları ile yapılan çalışmalarda rezeksiyon sonrası en sık rekürrens periton ve karaciğerde geliştiği gözlenmiştir (7,14,15). Bir çalışmada en sık rekürrens karaciğer (%56) ve periton (%33,8) olarak tespit edilmiş (14). Bizim çalışmamızda ise beş hastada rekürrens gelişmiş olup üç hastada karaciğer metastazı, iki hastada periton metastazı gelişmişti.

| Tablo 1. Hastaların verileri | | | |
|------------------------------|--------------------|------------|-------|
| | | n | % |
| Cinsiyet | Kadın | 17 | 50,0 |
| | Erkek | 17 | 50,0 |
| Yaş (yıl) | Ortanca (min-maks) | 64 (22-89) | |
| c-kit | Negatif | 1 | 2,9 |
| | Pozitif | 33 | 97,1 |
| CD34 | Negatif | 1 | 2,9 |
| | Pozitif | 33 | 97,1 |
| Histolojik tip | İğsi hücreli tip | 21 | 61,8 |
| | Epiteloid tip | 5 | 14,7 |
| | Miks tip | 8 | 23,5 |
| Tümör boyutu (cm) | <10 cm | 26 | 76,5 |
| | ≥10cm | 8 | 23,5 |
| Mitoz (50 BBA) | <10/50 BBA | 5 | 14,7 |
| | ≥10/50 BBA | 29 | 85,3 |
| Hüresellik | Düşük | 12 | 35,3 |
| | Yüksek | 22 | 64,7 |
| Nekroz | Yok | 22 | 64,7 |
| | Var | 12 | 35,3 |
| Perforasyon | Yok | 34 | 100,0 |
| Miittinen risk grubu | Çok düşük | 7 | 20,6 |
| | Düşük | 5 | 14,7 |
| | Orta | 17 | 50,0 |
| | Yüksek | 5 | 14,7 |
| Ki-67 | % | 11,5+17,2 | |
| Grad | 1+2 | 29 | 85,3 |
| | 3 | 5 | 14,7 |
| Adjuvan İmatinib | Yok | 23 | 67,6 |
| | Var | 11 | 32,4 |
| Rekürrens durumu ve yeri | Var | 5 | 14,7 |
| | Karaciğer | 3 | 60,0 |
| | Periton | 2 | 40,0 |
| Son durum | Hayatta | 31 | 91,2 |
| | Eksitus | 3 | 8,8 |

BBA: Büyük büyüme alanı, n: Olgu sayısı, min: Minimum, maks: Maksimum



Şekil 2. Tüm hastalarda 1-3-5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranları

Tablo 2. Tek değişkenli analizde hastalısız sağkalımı etkileyen faktörler

| | | TO | TO için %95 GA | p |
|-----------------------------|-------------------------|--------|----------------|--------------|
| Tanı yaşı | Yıl | 1,020 | 0,955-1,090 | 0,547 |
| Cinsiyet | Erkek vs kadın | 1,392 | 0,251-7,695 | 0,704 |
| Histolojik tip | İğsi hücreli tip (ref.) | 1 | | 0,501 |
| | Epiteloid tip | 2,938 | 0,486-17,731 | 0,240 |
| | Miks tip | 1,517 | 0,149-15,403 | 0,725 |
| Boyut (cm) | ≥10 vs <10 | 5,730 | 0,952-34,406 | 0,057 |
| Mitoz (BBA) | ≥10 vs <10 | 3,505 | 0683-17,980 | 0,133 |
| Hüresellik | Yüksek vs düşük | 1,371 | 0,246-7,622 | 0,718 |
| Nekroz | Var vs yok | 7,235 | 1,732-13,395 | 0,014 |
| Miettinen risk grubu | Yüksek vs diğer | 21,048 | 4,740-35,344 | 0,001 |
| Ki-67 | % | 1,039 | 1,012-1,067 | 0,004 |
| Grad | 3 vs 1+2 | 6,071 | 1,219-30,216 | 0,028 |
| Adjuvan tedavi | Var vs yok | 0,313 | 0,139-0,700 | 0,005 |

BBA: Büyük büyütme alanı, TO: Tehlike oranı, GA: Güven aralığı, Ref: Referans
Önemli p değerleri kalın olarak gösterilmiştir

Tablo 3. Çok değişkenli analizde hastalısız sağkalımı etkileyen faktörler

| | | TO | TO için %95 GA | p |
|-----------------------------|-----------------|--------|----------------|--------------|
| Nekroz | Var vs yok | 9,595 | 1,774-17,700 | 0,013 |
| Miettinen risk grubu | Yüksek vs diğer | 27,220 | 4,853-67,461 | 0,001 |
| Ki-67 | % | 1,039 | 1,012-1,607 | 0,004 |
| Adjuvan tedavi | Var vs yok | 0,513 | 0,339-0,891 | 0,018 |

TO: Tehlike oranı, GA: Güven aralığı
Önemli p değerleri kalın olarak gösterilmiştir

GİST'ler iğsi hücreli, epiteloid hücreli ve mikst olmak üzere üç histolojik hücre tipine ayrılmaktadır. En sık iğsi hücreli alt tip görülmektedir (7,14,16). Stanek ve ark. (17) mGİST olguları ile yaptıkları çalışmada olguların %67,6'sı iğsi hücreli olarak saptanmıştır. Wang ve ark. (18) mGİST olguları ile yaptıkları çalışmada ise olguların %97,1'i iğsi hücreli olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise olguların %61,8'i iğsi hücreli idi. Yapılan çalışmalarda histolojik alt tipin sağkalım ile ilişkisi saptanmamıştır (7,19). Aynı şekilde bizim çalışmamızda da histolojik alt tipin sağkalımı etkilemediği gözlemlendi.

Yapılan bazı çalışmalarda, tümör boyutunun büyük olması kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmiştir (18,20). Ancak Hatipoglu ve ark. (21) GİST olguları ile yaptıkları çalışmada tümör boyutu ile prognoz arasında ilişki bulunamamıştır (13,21). Bizim çalışmamızda da tümör boyutu ile sağkalım arasında ilişki saptanmadı. Daha önce yapılan çalışmalarda mitoz indeksinin sağkalıma etkisi ile ilişkili çelişkili sonuçlar vardır (7,13,22). Seker ve ark. (13) yaptığı çalışmada mitoz indeksi ile prognoz arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir. Ancak Bertin ve ark yaptığı çalışmada ise mitoz indeksinin yüksek olması daha kısa sağkalım ile ilişkili olarak saptanmıştır (22). Bizim

çalışmamızda ise mitoz indeksi ile sağkalım arasında ilişki saptanmadı.

Schizas ve ark. (23) özefajial GİST hastaları ile yaptıkları çalışmada tümör nekrozunun sağkalımı etkilediği saptanmıştır. Benzer şekilde yakın zamanda yayınlanan 18 çalışmanın meta-analizinde tümör nekroz varlığının sağkalımı etkilediği saptanmıştır (24). Bizim çalışmamızda da çok değişkenli analizde nekroz varlığı sağkalımı etkiliyordu. Tümör nekroz varlığı rekürrensi dokuz kat artırılıyordu.

Daha önce yapılan çoğu çalışmada yüksek riskin sağkalımı azalttığı gösterilmiştir (7,25,26). Bizim çalışmamızda da yüksek riskli hastalarda HSK'nin daha kısa olduğu ve yüksek riskli olgularda yüksek riskli olmayanlara göre 27 kat daha fazla nüksetme riski olduğu gözlemlendi. Segales-Rojas ve ark. (20) GİST olguları ile yaptıkları çalışmada Ki-67 ile sağkalım arasında ilişki saptamamışlardır. Ancak birçok çalışmada ve meta-analizde Ki-67'nin yüksek olması kötü prognoz göstergesi olduğu gösterilmiştir (21,27,28). Bizim çalışmamızda da Ki-67 düzeyi hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizde HSK ile ilişkili saptanmıştır. GİST'lerde adjuvan imatinib tedavisinin sağkalımı artırdığı faz 3 çalışmalarda

gösterilmiştir (29,30). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da adjuvan tedavi verilmesi rekürrens riskini %49 oranında azaltıyordu.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamıza diğer çalışmalardan farklı olarak sadece spesifik bir grup olan opere mGİST hastaları alındı. Ancak çalışmamızın bazı kısıtlımları vardı. Çalışmamızda olgu sayımız nispeten azdı ve çalışmamız retrospektif tasarlanmıştır.

Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamızda opere mGİST hastalarında patoloji preparatında nekroz varlığı, Miettinen risk grubu yüksek olması ve Ki-67'nin yüksek olması HSK'yi azaltırken, adjuvan tedavi verilmesi HSK'yi uzattığı gözlemlendi. Bu bulgular ışığında, opere mGİST hastalarında nekroz varlığı, Miettinen risk grubu yüksek ve yüksek Ki-67 varlığında mutlaka adjuvan tedavi verilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
- Ma GL, Murphy JD, Martinez ME, Sicklick JK. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:298-302.
- Chandrasekhara V, Ginsberg GG. Endoscopic management of gastrointestinal stromal tumors. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:532-9.
- Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CDM. Molecular Insights into the Histogenesis and Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Int J Surg Pathol* 2000;8:5-10.
- Zhong Y, Deng M, Liu B, Chen C, Li M, Xu R. Primary gastrointestinal stromal tumors: Current advances in diagnostic biomarkers, prognostic factors and management of its duodenal location. *Intractable Rare Dis Res* 2013;2:11-7.
- Sakin A, Can O, Arici S, Yasar N, Geredeli C, Demir C, et al. Factors Affecting Disease-Free Survival in Operated Nonmetastatic Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Surg Res* 2019;241:170-7.
- Yang Z, Feng X, Zhang P, et al. Clinicopathological features and prognosis of 276 cases of primary small ($\leq 2\text{ cm}$) gastric gastrointestinal stromal tumors: a multicenter data review. *Surg Endosc* 2019;33:2982-90.
- Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, Jonasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005;117:289-93.
- Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2001;61:8118-21.
- Jin Y, Lu Z, Cao K, et al. The antitumor activity of homoharringtonine against human mast cells harboring the KIT D816V mutation. *Mol Cancer Ther* 2010;9:211-23.
- Hirota S, Nishida T, Isozaki K, et al. Gain-of-function mutation at the extracellular domain of KIT in gastrointestinal stromal tumours. *J Pathol* 2001;193:505-10.
- Seker M, Sevinc A, Yildiz R, et al. Prognostic factors in gastrointestinal stromal tumors: multicenter experience of 333 cases from Turkey. *Hepatogastroenterology* 2013;60:768-75.
- Selcukbiricik F, Yalçın S, Tural D, et al. Gastrointestinal stromal tumors in Turkey: experiences from 3 centers. *Onkologie* 2013;36:18-24.
- Al-Kalaawy M, El-Zohairy MA, Mostafa A, Al-Kalaawy A, El-Sebae H. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs), 10-year experience: patterns of failure and prognostic factors for survival of 127 patients. *J Egypt Natl Canc Inst* 2012;24:31-9.
- Aghdassi A, Christoph A, Dombrowski F, et al. Gastrointestinal Stromal Tumors: Clinical Symptoms, Location, Metastasis Formation, and Associated Malignancies in a Single Center Retrospective Study. *Dig Dis* 2018;36:337-45.
- Stanek M, Pisarska M, Budzyska D, et al. Gastric gastrointestinal stromal tumors: clinical features and short- and long-term outcomes of laparoscopic resection. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2019;14:176-81.
- Wang M, Xue A, Yuan W, et al. Clinicopathological Features and Prognosis of Small Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs). *J Gastrointest Surg* 2019;23:2136-43.
- Li J, Zhang H, Chen Z, Su K. Clinico-pathological characteristics and prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors among a Chinese population. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:15969-76.
- Segales-Rojas P, Lino-Silva LS, Aguilar-Cruz E, Salcedo-Hernandez RA. Association of ki67 Index with Recurrence in Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Gastrointest Cancer* 2018;49:543-7.
- Hatipoglu E, Demiryas S. Gastrointestinal stromal tumors: 16 years' experience within a university hospital. *Rev Esp Enferm Dig* 2018;110:358-64.

22. Bertin M, Angriman I, Scarpa M, et al. Prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Hepatogastroenterology* 2007;54:124-8.
23. Schizas D, Bagias G, Kanavidis P, et al. Prognostic factors affecting mortality in patients with esophageal GISTs. *J BUON* 2020;25:497-507.
24. Yi M, Xia L, Zhou Y, et al. Prognostic value of tumor necrosis in gastrointestinal stromal tumor: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e15338.
25. Huang Y, Zhao R, Cui Y, et al. Effect of Gastrointestinal Bleeding on Gastrointestinal Stromal Tumor Patients: A Retrospective Cohort Study. *Med Sci Monit* 2018;24:363-9.
26. Yang ML, Wang JC, Zou WB, Yao DK. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors in Chinese patients. *Oncol Lett* 2018;16:4905-14.
27. Pyo JS, Kang G, Sohn JH. Ki-67 labeling index can be used as a prognostic marker in gastrointestinal stromal tumor: a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers* 2016;31:204-10.
28. Wang H, Chen P, Liu XX, et al. Prognostic impact of gastrointestinal bleeding and expression of PTEN and Ki-67 on primary gastrointestinal stromal tumors. *World J Surg Oncol* 2014;12:89.
29. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:1097-104.
30. Casali PG, Le Cesne A, Poveda Velasco A, et al. Time to Definitive Failure to the First Tyrosine Kinase Inhibitor in Localized GI Stromal Tumors Treated With Imatinib As an Adjuvant: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Intergroup Randomized Trial in Collaboration With the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, UNICANCER, French Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, and Spanish Group for Research on Sarcomas. *J Clin Oncol* 2015;33:4276-83.



Erken Evre Alt Dudak Skuamöz Hücreli Kanserde Boyun Diseksiyonu: Orta Dönem Tedavi Sonuçları

Neck Dissection in Early-stage Squamous Cell Carcinoma of the Lower Lip: Mid-term Treatment Results

Özlem Bayram, Reşit Murat Açıklalın

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Erken evre alt dudak skuamöz hücreli kanserde (SHK) orta dönem tedavi sonuçlarını değerlendirmek; tümör çap ve derinliğinin boyun metastazına etkisini araştırmak.

Yöntemler: Çalışmaya 2010-2017 yılları arasında erken evre (lenf nodü ya da uzak metastazı olmayan T1 ve T2 hastalar) primer alt dudak SHK nedeni ile opere edilen, dudak komissürünün tutulmadığı ve cerrahi sınırları temiz olan 52 hasta dahil edildi. Eksik verisi olan hastalar ya da tanı anında ek malignite öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı (n=13). Kalan 39 hastanın verileri ileri analiz edildi.

Bulgular: On beş hasta (%38,5) pT1 ve 24 hasta (%61,5) pT2 olarak belirlendi. Ortalama tümör boyutu 16,8 mm ve ortalama invazyon derinliği 6,3 mm idi. Hastaların 22'sine (%56,4) (pT1 hastaların 6/15'ine ve pT2 hastaların 16/24'üne) boyun diseksiyonu yapıldı. Toplam 22 hastanın ikisinde (%9,09) lenf nodu tutulumu rapor edildi. Bu iki hasta da pT2 evre tümöre sahip idi. Bir hastada (pT2 tümöre sahip hasta) nüks görüldü. Beş yıllık sağkalım oranı %82,05 olarak hesaplandı.

Sonuç: Erken evre alt dudak SHK'de tümör boyutunun 21,5 mm'den ve derinliğinin 7 mm'nin büyük olması artmış boyun metastazı ile ilişkilidir. Yüksek risk grubundaki bu hastalara elektif boyun diseksiyonu yapılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Boyun diseksiyonu, dudak tümörleri, karsinom, skuamöz hücre

Abstract

Aim: To evaluate the mid-term treatment results in early-stage squamous cell carcinoma (SCC) of the lower lip and to investigate the effect of tumor depth and size on neck metastasis.

Methods: The study included 52 patients who were operated between 2010 and 2017 for early-stage primary SSC of the lip with negative surgical margins and without oral commissure involvement T1 and T2 without lymph node or distant metastasis. Patients with missing data or patients with a history of additional malignancy at the time of diagnosis were excluded from the study (n=13). The data of the remaining 39 patients were further analyzed.

Results: Fifteen patients (38.5%) were identified as having pT1 and 24 patients (61.5%), pT2. The mean tumor size was 16.8 mm and the mean invasion depth was 6.3 mm. Neck dissection was performed in 22 (56.4%) patients (6/15 pT1 patients and 16/24 pT2 patients). Lymph node involvement was reported in two (9.09%) of 22 patients. Both patients had pT2 stage tumors. Recurrence was observed in one patient (patient with pT2 tumor). The 5-year survival rate was calculated as 82.05%.

Conclusion: In early-stage SCC of the lower lip, a tumor size greater than 21.5 mm and depth of tumor invasion greater than 7 mm are associated with increased neck metastasis. Elective neck dissection should be performed in these high-risk patients.

Keywords: Neck dissection, lip neoplasms, carcinoma, squamous cell

Giriş

Dudak kanserleri, gırtlak kanserlerinden sonra baş boyun bölgesinin ikinci en sık görülen kanserleridir. Ağız içi kanserlerinin %25-30'unu ve tüm baş boyun kanserlerinin

%2,06'sını oluştururlar (1). En sık gözlenen histopatolojik tip skuamöz hücreli karsinomdur (SHK) ve %80 oranında alt dudakta yerleşir. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık gözlenir (Erkek/Kadın: 6-10/1) (2). Yaşla birlikte görülme sıklığı artar ve 6-7. dekatta pik yapar (3). Ultraviyole

radasyon, sigara ve alkol kullanımı, viral enfeksiyon, ağız hijyen bozukluğu, başışıklık yetmezliği bilinen risk faktörleridir (2,4). En sık başvuru nedeni dudak üzerinde iyileşmeyen kanamalı yaradır ve kesin tanı histopatolojik inceleme ile konulur (5). Dudak kanserlerinde temel tedavi seçeneği cerrahidir. Cerrahi tedavide amaçlar cerrahi sınır negatifliği sağlanarak tümörün tamamen çıkarılması ve tatminkar fonksiyonel ve estetik sonuçların sağlanmasıdır. Erken evre alt dudak kanserlerinde sağkalım oranları %90 civarında iken, boyun metastazı varlığında bu oran %50'ye düşmektedir (6). Sağkalım oranında ciddi düşüş yapmasına rağmen, boyun metastazı görülme sıklığı %5-20 arasındadır (7,8). Bu nedenle erken evre alt dudak kanserlerinde lenf tutulumu negatif (N0) boyuna yaklaşım konusu tartışmalıdır.

Amerikan Birleşik Kanser Komitesi'nin (AJCC) 2017 yılında yayınladığı güncel kılavuza göre evrelemede tümör çapına ek olarak tümör derinliği de anlam kazanmıştır (9). Çalışmamızın amacı erken evre alt dudak SHK'de orta dönem tedavi sonuçlarını literatür bilgileri eşliğinde değerlendirmek; tümör çap ve derinliğinin boyun metastazına ve boyun diseksiyonu kararına etkisini araştırmaktır.

Yöntemler

Çalışma Dizayını

Sunulan çalışma Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (onay numarası: 2019-53). Çalışmaya 2010-2017 yılları arasında erken evre (lenf nodü ya da uzak metastazı olmayan T1 ve T2 hastalar) primer alt dudak SHK nedeni ile opere edilen, dudak komissürünün tutulmadığı ve cerrahi sınırları salim olan

52 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri, risk faktörleri, histopatolojik özellikleri, takip ve tedavi sonuçları hastane kayıt sisteminden geriye dönük olarak taranarak sağlandı. Hastaların güncel durumları ise telefon ile ulaşılarak elde edildi. Eksik verisi olan hastalar ya da tanı anında ek malignite öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı (n=13). Kalan 39 hastanın verileri boyun metastazı ve nükse sahip olan ve olmayan şeklinde gruplandırılarak analiz edildi. Patolojik evreleme AJCC güncel klavuzu baz alınarak yapıldı (9).

Cerrahi Teknik

Hastaların tümü genel anestezi altında opere edildi. Tümöre 1 cm'lik güvenli sınır bırakılarak tam kalınlıkta kama ya da dikdörtgen şeklinde eksizyon yapıldı. Boyun diseksiyonu, lezyon orta hattı geçmiş ise çift taraflı; geçmemiş ise tek taraflı olarak yapıldı. Oluşan defekt çoğunlukla primer rekonstrüksiyon ile onarıldı; primer kapanamayacak olgularda lokal flepler ile onarım sağlandı. Teknik olarak bukkal kaydırma flebi, Abbe-estlander flep (Şekil 1), Karapandzic flep ya da Bernard flep teknikleri uygulandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS (for Windows 19.0, standart versiyon) paket programı kullanıldı. Sayısal (nümerik) veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. İki grup karşılaştırmasında eşleştirilmiş Student t-testi veya gerektiğinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal olmayan veriler için uygun olması durumunda 2x2 olasılık tabloları için Yates düzeltmeli ki-kare testi ve Fisher'in kesinlik (Fisher's exact) testi kullanıldı. $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi.



Şekil 1. Tümör rezeksiyonu sonrası görünüm (A), Abbe-estlander flebi ile onarım sonrası görünüm (B), erken dönem görüntü (C)

Bulgular

Ortalama yaş 70,3 yıl idi. Hastaların büyük çoğunluğu (%94,9) erkek idi. Güncel AJCC patolojik T evrelemesine göre 15 hasta (%38,5) pT1 ve 24 hasta (%61,5) pT2 olarak belirlendi. Ortalama tümör boyutu 16,8 mm ve ortalama invazyon derinliği 6,3 mm idi (Tablo 1). Hastaların 22'sine (%56,4) (pT1 hastaların 6/15'ine ve pT2 hastaların 16/24'üne) boyun diseksiyonu yapıldı. Toplam 22 hastanın

| Tablo 1. Demografik özellikler, patolojik karakteristikler ve rekonstrüksiyon çeşitleri | |
|---|-------------|
| Yaş, (yıl) (ort. ± SS) | 70,3±11,1 |
| Cinsiyet, n (%) | |
| Erkek | 37 (%94,9) |
| Kadın | 2 (%5,1) |
| Alışkanlıklar, n (%) | |
| Sigara | 33 (%84,6) |
| Alkol | 7 (%17,9) |
| Ağız hijyeni, n (%) | |
| İyi | 9 (%23,1) |
| Orta | 24 (%61,5) |
| Kötü | 6 (%15,4) |
| Lezyon tipi, n (%) | |
| Ülseratif | 20 (%51,3) |
| Ülserevejetan | 19 (48,7) |
| Tümör çapı, mm, ort./aralık | 16,8 (3-35) |
| İnvazyon derinliği, mm, ort./aralık | 6,3 (3-10) |
| Rekonstrüksiyon, n (%) | |
| Primer onarım | 28 (%71,8) |
| Bukkal kaydırma | 5 (%12,8) |
| Abbe-estlander | 4 (%10,3) |
| Karapandzic | 1 (2,6) |
| Bernard | 1 (2,6) |
| Diferansiyasyon, n (%) | |
| İyi | 22 (%56,4) |
| Orta | 16 (%41) |
| Kötü | 1 (%2,6) |
| Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, n: Sayı | |

ikisinde (%9,09) lenf nodu tutulumu rapor edildi. Bu iki hasta da pT2 evre tümöre sahip idi.

Ortalama takip süreleri 5,8 yıl idi. Takipler sırasında pT2 evre tümöre sahip ve elektif boyun diseksiyonu uygulanan gruptan bir hastada nüks görüldü. Boyun diseksiyonu yapılmayan grupta herhangi bir nüks görülmedi. Hiç bir hastada uzak metastaz görülmedi. Toplam 39 hastanın yedisi dudak tümörü dışı nedenler ile kaybedildi. Yaş ile boyun metastazı ve nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 2).

Boyun metastazı olan gruptaki median tümör çapı (27,5 mm) metastaz olmayan gruptaki median tümör çapına (15 mm) göre daha yüksek bulundu. Median tümör derinliği de yine metastaz olan grupta (7,5 mm), metastaz olmayan grubun median tümör derinliğine (6 mm) göre daha yüksek bulundu. Fakat tümör çap ve derinlik değerlerine bakıldığında boyun metastazı olan ve olmayan gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,316 p=0,636).

Tartışma

Erken evre dudak kanserine sahip fizik muayene ve ultrasonografik incelemelerde lenfadenomegali saptanmayan N0 hastalarda boyuna yaklaşım konusunda tartışmalar devam etmektedir. Bu hasta grubuna yapılan elektif boyun diseksiyonu sonrası okült metastaz oranı %17; boyun diseksiyonu yapılmayan grupta ise geç dönem boyun metastazı oranı %8 olarak bildirilmiştir (10). Yapılan randomize bir çalışmada erken evre ağız içi kansere sahip hastalarda elektif boyun diseksiyonu yapılan grubun terapötik boyun diseksiyonu yapılan gruba göre daha iyi sağkalım oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir (11). Buna karşın baş boyun kanserlerinde boyun diseksiyonu lenf nodu metastaz riski %20'den fazla olanlara önerilmektedir (12). Bu bilgiler ışığında erken evre dudak kanserlerinde N0 hasta grubuna "bekle ve gör" yaklaşımı kayda değer destek bulmuştur (13,14).

Çalışmamızda hastalar yaşa, ek hastalıklara ve tümör boyutuna göre elektif boyun diseksiyonu ya da "bekle ve gör" yaklaşımı ile takip edildi. Boyun diseksiyonu

Tablo 2. Yaşın, tümör çap ve derinliğinin nüksü ve boyun metastazı ile ilişkisi

| Parametreler | | Nüks | | p | Boyun metastazı | | p |
|-----------------|-------|------|-----|-------|-----------------|-----|-------|
| | | Var | Yok | | Var | Yok | |
| Tümör çapı (mm) | ≤21,5 | 0 | 30 | 0,064 | 0 | 30 | 0,008 |
| | >21,5 | 1 | 8 | | 2 | 7 | |
| Derinlik (mm) | ≤7,5 | 0 | 28 | 0,106 | 1 | 27 | 0,484 |
| | >7,5 | 1 | 10 | | 1 | 10 | |
| Yaş | ≤65 | 0 | 13 | 0,474 | 1 | 12 | 0,608 |
| | >65 | 1 | 25 | | 1 | 25 | |

Önemli p değerleri kalın olarak gösterilmiştir

yapılmayan gruptaki hastaların geç dönem takiplerinde boyun metastazı saptanmadı. Ancak elektif boyun diseksiyonu uyguladığımız hastaların %9,09'unda okült lenf nodu metastazı saptandı ve boyuna metastaz olduğunda sağkalım oranının yaklaşık %50 düştüğü görüldü. Tüm bu sonuçlar elektif boyun diseksiyonunun önemini vurgulamaktadır. Diğer alternatif olan "bekle ve gör" yaklaşımını savunan araştırmacılar elektif boyun diseksiyonuna bağlı olarak gelişen komplikasyonların neden olduğu morbiditeyi azaltmak için bu yaklaşımı savunmaktadırlar (15). Ancak çalışmamızda, boyun diseksiyonu uygulanan hiç bir hastada komplikasyon gelişmediği görüldü.

Literatürdeki bu kafa karışıklığının giderilmesi için boyun metastaz riski yüksek olan hastalar belirlenmeye çalışılmış ve bu gruplara elektif boyun diseksiyonu önerilmiştir. Tümör çapı 2 cm'den büyük olan, tümör derinliği 6 mm'den yüksek olan, kötü diferansiye ve perinöral invazyonu olan hastaların boyun metastaz riski yüksek olarak bildirilmiştir (16). Vukadinovic ve ark. (8) tümör çapı ile metastaz arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Ancak Ant ve ark. (17) arada güçlü bir ilişki olduğunu ve 21,5 mm eşik değerinde tümör çapına sahip hastaların boyun metastazı riskinin belirgin olarak arttığını rapor etmişlerdir. Çalışmamız da bu eşik değer ile metastaz riski arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır.

Ağız içi SHK'ler ile ilgili 2014 yılında yapılan bir çalışmada, tümör invazyon derinliği ile metastaz arasında ilişki olduğu saptanmıştır (18). AJCC'nin 2017 yılı güncellemesinde "tümör invazyon derinliği" ifadesi tanımlanmış ve erken evreden geç evreye geçiş için "10 mm" eşik değer olarak kabul edilmiştir (9). Çalışmamızda boyun metastazı olan grupta tümör invazyon derinliğinin 7 mm üzerinde olduğu gözlemlendi. Fakat çalışmada boyun metastazı sayısı az olduğu için literatürdeki eşik değer olarak belirlenen 7,5 mm değeri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Amerikan Ulusal Kanseri Veri Tabanı raporlarına göre erken evre alt dudak SHK'de 5 yıllık sağkalım oranı %89,7'dir (19). Eskiizmir ve ark. (13) bu oranı %83,2 olarak bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada yaş ile sağkalım arasında fark olduğu rapor edilmiştir (15-64 yaş; %85,7, 65-74 yaş; %79,9) (6). Çalışmamızda nüks ve boyun metastazına yaşın bir etkisinin olmadığı gözlemlendi. Altmış beş yaş altı grupta ölüm olmadığı; 65 yaş üstü hastalarda ise yedi hastanın dudak tümörü dışı nedenlerden dolayı öldüğü görüldü. Bu nedenle 5 yıllık sağkalım oranımız %82,05 olarak hesaplandı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın geriye dönük dizaynda olması ve hasta sayısının az olması temel kısıtlılıklarıdır.

Sonuç

Erken evre alt dudak SHK'de literatürü destekler şekilde tümör boyutunun 21,5 mm'den ve derinliğinin 7 mm'nin büyük olması artmış boyun metastazı ile ilişkilidir. Bu gruptaki hastalar yüksek risk grubu olarak kabul edilmeli ve elektif boyun diseksiyonu yapılmalıdır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ö.B., R.M.A. Dizayn: R.M.A. Veri Toplama veya İşleme: Ö.B. Analiz veya Yorumlama: Ö.B., R.M.A. Literatür Arama: Ö.B. Yazan: Ö.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Chi AC. Epithelial pathology-lip vermilion carcinoma. In: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE, editors. Oral and Maxillofacial Pathology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2009. p. 414-5.
2. Zitsch RP 3rd. Carcinoma of the lip. Otolaryngol Clin North Am 1993;26:265-77.
3. Effiom OA, Adeyemo WL, Omitola OG, Ajayi OF, Emmanuel MM, Gbotolorun OM. Oral squamous cell carcinoma: a clinicopathologic review of 233 cases in Lagos, Nigeria. J Oral Maxillofac Surg 2008;66:1595-9.
4. Day TA, Davis BK, Gillespie MB. Oral cancer treatment. Curr Treat Options Oncol 2003;4:27-41.
5. Tanyeri G, Eskiizmir G. The management, current treatment modalities and reconstruction techniques for lip cancer. Turk Arch Otolaryngol 2014;52:22-32.
6. Bucur A, Stefanescu L. Management of patients with squamous cell carcinoma of the lower lip and N0-neck. J Craniomaxillofac Surg 2004;32:16-8.
7. Hasson O. Squamous cell carcinoma of the lower lip. J Oral Maxillofac Surg 2008;66:1259-62.
8. Vukadinovic M, Jezdic Z, Petrovic M, Medenica LM, Lens M. Surgical management of squamous cell carcinoma of the lip: analysis of a 10-year experience in 223 patients. J Oral Maxillofac Surg 2007;65:675-9.
9. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B. Head and neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017;67:122-37.
10. Bhandari K, Wang DC, Li SC, et al. Primary cN0 lip squamous cell carcinoma and elective neck dissection: systematic review and meta-analysis. Head Neck 2015;37:1392-400.
11. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in nodenegative oral cancer. N Engl J Med 2015;373:521-9.

12. Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer-surgery. *Oral Oncol* 2009;45:394-401.
13. Eskiizmir G, Ozgur E, Karaca G, Temiz P, Yanar NH, Ozyurt BC. Stage is a prognostic factor for surgically treated patients with early-stage lip cancer for whom a 'wait and see' policy in terms of neck status has been implemented. *J Laryngol Otol* 2017;131:889-94.
14. Rena W, Lia Y, Liua C, et al. Surgical management of Squamous Cell Carcinoma of the lower lip: An experience of 109 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014;19: 398-5.
15. Bradley PJ, Ferlito A, Silver CE, et al. Neck treatment and shoulder morbidity: still a challenge. *Head Neck* 2011;33:1060-7.
16. Rodolico V, Barresi E, Di Lorenzo R, et al. Lymph node metastasis in lower lip squamous cell carcinoma in relation to tumour size, histologic variables and p27Kip1 protein expression. *Oral Oncol* 2004;40:92-8.
17. Ant A, Kilic C, Baltu Y, et al. Lip cancer: Reconsidering the at-risk patients with pathological assessment *Oral Dis* 2019;25:742-9.
18. International Consortium for Outcome Research (ICOR) in Head and Neck Cancer, Ebrahimi A, Gil Z. Primary tumor staging for oral cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion: an international multicenter retrospective study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140:1138-48.
19. Cooper JS, Porter K, Mallin K, et al. National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. *Head Neck* 2009;31:748-58.



İntravenöz Ferrik Karboksimaltoz Verilen Kronik Böbrek Hastalarında Hipofosfatemi Sıklığı ve Hipofosfatemiye Etki Eden Faktörler

Hypophosphatemia Incidence in Patients with Chronic Kidney Disease Treated with Intravenous Ferric Carboxymaltose and Factors Related to Hypophosphatemia

Abdullah Şumnu, Ali Erdem Dal*

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmamızda kronik böbrek hastalığı (KBH) olanlarda ferrik karboksimaltoz (FKM) tedavisinin hipofosfatemi insidansını ortaya çıkarmayı ve hipofosfatemi gelişimini öngörücü faktörleri irdelemeyi amaçladık.

Yöntemler: Tek merkezli ve retrospektif olan pilot çalışmamız Ocak 2018-Ocak 2019 arasında nefroloji polikliniğine başvurup FKM tedavisi alan toplam 43 erişkin hasta alındı. Diyalize girmeyen 32 KBH hastası KBH grubunu oluştururken, demir eksikliği anemisi tanısıyla FKM tedavisi verilen ve böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan 11 hasta kontrol grubunu oluşturdu. Tedavi öncesi ve sonrası serum fosfor düzeylerine ulaşamayan hastalar dışlandı.

Bulgular: Hasta grubunun yaş ortalaması 68,8±10,2 (%69 kadın) idi. Serum kreatinin ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı ortalamaları sırasıyla 2,3±1,1 mg/dL ve 29,7±17,6 mL/dk/1,73 m² bulundu. FKM sonrası 1. haftada kontrol grubundaki 11 hastadan beşinde (%44,5) ve KBH grubundaki 32 hastadan üçünde (%9,4) hipofosfatemi gelişti (p=0,008). Lineer regresyon analizine göre bazal fosfor düzeyi hipofosfateminin tek ön görücüsü olarak tespit edildi (p=0,006).

Sonuç: Çalışmamız KBH hastalarında FKM tedavisi ilişkili hipofosfatemi sıklığının literatür ile uyumlu oranlarda olduğunu göstermiştir. Bazal fosfor düzeyi düşük hastalarda FKM tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Kronik böbrek hastalığı, ferrik karboksimaltoz, hipofosfatemi

Abstract

Aim: We aimed to find the incidence of hypophosphatemia and to investigate predictive factors for the development of hypophosphatemia in patients with chronic kidney disease (CKD) treated with intravenous ferric carboxymaltose (FCM).

Methods: In our single center retrospective study, we included 43 adult patients who were given FCM therapy after nephrology clinic admission. Thirty-three non-dialysis CKD patients constituted the CKD group. Control group consisted of 11 patients with the diagnosis of iron deficiency anemia and normal renal function. Patients with missing data on serum phosphorus level before and after treatment were excluded.

Results: The average age of CKD group was 68.8±10.2 years (69% female). The average serum creatinin level and estimated glomerular filtration rate were 2.3±1.1 mg/dL and 29.7±17.6 mL/min/1.73m², respectively. After the first week following FCM treatment, five of 11 patients in the control group (44.5%) and three of 32 patients in the CKD group (9.4%) developed hypophosphatemia (p=0.008). On linear regression analysis, it was found that baseline phosphorus level was the single predictor of hypophosphatemia (p=0.006).

Conclusion: Our study demonstrated that the incidence of hypophosphatemia associated with FCM treatment in CKD patients was compatible with the rates in the literature. Clinicians should be careful in FCM treatment especially in patients having low baseline phosphorus level.

Keywords: Chronic kidney disease, ferric carboxymaltose, hypophosphatemia

Giriş

Anemi kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda birçok semptomun altında yatan neden olduğu gibi; bu hastalarda mortalite ve hastane yatışlarının önde gelen nedenlerinden biridir (1,2). KBH evre 3'te ortaya çıkmaya başlayan aneminin prevalansı glomerüler filtrasyon hızı (GFH) düştükçe artmaktadır (3). KBH'deki aneminin etiyojisinde özellikle eritropoetin üretiminin yetersizliği yatmaktadır. KBH hastalarında anemiyi derinleştiren en önemli neden ise demir eksikliği anemidir (DEA). Eritropoezi uyaran ilaçlara yeterli yanıtın alınabilmesi için demir depolarının yeterliliği sağlanmalıdır. Kılavuzlara göre KBH hastalarında hemoglobin konsantrasyonunda artış isteniyorsa ve laboratuvar kriterleri sağlanıyorsa (transferin satürasyonu <30 ve ferritin <500 ng/mL) intravenöz (iv) demir kullanılabilir (4).

Ferrik karboksimaltoz (FKM) iv demir preparatları içerisinde yüksek dozda ve hızlı uygulanabilir olan bir formdur (5,6). İçlerinde FKM'nin de olduğu intravenöz demir preparatlarının önemli bir yan etkisi tedavisi sonrasında erken dönemde gelişen geçici hipofosfatemidir (7,8). Gelişen hipofosfateminin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber hem tübüler fosfat reabsorpsiyonunun inhibisyonu, hem de vitamin D'nin 1-alfa hidroksilasyonunun bozulması, fosfatürük bir hormon olan fibroblast büyüme faktörü-23'ün (FGF-23) iv demir ilişkili hipofosfatemide bir rolü olduğunu göstermektedir (9,10). Tek doz FKM tedavisi sonrası geçici plazma fosfat düşüklüğü görülebilmektedir. Fosfat seviyesi normal aralığa 4.-12. haftalarda dönmektedir. Klinik pratikte tekrarlayan doz gerektiren ve demir kaybı devam eden hastalarda uzamış hipofosfatemiler ve bunun neden olduğu osteomalazi ve kas gücü kaybı bildirilmiştir (11-13). Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda FKM'nin hipofosfatemi geliştirme insidansı yüksektir (14). Hemodiyalize girmeyen KBH hastalarında FKM ile yapılan hipofosfatemi çalışmaları sınırlıdır. Çalışmamızda KBH hastalarında FKM tedavisinin hipofosfatemi insidansını ortaya çıkarmayı ve hipofosfatemi gelişimini öngörücü faktörleri irdelemeyi amaçladık.

Yöntemler

Tek merkezli ve retrospektif olan pilot çalışmamızda DEA tanısı koyulup FKM tedavisi verilen ve hemodiyalize girmeyen 32 KBH hastası KBH grubunu oluştururken, DEA tanısıyla FKM tedavisi verilen ve böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan 11 hasta kontrol grubunu oluşturdu. KBH grubu için çalışmaya dahil olma kriterleri şu şekildeydi:

- Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi kriterlerine (15) göre KBH tanısına sahip olmak (KBH grubu için)

- Hemodiyaliz ya da periton diyaliz tedavisi almıyor olmak
- 18 yaşından büyük olmak
- Hematolojik ya da non-hematolojik aktif malignitesi olmamak
- Tedaviden önceki 1 aylık dönemde ve FKM tedavisi sonrası 5 ila 10 gün içerisinde serum fosfor düzeylerine ulaşabiliyor olmak

Ocak 2018-Ocak 2019 arasında nefroloji polikliniğine başvurup FKM tedavisi alan hastalar retrospektif olarak incelendi. Tedavi öncesi ve sonrası serum fosfor düzeylerine ulaşamayan hastalar dışlandı. Sekiz saat açlık sonrası alınan kan örneklerinden hemoglobin Sysmex XN 1000 cihazı ile, kreatinin, ferritin, transferin satürasyonu (TSAT), kalsiyum, fosfor, parathormon, 25-OH vitamin D ise Roche Cobos 6000 cihazı ile çalışıldı, Hastaların kimlik bilgileri, boy, kilo, diyabet varlığı, laboratuvar parametreleri, kullanılan FKM dozu, 1. hafta serum fosfor, ferritin ve hemoglobin (Hg) değerleri not edildi. Tahmini GFH (tGFH) değeri için "Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi" (CKD-EPI) formülü kullanıldı. Veriler SPSS 22.0 veri tabanına aktarıldı. Hipofosfatemi, serum fosfor düzeyinin normalin alt sınırının altında (<2,6 mg/dk) olması; ağır hipofosfatemi serum fosfor düzeyinin <1 mg/dL olması şeklinde tanımlandı.

Çalışma için, İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın 02.07.2018 tarihli 10840098-604.01.01-E.21636 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 22.0 bilgisayar istatistik programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığını değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ortanca-IQR (çeyrekler arası aralık) olarak gösterildi. Nominal değişken verileri yüzde (%) olarak verildi.

İki grup arasındaki istatistiksel değerlendirmeler için, normal dağılımın olduğu sayısal verilerde Student t-testi ve normal dağılıma uymayan sayısal verilerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal olmayan (kategorik) verilerin değerlendirilmesi ki-kare testiyle yapıldı. Çoklu değişken analizi için lineer regresyon analizi kullanıldı. P değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza hasta grubundan 32 ve kontrol grubundan 11 olmak üzere toplam 43 hasta dahil edildi. Hasta grubunun %69'unu kadınlar oluşturmaktaydı. Yaş ortalaması $68,8 \pm 10,2$ idi. Serum kreatinin ortalaması

2,3±1,1 mg/dL iken, tGFH ortalaması 29,7±17,6 mL/dk/1,73 m² bulundu. KBH evrelerine göre hastalar gruplara ayrıldığında üç hasta evre 5 (%9), 16 hasta evre 4 (%50), sekiz hasta (%25) evre 3b, dört hasta (%13) evre 3a ve bir hasta (%3) evre 1 KBH idi (Şekil 1). Evre 1 KBH olan tek hasta böbrek transplantasyonlu ve hipermenoresi olan bir kadın hastaydı. Evre 2 KBH hastası çalışmamızda yer almadı. Hastaların Hb ortalaması 10,4±1,1 g/dL iken, ferritin ortalaması 64±61 ng/mL, TSAT ortalaması %17,2±9,7 ve bazal fosfor ortalaması ise 4,08±0,84 mg/dL bulundu.

Kontrol grubunun hepsi kadın cinsiyetteydi ve yaş ortalaması 41±15 idi. Serum kreatinin ortalaması 0,7±0,1 mg/dL, tGFH ortalaması 102±21 mL/dk/1,73 m², Hb ortalaması 10,6±1,3 g/dL, ferritin ortalaması 15±18,8 ng/mL, TSAT ortalaması %9,9±4,3 ve bazal fosfor ortalaması ise 3,7±0,2 mg/dL bulundu.

İki grubun bazal karakteristikleri karşılaştırıldığında kontrol grubu anlamlı olarak daha gençti. Laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda kreatinin, ferritin, TSAT, C-reaktif protein, bazal fosfor değerleri KBH grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Her iki grubun karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir.

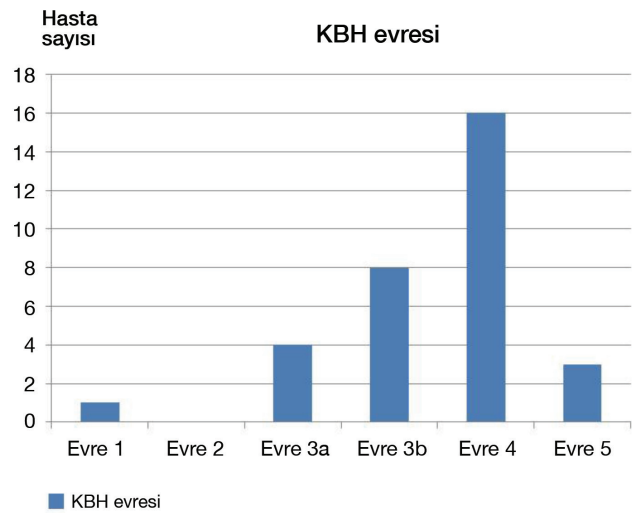
Kontrol grubundaki 11 hastadan dördüne 500 mg, yedisine ise 1000 mg FKM verilmişti. KBH grubunda ise 32 hastadan 28'ine 500 mg, dördüne ise 1000 mg FKM verilmişti. Dolayısıyla kontrol grubuna anlamlı olarak daha yüksek FKM verilmişti.

FKM sonrası 1. haftada kontrol grubundaki 11 hastadan beşinde (%44,5) ve KBH grubundaki 32 hastadan üçünde (%9,4) hipofosfatemi gelişti (p=0,008) (Şekil 2). Kontrol grubunda hipofosfatemi gelişen beş hastanın üçüne 1000 mg, ikisine ise 500 mg FKM verilmişti. KBH grubunda

hipofosfatemi gelişen üç hastanın hepsine 500 mg FKM verilmişti.

FKM tedavisi sonrası birinci hafta hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında (Tablo 2), hipofosfatemi gelişen grupta tGFH (p=0,08) ve fosfor düşüşü (p=0,004) anlamlı olarak yüksek, bazal fosfor düzeyi ise (p=0,004) anlamlı olarak daha düşüktü.

Hipofosfatemiye etki eden faktörlerin araştırılması için lineer regresyon analizi yapıldı (Tablo 3). Buna göre bazal fosfor düzeyi hipofosfateminin tek ön görücüsü olarak tespit edildi (p=0,006).



Şekil 1. KBH evresine göre çalışmaya alınan hasta sayıları
Evre 1: GFH>90, Evre 2: GFH 60-89, Evre 3a: GFH 45-59, Evre 3b: GFH 30-44, Evre 4: GFH 15-29, Evre 5: GFH <15

KBH: Kronik böbrek hastalığı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun bazal özelliklerinin karşılaştırması*

| | Kontrol grubu | KBH grubu | p değeri |
|--|--------------------|------------------|------------------|
| Yaş | 41±15 | 68±10 | <0,001 |
| Kadın cinsiyet (%) | 100 | 68,8 | 0,043 |
| VKİ | 28±5 | 29±6 | 0,607 |
| Diyabet varlığı (%) | 27,3 | 40,6 | 0,424 |
| Hgb (g/dL) | 10,6±1,3 | 10,4±1,1 | 0,627 |
| Kreatinin (mg/dL) | 0,7 (0,4-0,9) | 2,15 (0,8-5,9) | <0,001 |
| tGFH (mL/dk/1,73 m²) | 107,6 (66,0-134,0) | 25,6 (8,0-100,0) | <0,001 |
| TSAT (%) | 10,3 (3,7-15,5) | 14,7 (4,8-40,9) | 0,048 |
| Ferritin (ng/mL) | 8 (3-63) | 47,5 (5-229) | <0,001 |
| Kalsiyum (mg/dL) | 9,4±0,2 | 9,0±0,8 | 0,145 |
| Fosfor (mg/dL) | 3,7±0,2 | 4,0±0,8 | 0,031 |
| Parathormon (pg/mL) | 39 (34-69) | 131 (23-606) | 0,060 |
| CRP (mg/L) | 2,3 (0,5-58,0) | 9,5 (1,0-80,0) | 0,042 |
| 25-OH Vit D (ng/mL) | 14,7 (5,0-60,0) | 16,5 (4,0-57,3) | 1,000 |

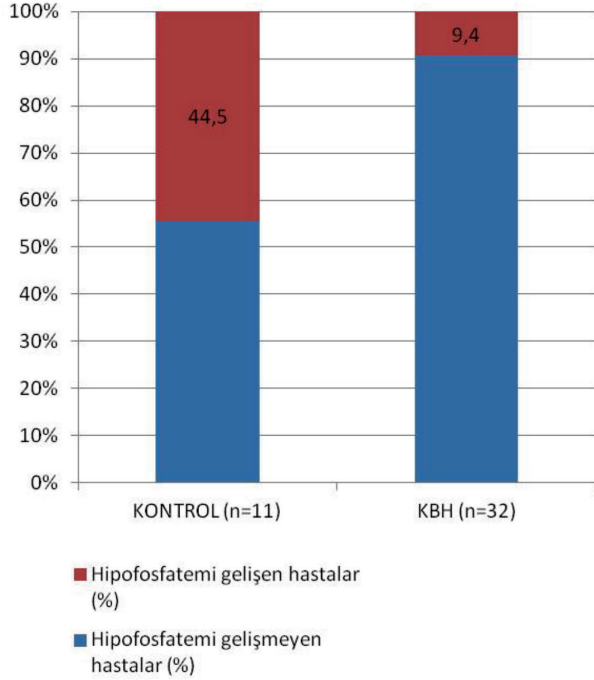
Hgb: Hemoglobin, KBH: Kronik böbrek hastalığı, tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, TSAT: Transferin satürasyonu, SS: Standart sapma, Vit: Vitamin, VKİ: Vücut kitle indeksi, CRP: C-reaktif protein, 25-OH Vit D: 25 dihidroksi vitamin D

*Normal dağılılan veriler ortalama ± SS olarak, normal dağılmayan veriler ortanca olarak verilmiştir

Tartışma

Çalışmamız KBH hastalarında demir eksiliği anemisi tedavisinde sık kullanılan FKM tedavisinin hipofosfatemi riskini ortaya koymayı ve hipofosfatemiye etki eden faktörleri araştırmayı hedeflemiştir.

İv demir preparatlarının hipofosfatemi geliştirme mekanizması üzerine birçok teori ortaya koyulmuştur.



Şekil 2. KBH ve kontrol grubunda FKM sonrası hipofosfatemi gelişen hasta yüzdeleri (p=0,17)

KBH: Kronik böbrek hastalığı, FKM: Ferik karboksimaltoz, n: Sayı

Tablo 2. Hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen grubun karşılaştırılması*

| | Hipofosfatemi gelişmeyen grup (n=35) | Hipofosfatemi gelişen grup (n=8) | p değeri |
|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|--------------|
| tGFH (mL/dk/1,73 m ²) | 28,4 (8-134) | 94 (17-119) | 0,008 |
| 25-OH vitamin D (ng/mL) | 15,7 (4-60) | 16 (10,3-32) | 0,530 |
| Bazal fosfor (mg/dL) | 4,1±0,7 | 3,3±0,5 | 0,004 |
| 1. hafta fosfor düşüşü (mg/dL) | 0,47±0,54 | 1,13±0,56 | 0,004 |
| Kalsiyum (mg/dL) | 9,07±0,8 | 9,3±0,4 | 0,420 |
| Hemoglobin (g/dL) | 10,4±1,2 | 10,4±1,1 | 0,892 |
| FKM dozu (500 mg/1000 mg) (%) | 71/29 | 62/38 | 0,399 |

FKM: Ferik karboksimaltoz, tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, SS: Standart sapma, n: Sayı

*Normal dağılan veriler ortalama ± SS olarak, normal dağılmayan veriler ortanca olarak verilmiştir

Net mekanizma halen bilinmemekle beraber farklı demir preparatlarının FGF-23'ün intrasellüler metabolizması üzerine değişken etkisi, artmış fraksiyonel fosfor atılımı ve azalmış aktif vitamin D üretimi üzerinde durulmaktadır (9,16). İv demir ve FGF-23'ün hipofosfatemik etkisi hiperomenesi olan kadınlarda gösterilmiştir (9). Ancak hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalar bu hasta grubunda bu teoriyi desteklememektedir (17-19). Huang ve arkadaşları diyalize girmeyen KBH hastalarında FKM tedavisi sonrası FGF-23'ün biyolojik olarak aktif formu olan intakt FGF-23'ün (iFGF-23) akut olarak yükseldiğini, bunu artmış fraksiyonel fosfat eksresyonunun izlediğini ve sonuç olarak serum fosfat düzeylerinin düştüğünü göstermişlerdir (20). Aynı çalışmada FKM ilişkili hipofosfateminin prediktörleri, düşük bazal serum fosfat düzeyi ve FKM dozu olarak bulunmuştur.

Çalışmamıza alınan her iki grubun bazal özelliklerine bakıldığında kadın cinsiyetin hakim olması, DEA'nin kadınlarda daha sık görülmesi nedeniyle beklenen bir bulguydu. Kontrol grubunun anlamlı olarak daha genç olması da DEA'nin benzer epidemiyolojik faktörlerine bağlıydı. Bunun dışında iki grup arasında vücut kitle indeksi, diyabet varlığı, bazal Hb, kalsiyum, 25-OH vitamin D açısından anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamıza alınan hastalardan hiçbirinde ciddi ilaç ilişkili yan etki görülmedi. Literatürde böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda FKM sonrası hipofosfatemi sıklığı %45-64 oranlarında bildirilmiştir (14,21). Bizim çalışmamızda FKM sonrası 1. haftada kontrol grubundaki 11 hastanın beşinde (%44,5) hipofosfatemi gelişti. Diyalize girmeyen KBH hastalarında yapılan çalışmalarda FKM ilişkili hipofosfatemi ise hastaların %2,7-%18,5'inde bildirilmiştir (22,23). Çalışmamızda ise KBH grubundaki 32 hastadan üçünde (%9,4) hipofosfatemi gelişti. Gerek kontrol grubunda gerekse KBH grubunda gelişen hipofosfatemi oranları literatür ile uyumlu idi. İki grup arasında hipofosfatemi gelişimi açısından

Tablo 3. Ferik karboksimaltoz tedavisi sonrası hipofosfatemi gelişiminin öngörülmesi

| Lineer regresyon analizi | | |
|--------------------------|-------|--------------|
| R ² =0,874 | Beta | p değeri |
| Diyabet varlığı | 0,13 | 0,93 |
| tGFH | -0,8 | 0,94 |
| Kalsiyum | 0,5 | 0,21 |
| Bazal fosfor | 0,76 | 0,006 |
| 25-OH vit D | -0,14 | 0,35 |
| FKM dozu | -0,26 | 0,17 |
| CRP | 0,44 | 0,27 |
| PTH | 0,2 | 0,25 |

FKM: Ferik karboksimaltoz, PTH: Parathormon, tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, vit: Vitamin, CRP: C-reaktif protein

istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0,008$). Hipofosfatemi, olgularının hiçbirisi semptomatik değildi ve ağır hipofosfatemi ($<1,0$ mg/dL) hiçbir olguda gözlemlenmedi.

KBH grubunda hipofosfatemi insidansının düşük olmasının görünen en önemli nedeni; iki grup arasında beklenen bir bulgu olan ve istatistiksel açıdan anlamlılığa da ulaşan bazal fosfor düzeyi yüksekliğidir. KBH hastalarında hiperfosfatemi genellikle tGFH 30 mL/dk/ $1,73$ m² altına düştüğünde başlamaktadır. KBH grubunun %59'unun evre 4 ve evre 5 olduğu, evre 1 ve evre 2'den toplam sadece bir hasta bulunması hesaba katıldığında hipofosfatemi insidansının KBH grubunda daha düşük olması kaçınılmaz olarak gözükmektedir.

Çalışmamızın retrospektif karakterde olması ve dolayısıyla grupların randomize olmaması nedeniyle kontrol grubundaki daha çok hasta daha yüksek dozda (1000 mg) FKM aldı. Buna rağmen kontrol grubunda hipofosfatemi gelişen beş hastanın üçüne 1000 mg, ikisine ise 500 mg FKM verilmişti. KBH grubunda hipofosfatemi gelişen üç hastanın hepsine 500 mg FKM verilmişti. Hasta grubunda 1000 mg FKM verilen hiçbir hastada hipofosfatemi gelişmedi.

Parenteral demir preparatları kullanımı sonrası gelişen hipofosfatemi genellikle geçici ve hafif hipofosfatemidir. Bununla beraber klinik pratikte tekrarlayan doz gerektiren ve demir kaybı devam eden hastalarda uzamış hipofosfatemiler ve bunun neden olduğu osteomalazi ve kas gücü kaybı bildirilmiştir (11-13). Dolayısıyla özellikle bu grup hastalarda hipofosfatemi gelişiminin prediktörlerini bilmek klinisyene gereken özeni göstermesine yardımcı olabilir. Huang ve ark. (20) 25 diyalize girmeyen KBH hastası üzerinde yaptıkları çalışmada 1. hafta fosfor düzeyinin tek değişkenli analizde prediktörleri bazal serum fosfat, iFGF-23 ve 1,25 dihidroksi vitamin D düzeyleri bulunmuştur. Bu çalışmada FKM dozu hipofosfatemiye öngörmüyordu. Ancak, bu çalışmadaki gebe ve kontrol grubu da analize dahil edildiğinde FKM dozunun artması da hipofosfatemiye öngörüyordu. Bizim çalışmamızda birinci hafta hipofosfatemi gelişiminin tek ön görücüsü bazal serum fosfor düzeyi idi ($p=0,006$). Özellikle KBH grubunda sadece dört hastada 1000 mg FKM dozu seçilmesi, dozun hipofosfatemiye ön görmesi konusunda yetersiz kalmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın ciddi sınırlamaları mevcuttur. Hasta ve kontrol grubunun örneklem sayısının düşük olması, yaş ortalamalarının korele olmaması, çalışmanın retrospektif karakterde olması, iFGF-23 ve aktif vitamin D düzeylerinin bakılmaması eksiklikler olarak göze çarpmaktadır. Ayrıca hastaların alkol alma durumları, malabsorbsiyon veya

malnütrisyon anamnezleri ve proton pompa inhibitörü kullanımı gibi hipofosfatemi etiyolojisinde yer alabilecek faktör verilerinin, çalışmanın retrospektif karakteri nedeniyle eksik olması bir diğer sınırlamadır. KBH hastalarında hipofosfatemi patogenezinin açıklanması ve hipofosfatemiye öngörücü faktörlerin ortaya koyulması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Çalışmamız KBH hastalarında FKM tedavisi ilişkili hipofosfatemi sıklığının literatür ile uyumlu oranlarda olduğunu, özellikle 500 mg FKM dozunun bu hasta grubunda güvenli olabileceğini göstermiştir. Özellikle bazal fosfor düzeyi düşük hastalarda ve altta yayan osteomalazisi olanlarda FKM tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması belirtilmedi.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için herhangi bir mali destek almadıklarını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:610-9.
2. Xia H, Ebben J, Ma JZ, Collins AJ. Hematocrit levels and hospitalization risks in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1309-16.
3. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh JA. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002;162:1401-8.
4. McMurray JJV, Parfrey PS, Adamson JW, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl* 2012;2:279-335.
5. Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject): structure/reactivity relationships of iron preparations. *Port J Nephrol Hypert* 2009;23:11-6.
6. Funk F, Ryle P, Canclini C, Neiser S, Geisser P. The new generation of intravenous iron: chemistry, pharmacology, and toxicology of ferric carboxymaltose. *Arzneimittelforschung* 2010;60:345-53.
7. Van Wyck DB, Mangione A, Morrison J, Hadley PE, Jehle JA, Goodnough LT. Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial. *Transfusion* 2009;49:2719-28.
8. Shimizu Y, Tada Y, Yamauchi M, et al. Hypophosphatemia induced by intravenous administration of saccharated ferric

- oxide. Another form of FGF23-related hypophosphatemia. *Bone* 2009;45:814-6.
9. Wolf M, Koch TA, Bregman DB. Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. *J Bone Miner Res* 2013;28:1793-803.
 10. Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, Kaper R, Krop J, Strauss W. Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. *JCI Insight* 2018;3:e124486.
 11. Fierz YC, Kenmeni R, Gonthier A, Lier F, Pralong F, Coti Bertrand P. Severe and prolonged hypophosphatemia after intravenous iron administration in a malnourished patient. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:531-3.
 12. Mani LY, Nseir G, Venetz JP, Pascual M. Severe hypophosphatemia after intravenous administration of iron carboxymaltose in a stable renal transplant recipient. *Transplantation* 2010;90:804-5.
 13. Vandemergel X, Vandergheynst F. Potentially life-threatening phosphate diabetes induced by ferric carboxymaltose injection: a case report and review of the literature. *Case Rep Endocrinol* 2014;2014:843689.
 14. Bager P, Hvas CL, Dahlerup JF. Drug-specific hypophosphatemia and hypersensitivity reactions following different intravenous iron infusions. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:1118-25.
 15. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014;63:713-35.
 16. Wolf M, White KE. Coupling fibroblast growth factor 23 production and cleavage: iron deficiency, rickets, and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23:411-9.
 17. Iguchi A, Kazama JJ, Yamamoto S, et al. Administration of ferric citrate hydrate decreases circulating FGF23 levels independently of serum phosphate levels in hemodialysis patients with iron deficiency. *Nephron* 2015;131:161-6.
 18. Takeda Y, Komaba H, Goto S, et al. Effect of intravenous saccharated ferric oxide on serum FGF23 and mineral metabolism in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2011;33:421-6.
 19. Yamashita K, Mizuiri S, Nishizawa Y, Kenichiro S, Doi S, Masaki T. Oral iron supplementation with sodium ferrous citrate reduces the serum intact and c-terminal FGF23 levels of maintenance hemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2016;22:947-53.
 20. Huang LL, Lee D, Troster SM, et al. A controlled study of the effects of ferric carboxymaltose on bone and haematologic biomarkers in chronic kidney disease and pregnancy. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:1628-35.
 21. Schaefer B, Würtinger P, Finkenstedt A, et al. Choice of High-Dose Intravenous Iron Preparation Determines Hypophosphatemia Risk. *PLoS One* 2016;11:e0167146.
 22. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:833-42.
 23. Lysen-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs* 2009;69:739-56.



Periton Diyalizi Hastalarında Rezidüel Renal Fonksiyonun Klinik ve Laboratuvar Parametrelerine Etkisi

The Effect of Residual Renal Function on Clinical and Laboratory Parameters in Peritoneal Dialysis Patients

İbrahim Halil Düşünceli*, Metin Ergül*, Necmi Eren*, Betül Gönüllü Kalender*, Erkan Dervişoğlu*

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Öz

Amaç: Periton diyalizi (PD) hastalarında rezidüel renal fonksiyonun (RRF) anemi tedavisi, fosfor kontrolü ve beslenme parametreleri üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

Yöntemler: PD hastaları retrospektif olarak incelendi. Antropometrik ölçümlerin yanında, rezidüel glomerüler filtrasyon hızı (rGFH), normalize protein katabolik hızı (nPCR), hemoglobin (Hb), serum albümin, kalsiyum, fosfor, ferritin, parathormon ve C-reaktif protein düzeylerini içeren biyokimyasal ölçümler kaydedildi.

Bulgular: PD tedavisi alan 115 hasta (52 kadın, 63 erkek; ortalama yaş 56,0±13,2 yıl, 20-83 yıl) analiz edildi. Hastalar RRF'nin olmasına (n=75) ve olmamasına (n=40) göre iki gruba ayrıldı. RRF'si olan hastalar daha yüksek vücut ağırlığı (80±14 kg vs 68±13 kg; p<0,001), vücut kitle indeksi (29±5 kg/m² vs 25±5 kg/m²; p=0,009) ve serum albümin (3,6±0,5 vs 3,4±0,5 g/dL; p=0,027) seviyelerine sahipti. RRF'li hastalar, sırasıyla daha az eritropoetin [29 (%39) vs 34 (%85); p<0,001], sevelamer [17 (%22,7) vs 24 (%60); p<0,001] ve kalsimimetik [9 (%12) vs 14 (%35); p=0,007] kullanım oranına ve daha düşük ferritin [159 (88-259) ng/mL vs 323 (170-495) ng/mL; p=0,001] düzeyine sahiptiler. RRF'li hastalarda rGFH'nin, Hb (r=0,274; p=0,017) ve nPCR (r=0,251; p=0,030) ile pozitif korelasyon gösterdiği görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda PD hastalarında RRF'nin, anemi tedavisine, fosfor kontrolüne ve beslenme belirteçlerine olan olumlu etkileri gösterildi.

Anahtar Sözcükler: Albümin, hemoglobin, periton diyalizi, rezidüel renal fonksiyon

Abstract

Aim: To evaluate the effects of residual renal function (RRF) on anemia treatment, phosphorus control and nutritional parameters in peritoneal dialysis (PD) patients.

Methods: PD patients were retrospectively analyzed. Besides anthropometric measurements, biochemical measurements, such as residual glomerular filtration rate (rGFR), normalized protein catabolic rate (nPCR), hemoglobin (Hb), serum albumin, calcium, phosphorus, ferritin, parathormone and C-reactive protein levels were recorded.

Results: One hundred and fifteen patients (52 females, 63 males; mean age: 56.0±13.2 years 20-83 years) receiving PD treatment were analyzed. The patients were divided into two groups according to presence or absence of RRF (n=75 and n=40, respectively). Patients with RRF had higher body weight (80±14 kg vs 68±13 kg; p<0.001), body mass index (29±5 kg/m² vs 25±5 kg/m²; p=0.009) and serum albumin level (3.6±0.5 vs 3.4±0.5 g/dL; p=0.027). Patients with RRF had lower erythropoietin [29 (39%), vs. 34 (85%); p<0.001], sevelamer [17 (22.7%) vs 24 (60%); p<0.001] and calcimimetic [9 (12%) vs 14 (35%); p=0.007] usage rates and lower ferritin [159 (88-259) ng/mL vs 323 (170-495) ng/mL; p=0.001] level. rGFR was found to be positively correlated with Hb (r=0.274; p=0.017) and nPCR in patients with RRF (r=0.251; p=0.030).

Conclusion: In our study, the positive effects of RRF on the treatment of anemia, phosphorus control and nutritional status in PD patients were shown.

Keywords: Albumin, hemoglobin, peritoneal dialysis, residual renal function

Giriş

Periton diyalizi (PD) hastalarında rezidüel renal fonksiyon (RRF)'nin düşük olması artmış mortalite ile ilişkilidir ve RRF'deki her 250 mL'lik azalma mortalitede yaklaşık 1/3 oranında artışa neden olmaktadır (1). Bu nedenle hem hemodiyaliz (HD) hem de PD hastalarında RRF'nin korunması, çok önemlidir (2). Yine RRF'si korunmuş hastalarda daha düşük eritropoetin kullanım oranı ve daha iyi anemi kontrolü olduğu gözlenmiştir (3-5). Bunun en önemli nedeni RRF'li olgularda, endojen eritropoetin yapımının devam etmesidir. PD hastalarında rezidüel glomerüler filtrasyon hızı (rGFH) ile serum fosfor değeri arasında ters yönlü güçlü bir ilişki vardır (6). RRF kaybı, PD hastalarında anoreksiya ve ciddi malnütrisyon semptomları ile ilişkilidir (7). Bunun yanında RRF'si olan hastalarda, daha serbest sıvı ve kalori alımı ve daha düşük ultrafiltrasyon (UF) ihtiyacı söz konusudur. Merkezimizde 2007 yılında 53 PD hastasında yapılan çalışmada RRF'nin anemi ve fosfor kontrolü üzerine etkisi değerlendirilmiş ve RRF'nin olumlu etkileri ortaya konmuştur (6). Çalışmamızın amacı, RRF'nin daha büyük PD hasta kohortunda anemi derecesi, fosfor kontrolü ve beslenme parametreleri gibi çeşitli klinik ve laboratuvar parametreleri üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

Yöntemler

Kocaeli Üniversitesi Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onay alındıktan sonra (karar no: GOKAEK-2018/1.9), Nefroloji Bilim Dalı PD polikliniğinde 3 ay veya daha uzun süre ile PD tedavisi gören hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Kardiyorenal sendrom nedeniyle PD başlanan hastalarla, son 3 aydan daha kısa takip süresi olan hastalar dışlanarak 115 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya peritoneal ve renal klirensi ölçülen ve eş zamanlı biyokimyasal analiz yapılan hastalar dahil edildi. Tüm hastalardan Hemoglobin (Hb), lökosit, ferritin, transferrin satürasyonu, kan üre azotu, kreatinin (Cr), ürik asit, kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfataz, parathormon (PTH), Total kolesterol, trigliserid, yüksek yoğunluklu lipoprotein, düşük yoğunluklu lipoprotein, albümin, C-reaktif protein (CRP), vitamin B12, folik asit düzeyleri gibi laboratuvar ölçümler hasta kayıtlarından elde edildi. Hastaların kullandıkları ilaçlar ile ilgili bilgiler hasta kayıtlarından elde edildi. Çalışmaya alınan tüm hastalar, standart bir PD tedavisi programında idi (günde 4 ya da 5 kez, 2000 ya da 2500 mL volüm değişimi). Her hasta için demografik bilgiler, 4 saatlik peritoneal eşitleme testi (D/P Cr), renal, peritoneal ve haftalık Kt/V, normalize edilmiş protein katabolik hızı (nPCR), peritoneal UF ve rGFH gibi klinik veriler kaydedildi. 200 mL/gün'ün üzerinde idrar miktarı olan hastalar RRF'si var olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25.-75. persentil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzdeler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için student t-testi ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için ise Mann-Whitney U testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Fisher exact ki-kare, Yates ki-kare ve Monte Carlo ki-kare analizi ile değerlendirildi. Değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. İki yönlü hipotezlerin testi için $p < 0,05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza 52 kadın (%45,3), 63 erkek (%54,7), olmak üzere toplam 115 PD yapan hasta alındı. Hasta yaş ortalaması $56,0 \pm 13,2$ yıl, PD yapma süresi 35 (13-74) aydı. Hastaların son dönem böbrek hastalığı (SDBH) etiyojisi hipertansiyon (%37), Diabetes mellitus (%29,5), glomerülonefrit (%9,5), otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (%7,8), vezikoüreteral reflü (%3,4) ve diğerleri (%12,8) olarak saptandı. Hastaların bazal demografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de sunulmuştur. Hastalar RRF'si olan ($n=75$) ve olmayanlar ($n=40$) olarak sınıflandırıldı. RRF'si olan hastalar daha yüksek vücut ağırlığı (80 ± 14 kg vs 68 ± 13 kg; $p < 0,001$), Vücut kitle indeksi (VKİ) (29 ± 5 kg/m² vs 25 ± 5 kg/m²; $p = 0,009$) ve serum albümin ($3,6 \pm 0,5$ vs $3,4 \pm 0,5$ g/dL; $p = 0,027$) seviyelerine sahipti. RRF'si olan hastalar sırasıyla daha az eritropoetin (Epo) [29 (%39) vs 34 (%85); $p < 0,001$], sevelamer [17 (%22,7) vs 24 (%60); $p < 0,001$] ve kalsimimetik [9 (%12) vs 14 (%35); $p = 0,007$] kullanım oranına ve daha düşük ferritin [159 (88-259) ng/mL vs 323 (170-495) ng/mL; $p < 0,001$] düzeyine sahipti (Tablo 2). RRF'li hastalarda rGFH'nin, Hb ($r = 0,274$; $p = 0,017$) ve nPCR ($r = 0,251$; $p = 0,030$) ile pozitif korelasyon gösterdiği, sistolik kan basıncı (SKB) ($r = -0,260$; $p = 0,004$), diyastolik kan basıncı (DKB) ($r = -0,330$; $p = 0,024$) ve peritoneal UF ($r = -0,325$; $p = 0,004$) ile negatif olarak korele olduğu görüldü (Tablo 3).

Tartışma

Diyaliz tedavisi gören SDBH'de mortalite riski genel popülasyona göre daha yüksektir. Bu hastalarda prognozu etkileyen çok sayıda faktörden birisi de diyaliz yeterliliğidir. PD hastalarında diyaliz yeterliliği geleneksel olarak haftalık Kt/V üre ve Cr klirensi gibi küçük molekül ağırlıklı

Tablo 1. Çalışma hastalarının bazal demografik, laboratuvar, klirens ve peritoneal transport verileri (n=115)

| | |
|--|------------------|
| Yaş (yıl) | 56,0±13,2 |
| PD süresi (ay)* | 35 (13-74) |
| Günlük solüsyon hacmi (mL) | 8000±2256 |
| Günlük değişim sayısı | 4±0,6 |
| İdrar miktarı (mL)* | 600 (0-1300) |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) | 141±22 |
| Diyastolik kan basıncı (mmHg) | 86±14 |
| Ortalama arter basıncı (mmHg) | 104±15 |
| Vücut ağırlığı (kg) | 77±15 |
| VKİ (kg/m ²) | 28,2±5,3 |
| Ferritin (ng/mL)* | 187 (102-351) |
| Hemoglobin (g/dL) | 10,6±1,6 |
| Hematokrit (%) | 31,3±4,8 |
| Lökosit (x10 ³ /uL)* | 7800 (6300-9760) |
| Transferrin saturasyonu (%) | 29,1±13,3 |
| Ca (mg/dL) | 8,4±0,8 |
| P (mg/dL) | 5,0±1,3 |
| CaxP (mg ² /dL ²) | 42,5±11,8 |
| Alkale fosfat (U/L)* | 103 (80-128) |
| Parathormon (pmol/L)* | 392 (226-657) |
| BUN (mg/dL) | 54,6±17,9 |
| Ürik asit (mg/dL) | 5,8±1,5 |
| Kreatinin (mg/dL)* | 8,1 (5,4-10,9) |
| Total kolesterol (mg/dL) | 193±56 |
| Trigliserit (mg/dL)* | 150 (104-241) |
| LDL kolesterol (mg/dL)* | 117 (88-144) |
| HDL kolesterol (mg/dL) | 38±12 |
| Albümin (g/dL) | 3,5±0,5 |
| CRP (mg/dL)* | 0,92 (0,34-1,75) |
| Vitamin B12 (pg/mg)* | 298 (231-452) |
| Folat (ng/mL)* | 6,7 (5,1-10) |
| nPCR (g/kg/gün)* | 1,38 (1,01-1,71) |
| Haftalık total Kt/V* | 2,08 (1,69-2,58) |
| Rezidüel idrar (mL)* | 600 (0-1300) |
| Rezidüel GFH (mL/min)* | 4,1 (0-6,3) |
| D/P Kreatinin (4 saatlik)* | 0,69 (0,59-0,76) |
| Haftalık peritoneal Kt/V | 1,6±0,4 |
| Haftalık rezidüel Kt/V* | 0,34 (0-1,06) |
| Peritoneal ultrafiltrasyon (mL)* | 1275 (800-1500) |

PD: Periton diyalizi, nPCR: Normalize edilmiş protein katabolizma oranı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, D/P: Diyalizat/plazma, UF: Ultrafiltrasyon, VKİ: Vücut kitle indeksi, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, BUN: Kan üre azotu, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, CRP: C-reaktif protein, n: Sayı *Ortanca (25-75 persentil) olarak ifade edilmiştir

toksinlerin klirensi ile değerlendirilmektedir (8). CANUSA çalışmasının alt grup analizinde mortaliteyi öngörme açısından peritoneal klirensin değil, RRF'nin önemli olduğu ortaya konmuştur (1). Bir süre sonra Paniagua ve ark. (9) yaptığı çalışmada ise peritoneal klirensin artmış olmasının, RRF'si olmayan PD hastalarında sürvi üzerine olumlu etkisinin olmadığı, buna karşılık RRF'nin sürviyi olumlu etkilediği gösterilmiştir.

Wang ve ark. (10) çalışmasında rGFH'si olan SAPD hastalarının daha yüksek Hb ve Alb seviyelerine sahip olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise, RRF'si olan hastaların Hb düzeyinin, RRF'si olmayan hastalara göre yüksek olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığını saptadık. Diğer taraftan sırasıyla RRF'si olan ve olmayan 75 hastadan 29 (%39)'u, 40 hastadan 34 (%85)'ü Epo kullanmaktaydı. RRF'si olmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla Epo kullanım oranı olması RRF'nin anemi kontrolündeki önemini destekler nitelikte idi. Ayrıca çalışmamızda rGFH ile Hb düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 3). RRF'si olan HD hastalarında endojen Epo düzeylerinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu bulgu RRF'si olan hastalarda eksojen Epo ihtiyacının daha az olma sebebinin açıklanmaktadır.

Hem HD hem de PD hastalarında RRF'nin malnütrisyon üzerine olan olumlu etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir (7,11,12). RRF'nin daha iyi asidemi ve sıvı kontrolü ve daha serbest diyet gibi birçok mekanizmayla beslenme durumuna olumlu katkısı vardır (7). RRF'si olan ve olmayan 115 PD hastasının dahil edildiği çalışmamızda vücut ağırlığı, VKİ, serum Alb, Kt/V düzeylerinin RRF'si olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu ve nPCR gibi beslenme belirteçleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu (Tablo 2,3). Albümin ve nPCR'yi içeren beslenme belirteçleri PD hastalarında prognozu belirlemektedir (13,14). PD tedavisi uygulayan hastalarda zaman içinde idrar miktarı azalmakta ve UF ihtiyacı artmaktadır. Yine RRF'si olan hastaların daha iyi ve daha yeterli beslenmesi nedeniyle vücut ağırlığı ve VKİ daha yüksek saptanmıştır. Bizim bulgularımız da PD hastalarında hedeflenen Alb düzeylerinin ve beslenme durumunun sağlanmasında RRF'nin önemli olduğunu göstermiştir.

Son dönem böbrek hastalarında, serum fosfor seviyesi, Ca/P çarpımının artması, kemik-mineral metabolizma bozukluğu ile ilişkili kalsiflaksi veya valvüler kalsifikasyon sık görülen komplikasyonlardır. Kardiyak valvüler kalsifikasyonun PD hastalarında mortalite artışını öngördüğü ortaya konmuştur (15). Palmer ve ark. (16) yaptığı bir çalışmada KBH'de tüm nedenlere bağlı mortalite riski incelenmiş ve fosfor düzeyi 5,5 mg/dL üstündeki diyaliz hastalarında fosfor düzeylerindeki her 1 mg/dL

Tablo 2. RRF varlığına göre sınıflandırılmış hastaların klinik, demografik ve biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması

| | RRF olan (n=75) | RRF olmayan (n=40) | p değeri |
|--|--------------------|-----------------------|---------------|
| Yaş (yıl) | 57±11 | 53±15 | 0,084 |
| Kadın n (%) | 21 (52) | 21 (41) | 0,342 |
| PD süresi (ay)* | 20 (9-42) | 81 (43-114) | ≤0,001 |
| Sigara n (%) | 3 (%7,5) | 14 (18,7) | 0,248 |
| Günlük değişim sayısı | 3,8±0,6 | 4,4 ±0,6 | ≤0,001 |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) | 140±22 | 140±22 | 0,790 |
| Diastolik kan basıncı (mmHg) | 90±14 | 80±12 | 0,216 |
| Ortalama arteryel basınç (mmHg) | 103±16 | 100±14 | 0,343 |
| Vücut ağırlığı (kg) | 80±14 | 68±13 | ≤0,001 |
| VKİ (kg/m ²) | 29±5 | 25±5 | 0,009 |
| Hemoglobin (g/dL) | 10,8±1,4 | 10,4±1,8 | 0,101 |
| Hematokrit (%) | 32±4 | 31±5 | 0,088 |
| Ferritin (ng/mL)* | 159 (88-259) | 323 (170-495) | ≤0,001 |
| Lökosit (x10 ³ /uL)* | 8100 (6417-10100) | 7434 (5825-9025) | 0,350 |
| Transferrin saturasyonu | 27±4 | 27±19 | 0,493 |
| Ca (mg/dL) | 8,6±0,8 | 8,4±0,6 | 0,179 |
| P (mg/dL) | 4,8±1,1 | 5,0±1,6 | 0,544 |
| CaxP (mg ² /dL ²) | 42,6±14,0 | 42,5±10,3 | 0,958 |
| Alkalem fosfataz (U/L)* | 100 (80-119) | 110 (83-172) | 0,530 |
| Parathormon (pmol/L)* | 377 (224-616) | 457 (249-1054) | 0,118 |
| BUN (mg/dL) | 51,0±17,0 | 51,5±19,6 | 0,583 |
| Kreatinin (mg/dL)* | 7,3 (5-9,3) | 10,4 (7,8-12,3) | ≤0,001 |
| Total kolesterol (mg/dL) | 189±57 | 190±55 | 0,734 |
| Trigliserit (mg/dL)* | 160 (104-244) | 138 (93-199) | 0,184 |
| LDL kolesterol (mg/dL)* | 116 (85-145) | 123 (91-144) | 0,929 |
| HDL kolesterol (mg/dL) | 38±11 | 39±13 | 0,769 |
| Albümin (g/dL) | 3,6±0,5 | 3,4±0,5 | 0,027 |
| CRP (mg/dL)* | 0,85 (0,33-1,74) | 1,03 (0,52-2,18) | 0,298 |
| Vitamin B12 (pg/mg)* | 286 (231-458) | 335 (234-432) | 0,858 |
| Folat (ng/mL)* | 7,2 (5,3-10,5) | 5,5 (4,7-9,1) | 0,074 |
| nPCR (g/kg/gün)* | 1,42 (1,02-1,70) | 1,23 (0,97-1,64) | 0,190 |
| Haftalık total Kt/V* | 2,27 (1,87-2,86) | 1,71 (1,39-2,07) | ≤0,001 |
| Rezidüel GFH (mL/min)* | 4,1 (0-6,3) | - | - |
| Rezidüel idrar (mL)* | 1000 (600-1700) | - | - |
| D/P kreatinin (4 saatlik) | 0,6±0,1 | 0,7±0,1 | 0,494 |
| Haftalık peritoneal Kt/V | 1,5±0,4 | 1,7±0,5 | 0,013 |
| Haftalık rezidüel Kt/V* | 0,76 (0,34-1,44) | - | - |
| Peritoneal ultrafiltrasyon (mL)* | 1000 (750-1500) | 1300 (1000-1750) | 0,634 |
| Epo: n (%) | 29 (%39) | 34 (%85) | ≤0,001 |
| Demir tedavisi n (%) | 22 (%29,3) | 8 (%20) | 0,388 |
| Kalsimimetik kullanımı n (%) | 9 (%12) | 14 (%35) | 0,007 |
| Sevelamer kullanımı n (%) | 17 (%22,7) | 24 (%60) | ≤0,001 |

RRF: Rezidüel renal fonksiyonu, Kt/V: Toplam vücut suyuna normalize edilmiş üre temizliği, CRP: C-reaktif protein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, PD: Periton diyalizi, VKİ: Vücut kitle indeksi, BUN: Kan üre azotu, nPCR: Normalize edilmiş protein katabolizma oranı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, Epo: Eritropoetin, D/P: Peritoneal eşitleme testi

*Ortanca (25-75 persentil) olarak ifade edilmiştir.

İstatistiksel olarak anlamlı değerler altı çizilmiş ve koyu renkle yazılmıştır

Tablo 3. Periton diyalizi hastalarında rezidüel glomerüler filtrasyon hızı (mL/dakika/1,73 m²) ile klinik ve laboratuvar verileri arasındaki korelasyon (n=75)

| | R | p değeri |
|--|--------|------------------|
| Yaş | 0,004 | 0,075 |
| PD süresi (ay) | -0,156 | 0,182 |
| Günlük değişim sayısı | -0,340 | 0,003 |
| Vücut ağırlığı (kg) | -0,164 | 0,159 |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) | -0,260 | 0,024 |
| Diastolik kan basıncı (mmHg) | -0,330 | 0,004 |
| Ortalama arteryel kan basıncı (mmHg) | -0,306 | 0,007 |
| Hemoglobin (g/dL) | 0,274 | 0,017 |
| Hematokrit (%) | 0,302 | 0,008 |
| Lökosit (x10 ³ /uL) | -0,290 | 0,804 |
| Transferrin saturasyonu (%) | 0,102 | 0,384 |
| Albumin (g/dL) | -0,011 | 0,927 |
| Ca (mg/dL) | 0,008 | 0,945 |
| P (mg/dL) | -0,070 | 0,552 |
| CaxP (mg ² /dL ²) | -0,25 | 0,829 |
| Alkalin fosfat (U/L) | -0,83 | 0,480 |
| Parathormon (pmol/L) | -0,207 | 0,074 |
| Ürik asit (mg/dL) | 0,09 | 0,939 |
| Üre (mg/dL) | -0,212 | 0,068 |
| Kreatinin (mg/dL) | -0,308 | 0,007 |
| Total kolesterol (mg/dL) | -0,058 | 0,621 |
| HDL kolesterol (mg/dL) | 0,134 | 0,252 |
| LDL kolesterol (mg/dL) | 0,019 | 0,872 |
| Trigliserit (mg/dL) | -0,140 | 0,229 |
| CRP (mg/dL) | -0,154 | 0,187 |
| Vitamin B12 (pg/mg) | -0,052 | 0,658 |
| nPCR (g/kg/gün) | 0,251 | 0,030 |
| Haftalık total Kt/V | 0,765 | <0,001 |
| D/P kreatinin (4 saatlik) | 0,097 | 0,408 |
| Peritoneal ultrafiltrasyon (mL) | -0,325 | 0,004 |

PD: Periton diyalizi, Kt/V: Toplam vücut suyuna normalize edilmiş üre temizliği, CRP: C-reaktif protein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, R: Korelasyon, n: Sayı
İstatistiksel olarak anlamlı değerler altı çizilmiş ve koyu renkle yazılmıştır

artış için %18 oranında mortalite artışı saptanmıştır. PD hastalarında, HD hastalarına göre fosfor kontrolünün daha iyi olduğu ortaya konmuştur (17). Ancak Wang ve ark. (18) yaptıkları çalışmada hiperfosfateminin PD hastalarında da sık görülen komplikasyon olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da RRF olmayan hastaların serum fosfor düzeyinin, RRF olan hastaların serum fosfor düzeyine göre daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı gözlemlendi. Buna karşın yeni nesil fosfor bağlayıcı ajanların (sevelamer) kullanımı RRF olmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazlaydı [RRF

olanlarda %22,7; RRF olmayanlarda %60; p<0,001] (Tablo 2). Bu bulgular da PD hastalarında fosfor kontrolü açısından RRF'nin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Kronik böbrek hastalarında PTH'nin aşırı üretimi, kemik kırığı ve kardiyovasküler mortalite riskinde artışa neden olan yüksek kemik döngüsü ile karakterize sistemik bir bozukluk oluşturur (19). Ek olarak, yüksek fosfor değerleri vasküler kalsifikasyonun birincil nedeni olarak kabul edilir (20). DOPPS çalışması, PTH >600 pg/mL, Ca >10 mg/dl ve P >7 mg/dL değerlerinin tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (21). Günümüzde sekonder hiperparatroidinin mevcut tedavi seçenekleri arasında fosfordan kısıtlı diyet, D vitamini ve analogları, fosfat bağlayıcıları, kalsimimetikler ve ciddi olgularda paratiroidektomi bulunmaktadır (22). Sinakalset hidroklorür, paratiroid bezinin esas hücrelerinde bulunan kalsiyuma duyarlı reseptörün hücre dışı kalsiyumuna duyarlılığını artıran ve böylece PTH sentezini ve salınmasını azaltan tip II kalsimimetiktir (23). Bir çalışmada sinakalset tedavisi alan hastaların %67'de PTH değerinde en az %30'luk bir azalma elde edilmiş ve PTH değerlerinde genel ortalama azalma %38 olmuştur. Ayrıca hastaların %19'da hipokalsemi atakları olmuş ve bu atakların %8'inde sinakalset tedavisine ara verilmiştir (24). Türkiye'de 4483 HD hastasının dahil edildiği bir çalışmada ise sinakalset kullanım oranının %10,5 (n=469) olduğu, sinakalset tedavisinin 3. ayında PTH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu ancak bu azalmanın 6., 9. ve 12. aylarda devam etmediği gözlemlenmiştir (25).

Bizim çalışmamızda PTH, Ca, P ve Ca-P çarpımında karşılaştırılan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ancak sevelamer kullanımında olduğu gibi, RRF olmayan hastalarda kalsimimetik ajanların kullanımı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla idi. Bu verilerle PTH, Ca, P ve Ca-P çarpımı dengesinin sağlanmasında RRF'nin önemi ortaya konmuştur.

Menon ve ark. (26) yaptıkları çalışmada PD hastalarında RRF'nin azalması ile birlikte volüm kontrolünün idamesinde ve dolayısıyla kan basıncı kontrolünde bozulma olduğunu ortaya koymuşlardır. Ateş ve ark. (27) 97 PD hastasını 3 yıl süreyle izleyen çalışmada, total sıvı atılımının sol ventrikül hipertrofinin (SVH) bağımsız bir belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir. PD hastalarında RRF kaybı ile SVH arasındaki ilişkinin ana nedeni, RRF kayboldukça volüm kontrolünün güçleşmesidir (28). RRF, diyaliz hastalarının sodyum ve su dengesinin korunmasında önemli bir rol oynar ve bu nedenle RRF'nin kaybı, kronik hipervolemeye ve hipertansiyona yol açar. PD'nin sürekli bir tedavi modalitesi olması nedeniyle, HD'e göre daha iyi volüm kontrolü sağlaması beklenmektedir. Ancak, yapılan çalışmalarda özellikle

geç dönemde PD hastalarında hipervolemi sıklığının arttığı ve volüm kontrolünün HD hastalarından daha kötü olduğu gözlenmiştir. Hipervolemi sıklığındaki bu artışın en önemli nedeni, muhtemelen RRF'nin kaybıdır (26,27). Bizim çalışmamızda RRF olan ve olmayan hastaların sistolik, diyastolik ve ortalama arteryel kan basıncı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,790$, $p=0,216$, $p=0,343$). Buna karşın rGFH ile sistolik, diyastolik ve ortalama arteryel kan basıncı arasında negatif olarak güçlü korelasyon saptandı.

Diyaliz hastalarında enflamasyon yüksek oranda görülmektedir. Çeşitli çalışmalarda sıklığı %12-65 aralığında rapor edilmiştir (29). Noh ve ark. (30) yaptığı bir çalışmada iki yıllık hasta sağkalım oranının, artmış hs-CRP grubunda normal hs-CRP grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir (%66,7'ye karşı, %94,1, $p=0,001$). Fein ve ark. (31) yüksek hs-CRP'nin daha düşük RRF ile ilişkili olduğu ve mortalitenin bir göstergesi olduğu sonucuna varmıştır. Shang ve ark. (32) hiperfosfatemi ve hs-CRP'nin, PD hastalarında koroner arter kalsifikasyonunun başlangıcı için bağımsız risk faktörleri olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da RRF'si olmayan hastaların, RRF'si olan hastalara göre daha yüksek serum CRP düzeylerine sahip olduğu görüldü ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Enflamasyon ile ilişkili diğer belirteçlerden biri olan ferritin incelendiğinde ise RRF olmayan grupta, RRF olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu izlenmiştir. Bu bulgular da enflamasyon derecesinin, RRF varlığından etkilendiğini düşündürmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Öncelikle, hastaların yaş ve diyaliz süreleri benzer olmasına rağmen, akut gelişen patolojilerin, hastaların klinik durumlarına ve buna bağlı olarak biyokimyasal parametrelere yansımaları haftalar içinde değişiklik gösterebilmektedir. Ayrıca retrospektif olması, elde edilen bulguların ve korelasyonların neden-sonuç ilişkisini her zaman yansıtamayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. En yeni ve en eski hastaların aynı parametre havuzunda toplanması ve buna bağlı minimum ile maksimum değer aralıklarının çok fazla olması, standart sapmaların büyümesine yol açmıştır. Bu durum, bazı istatistiksel analiz sonuçlarının anlamsız olmasına neden olmuş olabilir.

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamız, PD hastalarında RRF varlığının Hb hedef düzeylerinin sağlanmasında daha az eritropoetin ihtiyacı ile ilişkisini gösterdi. Yanı sıra RRF'nin beslenme belirteçlerine olan olumlu etkisi gözlemlendi. Ayrıca daha az fosfor bağlayıcı ve kalsimimetik kullanımı ile daha iyi fosfor kontrolünün sağlandığı gösterildi.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.D. Dizayn: E.D. Veri Toplama veya İşleme: İ.H.D. Analiz veya Yorumlama: İ.H.D., M.E., N.E. Literatür Arama: İ.H.D., M.E., N.E. Yazan: İ.H.D., M.E., N.E., E.D., B.G.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN; CANUSA Peritoneal Dialysis Study Group. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2158-62.
2. Chandna SM, Farrington K. Residual renal function: considerations on its importance and preservation in dialysis patients. *Semin Dial* 2004;17:196-201.
3. Wang AY, Woo J, Wang M, et al. Important differentiation of factors that predict outcome in peritoneal dialysis patients with different degrees of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:396-403.
4. Sikorska D, Pawlaczyk K, Olewicz-Gawlik A, et al. The importance of residual renal function in peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol* 2016;48:2101-8.
5. Rebić D, Matovinović MS, Rašić S, Kes P, Hamzić-Mehmedbašić A. The effect of preserved residual renal function on left ventricular structure in non-anuric peritoneal dialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2015;40:500-8.
6. Dervişoğlu E, Altun EA, Kalender B, et al. Effects of residual renal function on clinical and laboratory features of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Banta Journal* 2007;5:36-40.
7. Suda T, Hiroshige K, Ohta T, et al. The contribution of residual renal function to overall nutritional status in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:396-401.
8. Blake PG, Daugirdas JT. Adequacy of peritoneal dialysis and chronic peritoneal dialysis prescription. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. *Handbook of Dialysis*. 5th ed. Walters Kluwer; 2015. p. 454-71.
9. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1307-20.
10. Wang AY, Wang M, Woo J, et al. A novel association between residual renal function and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2002;63:9-47.
11. Scanziani R, Dozio B, Bonforte G, Surian M. Residual renal function and nutritional parameters in CAPD. *Adv Perit Dial* 1995;11:106-9.

12. Jones MR. Etiology of severe malnutrition: results of an international cross-sectional study in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994;23:412-20.
13. No authors listed. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:198-207.
14. Fung L, Pollock CA, Caterson RJ, et al. Dialysis adequacy and nutrition determine prognosis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:737-44.
15. Wang AY, Wang M, Woo J, et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:159-68.
16. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum Levels of Phosphorus, Parathyroid Hormone, and Calcium and Risks of Death and Cardiovascular Disease in Individuals With Chronic Kidney Disease. *JAMA* 2011;305:1119-27.
17. Winchester JF, Rotellar C, Goggins M, Robino D, Rakowski TA, Argy WP. Calcium and phosphate balance in dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 1993;41:174-8.
18. Wang AY, Woo J, Sea MM, Law MC, Lui SF, Li PK. Hyperphosphatemia in chinese peritoneal dialysis patients with and without residual kidney function: what are the implications? *Am J Kidney Dis* 2004;43:712-20.
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;76:113:1-130.
20. Stompór T. Coronary artery calcification in chronic kidney disease. An Update. *World J Cardiol* 2014;6:115-29.
21. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality Risk for Dialysis Patients With Different Levels of Serum Calcium, Phosphorus, and PTH: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52:519-30.
22. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:913-21.
23. Verheyen N, Pilz S, Eller K, et al. Cinacalcet hydrochloride for the treatment of hyperparathyroidism *Expert Opin. Pharmacother* 2013;14:793-806.
24. Pérez-Ricart A, Galicia-Basart M, Alcalde-Rodrigo M, et al. Effectiveness of Cinacalcet in Patients with Chronic Kidney Disease and Secondary Hyperparathyroidism Not Receiving Dialysis. *PLoS One* 2016;11:e0161527.
25. Altunören O, Güngör Ö, Eren N, et al. The Efficacy of Cinacalcet in the Treatment of Hyperparathyroidism in Turkish Hemodialysis Patient Population. *Turkish J Nephrol* 2016;25:192-8.
26. Menon MK, Naimark DM, Bargman JM, Vas SI, Oreopoulos DG. Long-term blood pressure control in a cohort of peritoneal dialysis patients and its association with residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2207-13.
27. Ateş K, Ateş A, Ekmekçi Y, Nergizoğlu G. The time course of serum C-reactive protein is more predictive of mortality than its baseline level in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005;25:256-68.
28. Lameire N. Cardiovascular risk factors and blood pressure control in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1993;13(Suppl 2):394-5.
29. Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 2001;59:407-14.
30. Noh H, Lee SW, Kang SW, Shin SK, Choi KH, Lee HY, Han DS. Serum C-reactive protein: a predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998;18:387-94.
31. Fein PA, Fazil I, Rafiq MA, et al. Relationship of peritoneal transport rate and dialysis adequacy with inflammation in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2006;22:2-6.
32. Shang D, Xie Q, Shang B, et al. Hyperphosphatemia and hs-CRP Initiate the Coronary Artery Calcification in Peritoneal Dialysis Patients. *Biomed Res Int* 2017;2017:2520510.



Çocuklukta Engelliliğin En Sık Sebebi Nedir? Serebral Palsi Spektrumuna Nadir Hastalıklar Açısından Bakış

What is the Most Frequent Cause of Disability in Childhood? An Overview of Cerebral Palsy Spectrum from the Perspective of Rare Diseases

© Nihan Hande Akçakaya*,**

*Adli Tıp Kurum Başkanlığı, İstanbul, Türkiye

**Türkiye Spastik Çocuklar Vakfı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Serebral palsi (SP) kapsayıcı tanımı ile 18 yaş altı engelliliğin ilk sırasındadır. Rehabilitasyon odaklı yaklaşımda fiziksel engellilik yaratmış farklı etiolojideki birçok hastalık SP olarak değerlendirilmektedir. Hedef, rehabilitasyona başvuran ve tıbbi danışmanlık hizmeti almış olguların etiolojik sınıflamasını yapmaktır. Bu çalışma rehabilitasyon çatısı altındaki 18 yaş altı başlıca nörolojik tutulumlu ya da tutulum riski taşıyan olguların tıbbi dökümünü yansıması açısından önem taşımaktadır.

Yöntemler: Toplam 594 bireye ait şikayet, ayrıntılı anamnez, hastanın genel tıbbi ve nörolojik değerlendirmesi, olgulara ait tetkik ve tıbbi evrakların incelenmesi ile gerçekleştirildi. Retrospektif bu çalışmada olguların kronolojik yaşı, erken doğum öyküsü, varsa sebebi, çoğul gebelik olup olmaması, doğum sonrası küvöz ihtiyaçları olup olmaması, varsa kaç gün olduğu, ebeveynleri arasında akrabalık durumu ve tüm tıbbi belgeleri ayrıntılı olarak incelenerek not edildi.

Bulgular: Olguların 193'ü çeşitli travma ve komplikasyonlara sekonder gelişen SP, 73'ü nörolojik gelişim problemi yaşama riski nedeniyle "riskli bebek", 95'i kesin genetik tanı ve 172'si ise olası genetik etiolojili olgular olduğu görüldü. Bunlar dışında otizm ve diğer davranışsal yakınmalar ile özel eğitim ihtiyacı olan bireyler vardı. Seride nadir nörojenetik hastalıklardan oluşan 220 olgunun en büyük grubu oluşturduğu, ardından 193 olgu ile edinsel beyin hasarına bağlı SP'nin geldiği gösterilmiştir.

Sonuç: Engellilik grubunda yapılmış bu çalışma, nadir hastalıkların en az SP kadar sık görüldüğünü ortaya koymaktadır. Çoğunlukla genetik kökenli olan nadir hastalıklar, SP'nin güncel ayırıcı tanıları arasında giderek giderek önem kazanmaktadır. Büyük çoğunluğu SP olarak adlandırılmakta olan nadir nörojenetik hastalıkların tanılanmasını sağlamak, ailelerin genetik danışmanlık alması ve maddi yük yaratan gereksiz tetkik ve yönlendirmelerin önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: Serebral palsi, nadir hastalıklar, genetik, özürüllük

Abstract

Aim: Cerebral palsy (CP), with its comprehensive definition, is the most common cause of disability in children under the age of 18 years. In rehabilitation-oriented approach, many diseases with different etiologies that cause physical disability are evaluated as CP. The aim is to make the etiologic classification of patients referred for rehabilitation and medical counseling. This study is important in terms of reflecting the medical data of patients under the age of 18 in a rehabilitation center with major neurological involvement or risk of neurodevelopmental disorder.

Methods: A total of 594 patients were evaluated with detailed medical history, examination of the medical records, and general medical and neurological evaluation. In this retrospective study, chronological age of the cases, history of preterm birth, presence of multiple pregnancies, need for pediatric intensive care unit and the number of days if any, and parental consanguinity were noted in detail.

Results: The study revealed that 193 cases had CP secondary to trauma and various birth complications, 73 cases were risky babies due to risk of neurodevelopmental disorders, 95 had definite genetic diagnosis, and 172 had possible genetic etiology. The rest of the cases were individuals with autism and other behavioral problems. In the series, 220 cases of rare neurogenetic diseases constituted the largest group, followed by 193 patients with CP.

Conclusion: This study in disabled children group reveals that rare diseases are as common as CP. Rare diseases, mostly of genetic origin, are becoming increasingly important among the current differential diagnoses of CP. The diagnosis of rare neurogenetic diseases, the majority of which is called CP, is of great importance for families to receive genetic counseling and to prevent unnecessary examinations and referrals that cause financial burden.

Keywords: Cerebral palsy, rare diseases, genetics, disability

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Nihan Hande Akçakaya, Adli Tıp Kurum Başkanlığı, İstanbul, Türkiye; Türkiye Spastik Çocuklar Vakfı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 533 541 36 33 E-posta: nhakcakaya@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-8414-4017

Geliş Tarihi/Received: 04 Şubat 2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16 Haziran 2020

XVI. Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

©Telif Hakkı 2020 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by The Medical Bulletin of İstanbul Haseki Training and Research Hospital The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayinevi.

Giriş

Serebral palsi (SP) bebek ve çocuklarda çeşitli nedenlerle beyin fonksiyonlarında bozulma sonucu ortaya çıkan motor fonksiyon (hareket ve postür) bozukluğudur. Beyin fonksiyon bozukluğunun altta yatan nedeni ve yaygınlığına paralel olarak, hareket ile ilgili problemlerin yanı sıra ek bulgular da eşlik edebilir. Bu bulguların başında öğrenme güçlüğü, konuşma problemleri, davranış ve uyum problemleri, nöbetler, görme ve işitme sorunları sayılabilir. Sonuçta farklı tutulumları ve birbirinden farklı özellikler gösteren hastaların tümü SP olarak adlandırılır. Gerçekte SP birçok hastalığı içine alan bir "şemsiye" terimdir. Bu terim altında sinir sistemini etkileyen bebek ve çocukluk çağına ait sık ve nadir görülen birçok hastalık yer alır. Bu sebeple SP olarak adlandırılan her hasta birbirinden farklı görünüm ve özelliklere sahiptir (1,2).

SP sebebi her ne olursa olsun ilerleyici nitelikte olmayan hareket kabiliyetini ve postürü bozan nörolojik bir tutulumu anlatır (3). Kapsayıcı özellikte bir terim olması nedeniyle SP dünyada 1000'de 5 canlı doğum sıklığında görülmesi gibi sık bir prevalansa sahiptir (4). SP'ye sebep olan etiyolojik tanılardaki sıklığa baktığımızda ise karşımıza nadir hastalıklar çıkmaya başlar. Nadir hastalıklar tanım olarak 10.000'de beş ve daha az sıklıkla görülen genellikle genetik kökenli hastalıklardır (5). Ancak nadir hastalıklar kümülatif olarak dünya çapında 350 milyon insanı etkilemekte ve bu olguların yarısının da çocuk olduğu bilinmektedir (6). Nadir hastalıkların birbirinden çok farklı binlerce hastalıktan oluşmasına karşın SP'nin etiyolojik sınıflaması çok sınırlıdır ve bunların periventriküler lökomalazi (PVL), intraventriküler hemorajiler (İVH) ve hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) olduğunu görmekteyiz (2). Bu nedenle erken doğum ya da doğumla ilgili komplikasyonlar SP ile sıkça birlikte anılır. Fakat bu tanımlar SP olarak sınıflanan olguların sadece bir kısmının nedeni açıklamaktadır (1,2).

Riskli bebek (RB) terimi ise prenatal, natal ya da postnatal tıbbi sorunlar nedeniyle gelişimlerinde problem yaşayabilecek normal görünen bebekleri tanımlamak için son yıllarda kullanılmaya başlanan bir terimdir. Bebekler nörolojik gelişimlerini tamamlamadan doğarlar. Gelişim sürecindeki problemlerin her zaman erken dönemde tespiti mümkün değildir. Bazı nörolojik problemler bebek ancak gelişim basamaklarını tamamladıkça farkedilir hale gelir. Bu nedenle düşük doğum tartısı ile doğmuş ya da herhangi bir sebeple kuvözde izleme alınmış bebeklerde nörolojik gelişim yakın takip edilmelidir. Böylece nörogelişimsel açıdan RB'lerin yakın takibi ile oluşabilecek sorunların erken tespiti ve bebekte sorunlar kalıcı hale gelmeden rehabilitasyonun planlanması hedeflenir (7).

Türkiye Spastik Çocuklar Vakfı (TSÇV) kuruluşu Prof. Dr. Hıfzı Özcan öncülüğünde 1972 yılına dayanan SP'li çocuk ve ailelere hizmet sağlayan ve bu alanda çalışan

tüm profesyonellerin SP'ye yaklaşımına yön veren, eğitim ve araştırma olanakları olan bir kurum olması amacıyla kurulmuş bir sivil toplum kuruluşudur. Günümüzde TSÇV; bebek, çocuk ve gençlere yüksek standartlı hizmet üreten ve bünyesinde iki rehabilitasyon merkezi, bir aile danışma merkezi ile bir zihinsel engelliler okulu barındıran bir kuruluştur (8). Vakıf olanaklarından düzenli olarak faydalanan aileler olduğu kadar çocukları için sadece danışmanlık hizmeti alan aileler de olmaktadır.

Retrospektif bu çalışmada amaç 2016-2018 yılları arasında TSÇV'de tıbbi danışmanlık hizmeti almış bebek ve çocukların etiyolojik olarak sınıflamasını yapmaktır. Günümüzde destekleyici sağlık ve eğitim hizmeti üreten TSÇV'ye başvuran bebek ve çocukların tıbbi dökümü ortaya konacaktır. Amaç SP ve risk faktörlerini sıralamak değil, rehabilitasyon odaklı değerlendirilen olguların etiyolojik açıdan incelemektir. Bu çalışma Türkiye'de 18 yaş altı başlıca nörolojik tutulumlu ya da tutulum riski taşıyan bebek ve çocukların rehabilitasyon çatısı altında tıbbi bir dökümünü yansıtmayı açısından önem taşımaktadır.

Yöntemler

Katılımcılar

Mart 2016 ve Ekim 2018 tarihleri arasında TSÇV'den tıbbi danışmanlık hizmeti alan ailelerin çocuk ve bebekleri bu çalışma kapsamında dökümete edildi. Belirtilen tarihler arasında TSÇV zihinsel engelliler okuluna devam etmekte olan ve kayıt yaptıran okul öğrencileri de bu hizmet kapsamında değerlendirildi. Bu çalışma Acıbadem Üniversitesi Etik Kurulu tarafından ATADEK-2018/7 sayı numarası onaylanmıştır ve tüm ailelerden yazılı onam alınmıştır.

Yöntem

Değerlendirilen tüm olgular etiyolojik açıdan sınıflandırılmak amacıyla; aileden öğrenilen şikayet, ayrıntılı anamnez, ilgili hastanın genel tıbbi ve nörolojik değerlendirmesi, hastaya ait tüm tetkik ve tıbbi evrakların incelenmesi ile standart bir tabloya kaydedildi. Erken doğum öyküsü bulunan 2 yaş altındaki tüm bebeklerin nörogelişimsel bulguları düzeltilmiş yaşları doğrultusunda değerlendirildi. Hastaların tümü kronolojik yaşı, erken doğum öyküsü, varsa sebebi, çoğul gebelik olup olmaması, doğum sonrası kuvöz ihtiyaçları olup olmaması, varsa kaç gün olduğu, ebeveynleri arasında akrabalık durumu ve tüm tıbbi belgeleri ayrıntılı olarak incelendi.

Başvuru yakınmalarının temel olarak nörolojik ya da davranışsal (psikolojik/psikiyatrik) olup olmadığı not edildi. Psikiyatri dışı olgular nörogelişimsel tutulumları olup olmamasına göre sınıflandı. Nörogelişimsel tutulumları olmayan ancak tıbbi öykülerinde nörogelişimsel risk taşıyan 2 yaş altı olgular bir tanı verilmeksizin RB olarak

not edildi. Nörogelişimsel problemler saptanan olgular ise muayene bulgularında piramidal, ekstrapiramidal, fokal ve/veya lateralizan özellikler olup olmaması doğrultusunda nörolojik temelli olarak sınıflandı. Ek olarak anamnez ve tıbbi belgelere dayanarak olgularda hastalık seyri boyunca epilepsi ve jeneralize hipotoni varlığı tek tek not edildi. Değerlendirmede dikkat edilen en önemli kriter radyolojik olarak PVL, İVH, HİE gibi edinsel ya da yapısal anomali ve miyelinizasyon problemleri gibi kalıtsal nitelikte bulguların olgunun hikayesi ve nörolojik tutulumuyla korelasyon gösterip göstermemesi oldu. Bu değerlendirmeler doğrultusunda kesin ya da muhtemel ön tanımlar ile olguda primer ya da ek olarak genetik kökenli olabilecek bir durum olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular

Toplam 594 birey değerlendirildi. Bireylerin 264'ü (%44,4) kız, 330'u (%55,5) erkekti. Otuz ikisi birlikte değerlendirilen ikiz kardeşlerdi. Genel başvuru yaş ortalaması 4,2±4,7 yıl olmakla birlikte başvuru minimum 0 ile maksimum 39 yaş arasında değişmekteydi. Bireylerin altısı hariç tümü 18 yaş altıydı. Bir yaş altı 129, 1-2 yaş arasında toplam 106 bebek değerlendirildi. Ailelerin 81'inde anne ve baba arasında akrabalık olduğu öğrenildi.

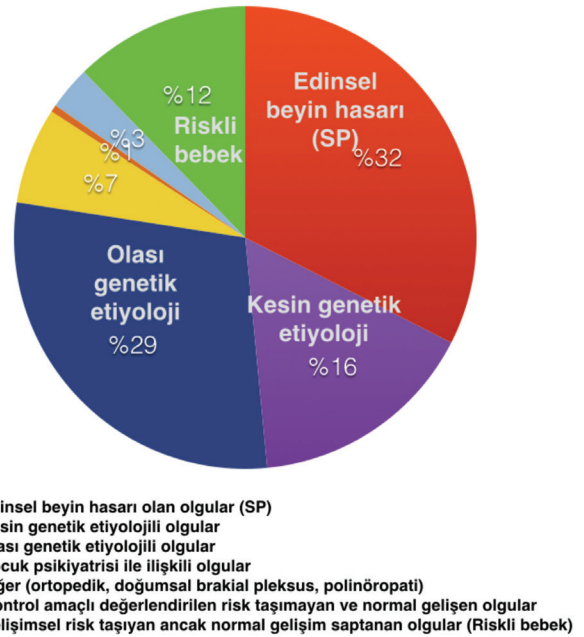
Olguların 268'inde (%45) erken doğum öyküsü vardı. Erken doğumun en sık nedenleri sırasıyla çoğul gebelik (91), preeklampsi (23), plasenta (15) ve uterusu (10) ait nedenler, enfeksiyon (6) olarak sıralandı. Ancak kalan 129 olguda anne ya da gebelik ile ilgili kesin bir neden olmadan erken doğum gerçekleşmişti. Tüm olguların 331'inde (%55,7) doğum sonrası küvöz öyküsü mevcuttu ve bu olgularda ortalama küvözde kalış süresi 48,7±43,8 gün olarak saptandı. Doğum sonrası küvöz öyküsü olan 331 bebeğin 262'sinin erken doğduğu tespit edildi.

Çalışma grubumuzda risk faktörü olmaksızın kontrol amaçlı değerlendirilen 18 bireyin dışında kalan 576 bireyin başvuru yakınmalarının ilişkili olduğu branşlar 530'unda nörolojik, 72'sinde başlıca davranışsal olmak üzere psikiyatrik kökenli ve bir hastada ise sadece ortopedik kökenliydi. Başlıca erken doğum ve küvöz bakımı almış olması nedeniyle nörolojik gelişim değerlendirmesi yapılan ve belirgin bir klinik ya da radyolojik tutulumu bulunmayan 2 yaş altındaki 73 bebek, nörolojik gelişim problemi riski taşıması nedeniyle "riskli bebek" olarak sınıflandı.

Değerlendirilen tüm olgularda en sık tanı 193 (%32,6) olgu ile çeşitli travma ve komplikasyonlara sekonder gelişen merkezi sinir sistemi hasarı yani SP olmuştur (Şekil 1). İkinci en sık grubu kesin olarak genetik tanı almış 95 olgu oluşturmaktaydı. Bu grup içinde dağılıma baktığımızda 58 hasta ile kromozomal hastalıklar ilk sırada, 37 olgu ile tek gen hastalıkları ikinci sırada yer almaktadır. Kromozomal hastalıklar içinde Down

sendromu 36 hasta ile önemli bir yer kaplamaktadır. Kromozomal hastalıklar içinde Down sendromu dışında kalan 22 olgu her biri farklı kromozomlara ve bölgelerine ait birbirinden farklı ve nadir tipte kromozomal delesyon duplikasyon ya da yeniden düzenlenmeleri içermekteydi (Şekil 2). Daha sonra sırasıyla 73 (%12,2) bebek ile RB'ler, 40 olgu ile başlıca otizm ve davranışsal tanıları içeren psikiyatrik tanımlar gelmektedir. Tüm olguların 191'inde epilepsi öyküsü, 167'sinde ise gelişim sürecinde saptanmış hipotoni olduğu tespit edildi. Sadece SP grubunda baktığımızda epilepsi 80 olguda, hipotoni 25 olguda mevcuttu.

Edinsel beyin hasarına sekonder SP olarak değerlendirilen olguların 80'i kız, 113'si erkekti. Bu grupta yaş ortalaması 5,2±4,9 olarak hesaplandı. On iki olguda akrabalık öyküsü mevcuttu. Hastaların 144'ünde (%75) erken doğum, 43'ünde (%22,3) çoğul gebelik öyküsü vardı. Yüz altmış yedi olguda (%86,9) doğum sonrası küvöz bakımı öyküsü vardı. Bu grupta erken doğan olguların tamamı küvöz bakımı almıştı. Küvöz bakımı alan olguların ortalama küvözde kalış süresi 53±43,6 gün olarak hesaplandı. Küvöze giren olguların kalış süresi minimum 4 saat ile maksimum 270 gün arasında değişmekteydi. Yüz seksen yedisi (%96) spastik, üçü diskinetik (%1,5), üçü karışık (%1,5) (diskinezi ağırlıklı olmak üzere) ve biri (%0,5) ise pür ataksik tipte idi. Yüz yedisi (%55) tetraparezik, 53'ü (%27) diparezik, 34 (%17) hemiparezik tutulum göstermekteydi. Bu



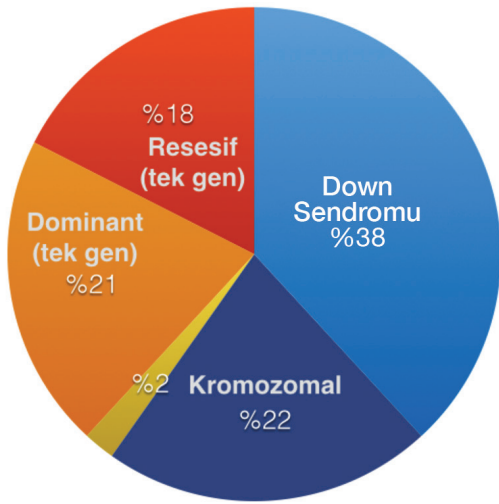
Şekil 1. Tüm olgulardaki tanısal dağılım

SP: Serebral palsi

olgularda izlenen nöroradyolojik bulgular ise; 101'inde periventriküler ak madde değişiklikleri, 63'ünde intraventriküler kanama, 42 hipoksi, 10'unda iskemik serebrovasküler olay (genç inme), beşinde yüksekten düşme gibi bir travmatik olaya ve ikisinde kernikterusa sekonder gelişmişti (Şekil 3).

Tartışma

Çocukluk çağıında engelliliğin en sık sebebi SP'dir. Klasik etiyolojik anlamda SP, matürasyona ulaşmamış santral sinir sisteminin çeşitli hastalıklara sekonder hasarı ile kalıcı ve ilerleyici olmayan motor fonksiyon bozukluğu yaratması olarak tanımlanır (3). Tanım olarak SP, etiyolojiden ziyade fiziksel özelliklere bakarak engelliliğin fenotipini tanımlamaya yönelik bir terimdir. Örneğin son nörolojik görünüm olarak karşımıza çıkan spastik diparezi tablosuna; SP'nin en sık nedenlerinden PVL'nin yol açmış olabileceği gibi, nadir ve yavaş ilerleyici bir hastalık olan herediter spastik paraparezinin spesifik bir türü de yol açmış olabilir. Bu durum nadir hastalıklarda tanı gecikmesinin başlıca nedeni olarak sayılabilir. İşte SP ile karışabilen farklı seyir ve prognoza sahip olabilecek nadir nörojenetik bu hastalıklar; SP maskeleyicileri/taklitçileri "masqueraders of CP" olarak adlandırılmıştır (2). Nörolojik olarak bu ayrımları yapabilmek için her hastanın öyküsü ayrıntılı ve dikkatlice alınmalı ve muayene bulguları doğrultusunda gerekiyorsa ileri tetkik edilmelidir.



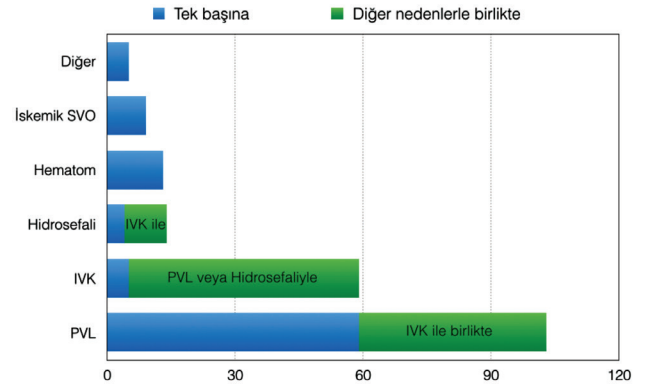
- Down sendromu (37 olgu)
- Diğer kromozomal hastalıklar
- Diğer (1 mitokondrial, 1 Fragil X)
- Resesif geçişli tek gen hastalıkları
- Dominant geçişli tek gen hastalıkları

Şekil 2. Kesin genetik tanı almış olguların alt grupları

Taklitçileri ayırabilmek için SP tanımı altına etiyolojik olarak ilerleyici olmayan ve normal beyinin fonksiyonlarını bozan hastalıkları toplamak doğru olacaktır. Bu nedenle çalışmamızda SP grubu orijinal tanımından daha sınırlı hastayı kapsayan sadece edinsel beyin hasarı bulunan olgularda kullanılmıştır. Primer genetik bir hastalık nedeniyle gelişen erken doğum ve fiziksel engellilik bu tanımın dışında bırakılmıştır. Örneğin kromozomal bir patoloji olan 8p23 delesyonu nedeniyle zihinsel tutulumu, spastisitesi ve erken doğum hikayesi bilinen ancak merkezi sinir sisteminde doğum öncesi, sırası ya da sonrasında ait bir komplikasyonu olmayan hasta bu çalışmada SP grubu altında alınmamıştır. Farklı bir örnek olarak ise faktör V Leiden mutasyonu nedeniyle doğum sonrasında iskemik serebrovasküler hastalık geçiren zihinsel tutulumu ve spastisitesi olan hasta SP grubu altında değerlendirilmiştir.

Bu bakış açısı ile çalışmamızdaki olgular sınıflandığında, merkezi sinir sistemi hasarına sekonder gelişen statik fiziksel engellilik durumu (SP) tüm olguların %32'sini oluşturmaktadır. İkinci sırayı 172 olgu (%29) ile olası genetik etiyolojiye sekonder ve büyük çoğunluğu "masqueraders of CP" olarak nitelenebilecek hastalıklar oluşturmaktadır (Şekil 4). Maalesef bu grup klinik pratikte genellikle SP olarak adlandırılmakta ve hastaların ileri tetkikinde hız kısıtlayıcı olarak karşımıza çıkmaktadır. Kesin genetik bir tanı almış olgular ise %16 ile üçüncü grubu oluşturmaktadır. Bu hastalıklar arasında da "masqueraders of CP" olarak nitelenebilecekler olmakla birlikte tanılandıkları için sorun teşkil etmezler.

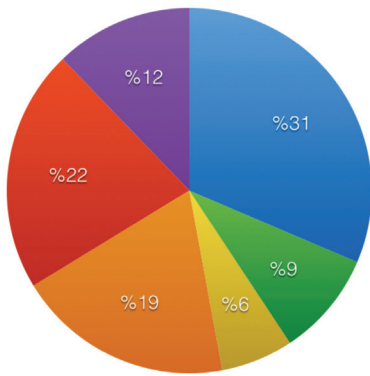
Down sendromu dışarıda bırakılarak genetik tanı almış ve henüz tetkik edilmemiş olası genetik etiyolojili olguların her birinde genetik materyalin farklı patolojilerine sekonder gelişen hastalıklar nedeniyle nadir nörojenetik hastalıklar grubu olarak değerlendirilebilir. Bu nadir hastalıklar epileptik ensefalopati, nonsendromik zihinsel yetmezlik



Şekil 3. Edinsel beyin hasarına sekonder SP'de etiyolojik dağılım
SVO: Serebrovasküler olay, IVK: İntraventriküler kanama, PVL: Periventriküler lökomalazi, Diğer: Kernikterus, beyin tümörü, menenjit, medulla spinalis travması, SP: Serebral palsi

gibi çeşitli başlıklar altında toplanabilseler de, gerçekte her biri kendilerine özgü başka bulgu ve seyre sahip birbirinden farklı nadir hastalıktır. Bu grup 220 olgu ile tüm olguların %39'unu oluşturmaktadır. Engellilik grubunda yapılmış bu çalışma nadir hastalıkların en az edinsel beyin hasarı nedeniyle gelişmiş SP kadar sık görüldüğünü ortaya koymaktadır.

Nörolojik tutulumlu hastalıklarda genetik kökene işaret eden bulgular tanımlanmaktadır (1,2). Bu çalışma özellikle bu açıdan yeni ip uçları sunmuştur (Tablo 1). Örneğin erken doğuma yol açan sebebin belirlenememesi ya da net olarak bebeğe ait intrauterin gelişme geriliği, multipl konjenital anomali gibi durumlar nedeniyle gerçekleşmesi en önemli ip uçlarından biridir. Erken doğum SP grubunda



- MSS gelişim anomalileri
- Epileptik ensefalopatiler
- Nörodegeneratif Hastalıklar
- Nonsendromik zihinsel gelişim gerilikleri ve yetmezlikler
- Dismorfizm ve / veya motor gelişim problemleri ile birlikte olan zihinsel yetmezlikler
- Diğer (Primer jeneralize epilepsiler, distoniler...)

Şekil 4. Olası genetik etiyojili olguların alt grupları

%75 gibi yüksek bir oranda görülmektedir ve nedeni de çoğunlukla tespit edilebilmiştir ve bu nedenlerin edinsel beyin hasarına sekonder SP grubunda plasenta yerleşim anomalisi ya da uterus anomalisi, preeklampsi gibi anneye ait sebepler olduğu görülmektedir. Edinsel beyin hasarına sekonder SP grubunda erken doğan 144 olgunun 92'sinde %63 oranında sebep tespit edilirken, bu grup dışında ise erken doğum öyküsü olan 124 olgunun sadece 47'sinde bir neden tespit edilebilmesi ile oran %38'e düşmektedir. Bu veriler nedeni tespit edilemeyen erken doğum ile genetik etiyojili ilişkisine işaret etmektedir.

Erken doğumdan bağımsız olarak yenidoğanın doğum sonrası küvöz bakımı ihtiyacı olup olmaması da genetik etiyojili açısından değer taşıyabilir. Örneğin edinsel beyin hasarına sekonder SP ve RB grubunda küvöz bakım öyküsü bulunan 240 olgunun 209'u (%87'si) erken doğum ile ilişkili iken, bu grup dışında kalan olgularda 94 küvöz bakımı öyküsünün 59'unda erken doğum tespit edilmesi ile bu oran %62'ye düşmektedir. SP dışı grupta erken doğuma sekonder immatürasyon elendiğinde, küvöz bakımına yol açan hipotoni ve yenidoğan nöbetleri gibi nörolojik problemler karşımıza çıkmaktadır. Ortalama küvözde kalış süreleri açısından ise SP grubu ile nadir nörojenetik hastalıklar grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Genetik etiyojili açısından hipotoni diğer bir önemli klinik ip ucudur. Edinsel beyin hasarına sekonder SP grubunda genellikle hidrosefali ve ağır tetraplejik olgularda 25 hasta ile %14 oranında hipotoni izlenmiştir. Hipotoni oranı nadir hastalıklar tanı ve ön tanı grubunda 142 olgu ile %85'e yükselmektedir. Nadir hastalıklar grubu içinde de olguların hastalık seyri içinde yarı yarıya (%53) hipotonik

Tablo 1. Nörogelişimsel tutulumlu olgularda genetik etiyojiliye işaret edebilecek durumlar

| |
|---|
| 1. Normal MR ya da lezyon ile korelasyon göstermeyen nörolojik tutulum |
| 2. MR'de izole globus pallidus tutulumu |
| 3. Perinatal travma (hipoksi, enfeksiyon...) öyküsü olmaksızın nörolojik tutulum |
| 4. Erken doğan olgularda erken doğuma yol açan sebebin belirlenememesi ya da net olarak bebeğe ait intrauterin gelişme geriliği, multipl konjenital anomali gibi durumlar nedeniyle gerçekleşmesi |
| 5. SP ile uyumlu öykü olmasına rağmen dismorfik bulgular ve/veya anomaliler olması |
| 6. Hipotoni |
| 7. Rijidite |
| 8. Parapleji |
| 9. Epileptik olguların MR'lerinde epilepsiyi açıklayacak bir lezyonun olmaması ya da migrasyon anomalileri nedeniyle yapısal nöbet odakları olması |
| 10. Motor tutulum ile mental tutulumun korelasyon göstermemesi (Tetraplejiye rağmen minimal mental etkilenme veya mental etkilenme olamaması ya da minimal motor tutulum veya motor tutulum olmaksızın ileri mental etkilenme) |
| 11. Nörogelişimsel gerileme ya da semptomlarda ilerleme |
| 12. Akralık ya da ailesel geçiş olmasa bile nörogelişimsel tutulumun kaynağını açıklayacak sebep olmaması |

MR: Manyetik rezonans, SP: Serebral palsi

olduğu görülmektedir. Hipotoni metabolik nedenler başta olmak üzere geniş bir ayırıcı tanı yelpazesinde değerlendirilmelidir. Bazı kaynaklarda SP sınıflandırmasına, tartışmalı olarak, hipotonik tip de eklenmiştir. SP’de spastisite, ataksi, diskinezi ve hipotoninin vücudun çeşitli kısımlarını birlikte veya tek başına tutması beklenen bir durum olarak bilinmektedir. Fakat hipotoni tek başına hayat boyu hareketi başlı başına etkileyecek nörolojik bir bulgu olamayacağı için bunun SP’nin temel bir alt grubu olarak tanımlamak yanlış olacaktır. Birçok olguda hipotoni bir dönem ya da ömür boyu izlenebilir. Örnek vermek gerekirse en sık görülen genetik durum olan Trizomi 21’de jeneralize hipotoni ömür boyu devam eder. Ancak genel olarak yaşam boyu fonksiyonel bir kısıtlılık yaratmaz. Hasta grubumuzda da takip olanağını bulduğumuz “Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)” veritabanında kalıtsal SP başlığı altında toplanan *AP4M* gen ailesi patolojilerinde olduğu gibi jeneralize hipotoninin gelişme süreci esnasında spastisiteye değişmesi gibi durumlar gözlenebilir. Hipotonik olgularda nörolojik takip tanısız açıdan yönlendirici olmaktadır.

Epilepsi etiyolojik açıdan bir başka önemli bir ipucu olabilir. Epilepsi çocuklukta en sık görülen nörolojik yakınmadır ve çocuk nörolojisi polikliniklerinin uğraşı alanlarının başında gelmektedir (9). Genetik hastalıkların sık görüldüğü yaş grubunda epilepsinin de sık görülmesi tesadüf değildir. Çalışmamızda, edinsel beyin hasarına sekonder SP grubu ile nadir nörojenetik hastalıklar grubunda ortalama aynı oranda epileptik olgu olduğu görülmüştür (yaklaşık %40). Ancak nadir nörojenetik grupta izlenen olguların bir kısmının kranial MR’lerinde epilepsiye yol açacak lezyon olmadığı, bir kısmında ise migrasyon anomalileri gibi nöbete neden yapısal patolojiler olduğu görülmüştür.

Epilepsi de tıpkı SP gibi bir tanı olarak değil tıbbi bir bulgu olarak değerlendirilmelidir. Etiyolojik açıdan tıpkı SP gibi ileri tetkik gereklidir. Özellikle yenidoğan döneminde olmak üzere, nedeni tespit edilemeyen nöbetlerin epileptik ensefalopatiler başta olmak üzere tetkiki gereklidir. Epileptik ensefalopatilerin uygun genetik test ile tanılarının netleştirilmesi tedavilerini daha akılcı biçimde planlamasını sağlamaktadır. Ne yazık ki net tanılanamayan nörolojik tutulumlu, özellikle hipotoninin ve/veya epilepsinin eşlik ettiği olgu gruplarında metabolik testlerin ve görüntülemelerin defalarca yenilendiği görülmüştür. Bu yaklaşım, hastalara bir tanı getirmedeği gibi ciddi bir maliyet ve zaman kaybına da yol açmaktadır (10). Böyle durumlarda ailelerin ayrıntılı olarak bilgilendirilmesi, tıbbi genetikçilerin de yer aldığı hasta konseylerinde tıbbi durumların tartışılması ve gereğinde hastaları uygun genetik testlere yönlendirmek daha doğru bir yaklaşımdır.

Günümüzde ilerleyen teknoloji ile birlikte nörolojik hastalıklar kadar genetik hastalıklar da daha iyi anlaşılmaktadır ve tanılabilmektedir. Önceleri genetik kökenli hastalıkların tanısı sıklıkla indirekt yöntemlerle (örn. metabolik hastalıklarda enzimatik testlerin yapılması gibi) konmaktaydı. İndirekt yöntemler halen önemini korumakla birlikte prenatal tanı açısından genom dizileme gibi yüksek çıktılı yeni nesil dizileme teknolojileri giderek önem kazanmaktadır (6,10,11). Fakat farklı genetik mekanizmalar nedeniyle tüm genetik hastalıklara yönelik tek ve etkin bir genetik test yoktur. Bu nedenle bazı durumlarda klinik öngörü doğrultusunda birçok test yapılması gerekebilir. Ayrıca gelişen yöntemlere rağmen genetik kökenli olduğu düşünülen her hastalık genetik olarak aydınlatılamamaktadır. Hastalar ve ailelerini mutlaka bu bilgiler verilerek yönlendirilmeleri yapılmalıdır.

Dikkat çekici önemli bir nokta ebeveynleri arasında akrabalık olan hastalardan çok daha fazla sayıda olguda genetik etiyolojiden şüphelenilmiş ya da tanılanmış olmasıdır. Ebeveynlerden kalıtılmayan birçok nadir genetik hastalık bilinmektedir. Özellikle kromozomal hastalıklar ve zihinsel engellilik toplumda genellikle *de novo* ortaya çıkan özelliktedir (12). Nadir hastalıkların yeni nesil dizileme yöntemleri ile tanılabilmek hale gelmesi çok sayıda olguda ailesel kalıtımın aile ağacında görülmemesi durumuna dikkatleri çekmiştir. Aile içinde bir hastalığın kalıtımının izlenememesi ilk kez kompleks hastalıklarda tanımlanmış bir durum olmakla birlikte genetik heterojenite, mozaiklik, fenotipik değişkenlik gibi birçok faktör aile içindeki geçişi maskeleyebilir. Bu durum kalıtsallığın kaybolması “missing heritability” olarak tanımlanmıştır (6). Akrabalık resesif kalıtımla ilişkili riski artırır ancak diğer genetik patolojilere etkili değildir. Bu nedenle akrabalık olmayan durumlarda genetik etiyoloji göz ardı etmemek her durumda hastadaki klinik veri ve bulgulara göre yönelmek gerekir. Hatta çok nadir de olsa birleşik heterozigotluk gibi mekanizmalarla resesif hastalıklar akrabalık olmasa da ortaya çıkabilir (11,13). Bu nedenle klinik ön tanı gerekiyorsa sonuna kadar testlerle araştırılmalıdır.

Çalışma grubunda kesin genetik tanı alan 96 olguda selektif *bias* söz konusudur. Bu hastaların çoğunluğunu dismorfik özellikler nedeniyle genetiğe yönlendirilmiş ve test edilmiştir. Dismorfik özellikler taşımayan ya da akrabalık öyküsü olmayan olgular genetik bölümlerine genellikle yönlendirilmemektedir. Genetik laboratuvarlarında ise genellikle kromozomal anomaliler test edilmektedir. Az sayıda laboratuvar ve klinisyen tek gen hastalıklarındaki yeni tanısız gelişmeleri kullanmaktadır. Bu açıdan çok sayıda olguda tek gen hastalığı ön tanısına rağmen genetik başvuruları olmaması ya da gerekli testlerin yapılmaması

nedeniyle tanı alan grupta kromozomal hastalıklar ön planda yer almaktadır. Diğer bir selektif *bias* tek gen hastalığı olarak tanılanmış 38 hastada izlenmektedir. Bu hastaların 20'sinde resesif geçişli hastalıklar tespit edilmiştir. Bu da akraba evliliği olmayan hastaların genetiğe başvurularının geri planda olması nedeniyle gerçekleşmektedir. Tanılanan dominant hastalıkların tüberozskleroz, spinal müsküler atrofi gibi klinik olarak karakterize edilebilenler olduğu dikkati çekmiştir. Görüldüğü gibi yerleşmiş kalıplar nedeniyle çok sayıda olgu tanısına ulaşamamaktadır. Klinik olarak etiyolojik tanı konulamayan, dismorfik bulguları olmayan nörolojik tutulumlu olgularda ailede akrabalık ya da benzer hastalık olmasına bakılmaksızın tıbbi genetiğe yönlendirilmesinde Şekil 5'teki algoritma kullanılabilir.

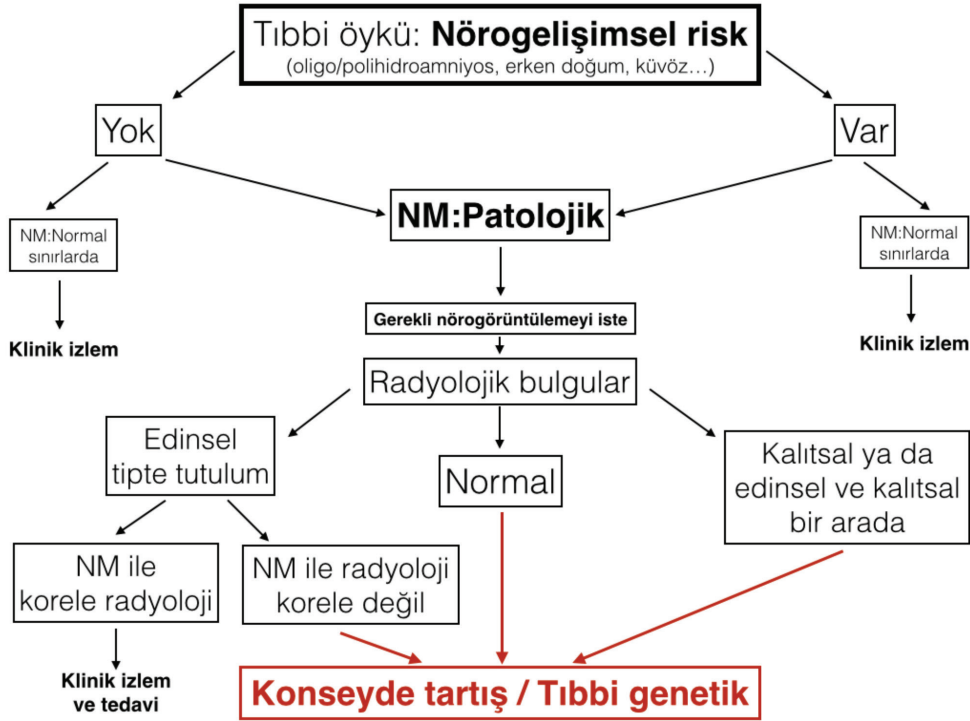
Çalışmanın Kısıtlılıkları

Geniş bir hasta grubunda tıbbi belgeler, anamnez, radyolojik bulgular ve klinik özellikler doğrultusunda sınıflama yapılmıştır. Çalışmada en önemli kısıtlılık genetik etiyoloji ön görülen hasta grubunda yeni nesil dizileme yöntemleri başta olmak üzere ileri genetik testlerin uygulanamamış olmasıdır. Bunun başlıca iki nedeni vardır; birincisi bu testlere ulaşımın sınırlı olmasıdır. Testler az sayıda merkezde seçili hastalara uygulanmaktadır. İkincisi ise bu testlerin seçimi ve sonucu

ileri derecede yorum gerektiren nitelikte olmasıdır. Nörolojik fenotiplerle ilişkili genetik varyantların yorumu ancak nöroloji ve genetiğin multidisipliner çalışması ile mümkün olmaktadır. Bu sebepler hem çalışmada hem de hastaların etiyolojik tanıya ulaşmasında en önemli kısıtlılık nedenidir.

Sonuç

Çalışmada ortaya konan etiyolojik tanı ve ön tanımlar toplum sağlığı açısından önem taşımaktadır. Rehabilitasyon merkezlerinde statik ya da yavaş ilerleyici nitelikte bir tutulumla ilişkili sinir sistemi patolojileri nedeniyle hizmet almakta olan bu olgu gruplarının esas olarak nadir nörogenetik hastalıklar, ikincil olarak ise edinsel beyin hasarına ikincil SP şemsiyesi altında toplanan santral sinir sistemi hasarlarından oluştuğu görülmektedir. Nadir nörogenetik hastalıkların her biri tek başına az görülmele birlikte, tümü birlikte değerlendirildiğinde gerçekte en az edinsel beyin hasarı kadar sık görüldüğü ilk kez bu çalışma ile gösterilmiştir. Bu hastalıkları sadece SP olarak adlandırmamak ve mümkünse tanılanmasını sağlamak, tıbbi genetik danışma imkanı sağlayarak aileleri bilgilendirmek, hastaların ve ailelerin yaşam konforunu yükseltmesi ve maddi yük yaratan gereksiz tetkik ve yönlendirmelerin önüne geçilmesini sağlayan sağlık politikası haline getirilebilir.



Şekil 5. Ailede akrabalık ya da benzer hastalık olmasına bakılmaksızın dismorfik bulguları olmayan nörolojik tutulumlu olgularda tıbbi genetik konsültasyonu isteme algoritması

NM: Nörolojik muayene

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Akçakaya NH, Yapıcı Z, Özbek U. Cerebral Palsy and Genetics. *Turk J Neurol* 2018;24:1-2.
2. Lee RW, Poretti A, Cohen JS, et al. A diagnostic approach for cerebral palsy in the genomic era. *Neuromol Med* 2014;16:821-44.
3. No authors listed. The Definition and Classification of Cerebral Palsy. *Dev Med Child Neurol* 2007;49(Suppl 109):1-44.
4. Vincer MJ, Allen AC, Joseph KS, Stinson DA, Scott H, Wood E. Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study. *Pediatrics* 2006;118:1621-6.
5. Montserrat Moliner A, Waligóra J. The European Union policy in the field of rare diseases. *Public Health Genomics* 2013;16:268-77.
6. Maroilley T, Tarailo-Graovac M. Uncovering Missing Heritability in Rare Diseases. *Genes* 2019;10:275.
7. Akman İ, Eldeş Hacifazlıoğlu N. Nörogelişimsel problemler açısından yüksek riskli bebekler-de erken tanı ve izlem prensipleri. *TOTBİD Dergisi* 2018;17:405-13.
8. www.tscv.org.tr
9. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Na-tionwide Cohort Study. *Pediatrics* 2017;139:e20163908.
10. Marshall DA, MacDonald KV, Heidenreich S, et al. The value of diagnostic testing for pa-rents of children with rare genetic diseases. *Genet Med* 2019;21:2798-806.
11. Akçakaya NH. The Differential Diagnosis of "Tigroid Pattern" on Brain Magnetic Resonance Imaging: A Case Report. *Turk J Neurol* 2019;25:98-9
12. Vissers LE, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related di-sorders. *Nat Rev Genet* 2016;17:9-18.
13. Yapıcı Z, Akçakaya NH, Tekturk P, Iseri SA, Ozbek U. A novel gene mutation in PANK2 in a patient with severe jaw-opening dystonia. *Brain Dev* 2016;38:755-8.



Relationship Between SUV_{max} and Ki-67 Expression in Breast Cancer

Meme Kanserinde PET SUV_{max} Değeri ve Ki-67 Ekspresyonu Arasındaki İlişki

Meriç Emre Bostancı, Zekiye Hasbek*

Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Surgical Oncology, Sivas, Turkey

*Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, Sivas, Turkey

Abstract

Aim: Breast cancer is the most common type of cancer in women. The Ki-67 antigen is a factor used for subgrouping of luminal breast cancer into A and B subtypes. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (¹⁸F-FDG PET/CT) is an effective imaging method in the evaluation of patients with locally advanced breast cancer. The aim of this study was to evaluate the relationship between maximum standardized uptake value (SUV_{max}) and Ki-67 expression levels in primary breast cancer.

Methods: Fifty-one female patients (43-83 years, mean: 64.7±9.7 years) diagnosed and operated for breast cancer were included in this retrospective study. ¹⁸F-FDG PET/CT was performed for each patient with the purpose of staging. Ki-67 expression levels obtained from pathology data were divided into three groups as <15%, 15-29%, and >30%, and SUV_{max} values obtained from ¹⁸F-FDG PET/CT were compared between the groups.

Results: A analysis of Ki-67 expression levels and SUV_{max} of the primary tumor revealed a moderate and significant correlation between SUV_{max} and Ki-67 expression levels. Also, a statistically significant relationship was found between SUV_{max} of the primary tumor in the breast and estrogen receptor positivity and progesterone receptor positivity. Although not statistically significant, the mean SUV_{max} in triple-positive patients was high.

Conclusion: The correlation between SUV_{max} and Ki-67 expression levels was found to be moderate and statistically significant. However, further studies with more homogeneous groups and larger sample size are needed.

Keywords: Breast cancer, Ki-67, SUV_{max}

Öz

Amaç: Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Ki-67 meme kanserinin Luminal A ve Luminal B alt gruplandırılması için kullanılan bir faktördür. ¹⁸F-fluorodeoksiglukoz, Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (¹⁸F-FDG PET/CT) ise hastalığın evreleme, yeniden evreleme ve tedavi cevabının değerlendirilmesinde rutinde sıklıkla kullanılan önemli bir görüntüleme yöntemidir. Bizim çalışmamızın amacı, primer meme kanserindeki standardize edilmiş maksimum tutulum değeri (SUV_{max}) değerleri ile Ki-67 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Yöntemler: Retrospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışmada primer meme kanseri tanısı konan ve opere edilen hastalardan evreleme amaçlı ¹⁸F-FDG PET/CT yapılan 51 kadın hasta (43-83 yaş, ortalama: 64,7±9,7 yaş) çalışmaya dahil edildi. Patoloji verilerinden elde edilen Ki-67 ekspresyon düzeyleri <%15; %15-29 ve >%30 olmak üzere üç gruba ayrıldı ve grupların ¹⁸F-FDG PET/CT'den elde edilen SUV_{max} değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Ki-67 ekspresyon düzeyleri ile primer meme malignitelerine ait SUV_{max} değeri karşılaştırıldığında, SUV_{max} ve Ki-67 ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta kuvvette bir korelasyon saptandı. Ek olarak memedeki primer tümöre ait SUV_{max} değeri ile östrojen reseptör pozitifliği ve progesteron reseptör pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. Triple-pozitif olanlarda SUV_{max} değerleri ortalaması da yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Mevcut çalışmamıza göre, SUV_{max} ile, Ki-67 ekspresyon düzeyi arasındaki korelasyon orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Ancak daha homojen gruplar ve daha çok hasta sayısı ile yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri, Ki-67, SUV_{max}

Introduction

Breast cancer, which is the most common type of cancer in women, is seen at a rate of 11.6% when all cancers are considered (1). The Ki-67 antigen, a protein encoded by the *MKI67* gene, is a factor used for the subgrouping of breast cancer as luminal A and luminal B (2). As in many cancers, it has prognostic significance in breast cancer, and high Ki-67 expression levels are associated with poor prognosis (3). Keam et al. (4) reported that triple-negative breast cancer patients with high Ki-67 expression levels had pathological complete response to neo-adjuvant therapy. However, these patients have earlier recurrence potential, and overall survival is shorter than in patients with low Ki-67 expression levels.

Using state-of-the-art imaging methods in breast cancer for early detection and appropriate treatment strategies play a key role in improving survival rates. Magnetic resonance imaging of the breast has an important role in the detection of breast cancer, whereas ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (¹⁸F-FDG PET/CT) is a valuable imaging method that is frequently used in routine assessment of disease, treatment response, staging, and restaging. Maximum standardized uptake value (SUV_{max}), which is a numerical value indicating the uptake of FDG by the malignant tissue during PET/CT imaging, has a prognostic, predictive value in breast cancers as in many tumors (5).

The purpose of our study was to evaluate the relationship between SUV_{max} and Ki-67 expression levels in primary breast cancer.

Methods

In this retrospective study, we included 51 female patients with the mean age of 64.7±9.7 years (range: 43-83 years) diagnosed with breast cancer and operated between January 6, 2017 and July 1, 2019 in Cumhuriyet University Training and Research Hospital Surgical Oncology Clinic. ¹⁸F-FDG PET/CT was performed in all patients. The data of the patients were obtained from patient files, electronic file systems, data archive system of the pathology department, and data archive system of the nuclear medicine department. SUV_{max} value in the primary breast tumor and metastatic axillary lymph nodes, if any, were noted from the original PET/CT reports. The histologic type of breast cancer, percentages of Ki-67-positive cells (Ki-67 index), and estrogen receptor (ER), and progesterone receptor (PR) status were noted from pathology reports of biopsies taken from the patients individually. The patients were divided into three groups according to their Ki-67 expression levels; <15%; 15-29% and >30%.

PET/CT Imaging Acquisition Analysis

Positron emission tomography was performed using a combined PET/CT scanner (Discovery600 PET/CT GE Medical Systems, USA). Each patient fasted for at least 6 h before imaging. After ensuring that blood glucose was <180 mg/dL, approximately 0.14 mCi/kg ¹⁸F-FDG were administered i.v. 1 h before image acquisition. Attenuation correction of PET images with the CT data was performed. CT scan was performed firstly. Right after CT acquisition, a standard PET imaging protocol was taken from the cranium to the mid-thigh with an acquisition time of 3 min/bed in 3-dimensional mode. All PET studies were acquired in 3-D mode. CT images were acquired with 70 mA, 120 kV, axial slice thickness of 2.5 mm. CT and PET images were matched and fused into transaxial, coronal, and sagittal images. The data were transferred via the Digital Imaging and Communications in Medicine protocol to a processing Workstation (AW Volume Share5 GE Medical Systems S.C.S, France). Later, visual and semi-quantitative analyses were performed, respectively.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS software, version 24.0. A p value less than 0.05 was considered statistically significant. Correlation analysis was performed to determine the relationship between Ki-67 expression levels and SUV_{max}. Following the grouping according to Ki-67 expression levels, the chi-square test was used to analyze estrogen and PRs and triple-negative/positive patients.

Results

Of the 51 patients included in the study, 42 (82.4%) had invasive ductal carcinoma, two (3.9%) micropapillary carcinoma, two (3.9%) apocrine carcinoma, two (3.9%) mucinous carcinoma, one (2%) cribriform, one (2%) invasive papillary carcinoma and one (2%) ductal carcinoma *in situ*. Median SUV_{max} in primary breast malignancies was 4 (range: 1-23). The analysis of Ki-67 expression levels and SUV_{max} of the primary tumor revealed a moderate and significant correlation between SUV_{max} and Ki-67 expression levels (correlation coefficient: 0.68; p<0.05). It was found that in patients with axillary involvement detected by PET, axillary SUV_{max} levels increased with the increase of Ki-67 expression levels (Table 1; Figure 1), but it was not statistically significant. ER and PR positivity/negativity was tested in 49 patients. A statistically significant relationship was found between SUV_{max} of the primary tumor in the breast and ER and PR positivity (p=0.007 and p=0.005, respectively) (Table 2). Besides, there was a statistically significant relationship between Ki-67 expression levels and ER and PR positivity (p=0.002 and p=0.015, respectively). Ki-67 expression levels were

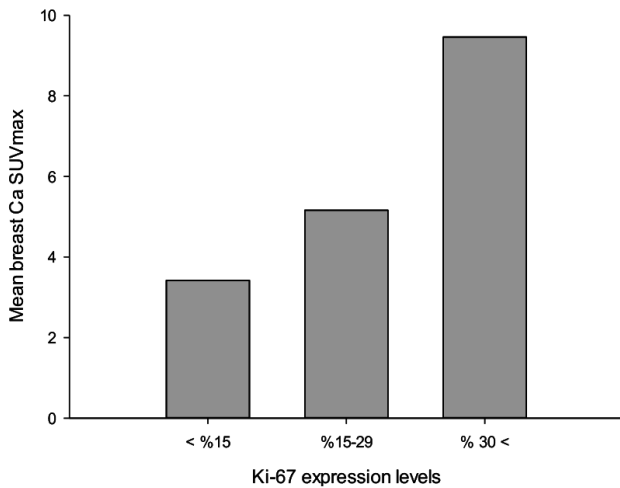


Figure 1. The relationship between Ki-67 expression levels and SUV_{max} of primary breast tumor
 SUV_{max}: Maximum standardized uptake value

<15% in triple-negative patients, whereas Ki-67 expression levels were higher in triple-positive patients (p=0.086) (Table 3). The mean SUV_{max} in triple-positive patients was also high, but it was not statistically significant (p=0.072).

Discussion

Breast cancer is the most common cancer in women in Turkey (6). Disease-free survival rates are high in patients diagnosed at an early stage (7). ¹⁸F-FDG PET/CT is a common imaging modality used in the evaluation of many types of cancer, including breast cancer. In their study, Kitajima et al. (8) reported that high SUV_{max} (≥6.20) and high Ki-67 expression levels were associated with recurrence, and high SUV_{max} values were associated with death. In their meta-analysis, Surov et al. (9) found a moderate correlation between SUV_{max} and Ki-67 expression in breast cancer and suggested that SUV_{max} cannot be used as a surrogate marker for tumor proliferation. On the other hand, in their study including 140 breast cancer cases, of which 136 were women, Ekmeckioglu et al. (10) reported

Table 1. The relationship between Ki-67 expression levels and SUV_{max} of primary breast tumor and metastatic axillary lymph node

| | | | Minimum | Maximum | Mean | SD | p |
|---|-------|--------|---------|---------|------|------|-------|
| Primary breast tumor SUV _{max} | Ki-67 | <15% | 1.20 | 5.90 | 3.42 | 1.13 | 0.001 |
| | | 15-29% | 1.30 | 13.70 | 5.12 | 3.88 | |
| | | >30% | 1.70 | 23.40 | 9.44 | 6.12 | |
| Axillary lymph node SUV _{max} | Ki-67 | <15% | 1.40 | 4.40 | 2.94 | 1.04 | 0.136 |
| | | 15-29% | 1.20 | 9.60 | 4.49 | 3.94 | |
| | | >30% | 1.30 | 16.80 | 6.52 | 4.62 | |

SD: Standard deviation, SUV_{max}: Maximum standardized uptake value

Table 2. The relationship of SUV_{max} of primary breast tumor with ER, PR and c-erbB-2 expression status

| | | | Minimum | Maximum | Mean | SD | p |
|---|----------|----------|---------|---------|-------|------|-------|
| Primary breast tumor SUV _{max} | ER | Positive | 1.20 | 15.9 | 4.88 | 3.53 | 0.007 |
| | | Negative | 2.30 | 23.4 | 10.22 | 6.82 | |
| | PR | Positive | 1.20 | 15.9 | 4.75 | 3.77 | 0.005 |
| | | Negative | 2.30 | 23.40 | 8.65 | 6.12 | |
| | c-erbB-2 | Positive | 1.30 | 18.30 | 5.65 | 4.09 | 0.974 |
| | | Negative | 1.20 | 23.4 | 7.34 | 6.77 | |

ER: Estrogen Receptor, PR: Progesterone Receptor, SUV_{max}: Maximum standardized uptake value, SD: Standard deviation, c-erbB-2: Receptor tyrosine-protein kinase erbB-2

Table 3. The relationship between Ki-67 expression and triple-negative/positive breast tumor (p=0.086)

| | Ki-67 expression levels | | | p |
|-----------------|-------------------------|-----------|-----------|-------|
| | <15% | 15-29% | >30% | |
| | n (%) | n (%) | n (%) | |
| Triple-negative | 17 (40.5) | 17 (40.5) | 8 (19) | 0.086 |
| Triple-positive | 2 (28.6) | 1 (14.3) | 4 (57.1) | |
| Total | 19 (38.8) | 18 (36.7) | 12 (24.5) | |

n: Number

a high degree of correlation between SUV_{max} of the primary tumor and tumor/background SUV_{max} rates and high Ki-67 expression levels. In the same study, SUV_{max} was found to be significantly associated with histological type and grade, pleomorphism, number of mitoses, lymphatic invasion, necrosis, oestrogen negativity, high Ki-67 level, axillary lymph node involvement and triple negativity, and it was reported that ¹⁸F-FDG uptake might be a prognostic indicator of tumor's biological behavior. Similarly, Abubakar et al. (11) found that high SUV_{max} values were associated with high Ki-67 as well as high grade, triple-negative status, and axillary lymph node involvement. In our study, we showed that high Ki-67 expression levels were associated with high SUV_{max} values in the primary tumor (p=0.001). The mean SUV_{max} was 9.46 in patients with a Ki-67 index of >30%. These results were in accordance with studies by Ekmekcioglu et al. (10) and Abubakar et al. (11). It is known that Ki-67 levels are higher in triple-negative tumors and associated with more invasive and poorer prognosis (12). According to the data of our study, unlike the literature, patients with triple-positive tumors were found to have higher Ki-67 levels, but these data were not statistically significant. However, SUV_{max} levels were significantly higher in ER and PR negative patients than in positive ones (Table 2). Recent publications indicated that PET/CT was vital in axillary lymph node staging. According to some studies, although the sensitivity of PET/CT for the detection of axillary lymph nodes in patients with breast cancer is quite high, its sensitivity is low (13,14). Orsaria et al. (15) found that sensitivity, specificity, positive, and negative predictive values of ¹⁸F-FDG PET/CT were high for axillary lymph node staging. In the same study, it was found that high SUV in both lymph nodes and primary tumor was significantly correlated with high Ki-67 expression levels. Although Chung et al. (16) found no correlation between SUV_{max} of axillary lymph node and Ki-67 expression levels, they reported that axillary lymph node examination should be performed in patients with a SUV greater than 2.3; by adopting a SUV threshold of 2.3, the sensitivity, specificity and positive predictive value of FDG-PET was 60%, 100% and 100%, respectively. In our study, we could not find a relationship between Ki-67 expression levels and SUV_{max} levels in the axillary lymph nodes.

Conclusion

According to our study, the correlation between SUV_{max} and Ki-67 expression levels was found to be moderate and significant. However, further studies with more homogeneous groups and larger sample size are needed.

Authorship Contributions

Concept: M.E.B., Z.H. Design: M.E.B., Z.H. Data Collection or Processing: M.E.B., Z.H. Analysis or

Interpretation: M.E.B., Z.H. Literature Search: M.E.B., Z.H. Writing: M.E.B.

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

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-population_group_globocan
2. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24:2206-23.
3. Wu Q, Ma G, Deng Y, et al. Prognostic Value of Ki-67 in Patients With Resected Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol* 2019;9:1068.
4. Keam B, Im SA, Lee KH, et al. Ki-67 can be used for further classification of triple-negative breast cancer into two subtypes with different response and prognosis. *Breast Cancer Res* 2011;13:22.
5. Ozkan EE, Sengul SS, Erdogan M, Gurdal O, Eroglu HE. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET/computed tomography in locoregional staging and assessment of biological and clinical aggressiveness of breast cancer subtypes. *Nucl Med Commun* 2019;40:1043-50.
6. Özmen V. Breast Cancer in Turkey. *Turkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics* 2013;6:1-6. <http://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-turkiyede-meme-kanseri-66538.html>
7. Gray E, Marti J, Wyatt JC, Brewster DH, Hall PS; SATURNE advisory group. Chemotherapy effectiveness in trial-underrepresented groups with early breast cancer: A retrospective cohort study. *PLoS Med* 2019;31;16:e1003006.
8. Kitajima K, Yamano T, Miyoshi Y, Katsuura T, Enoki T, Yamakado K. Prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT prior to breast cancer treatment. Comparison with magnetic resonance spectroscopy and diffusion weighted imaging. *Hell J Nucl Med* 2019;22:25-35.
9. Surov A, Meyer HJ, Wienke A. Associations Between PET Parameters and Expression of Ki-67 in Breast Cancer. *Transl Oncol* 2019;12:375-80.
10. Ekmekcioglu O, Aliyev A, Yilmaz S, et al. Correlation of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake with histopathological prognostic factors in breast carcinoma. *Nucl Med Commun* 2013;34:1055-67.
11. Abubakar ZA, Akepati NKR, Bikkina P. Correlation of Maximum Standardized Uptake Values in ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-computed Tomography Scan with Immunohistochemistry and Other Prognostic Factors in Breast Cancer. *Indian J Nucl Med* 2019;34:10-3.

12. Ege Aktas G, Taştekin E, Sarıkaya A. Assessment of biological and clinical aggressiveness of invasive ductal breast cancer using baseline 18F-FDG PET/CT-derived volumetric parameters. *Nucl Med Commun* 2018;39:83-93.
13. Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, et al. Utility of 18F-fluorodeoxyglucose emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in combination with ultrasonography for axillary staging in primary breast cancer. *BMC Cancer* 2008;8:165.
14. Taira T, Ohsumi S, Takabatake D, et al. Determination of indication for sentinel lymph node biopsy in clinical node-negative breast cancer using preoperative 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography fusion imaging. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:16-21.
15. Orsaria P, Chiaravalloti A, Caredda E, et al. Evaluation of the Usefulness of FDG-PET/CT for Nodal Staging of Breast Cancer. *Anticancer Res* 2018;38:6639-52.
16. Chung A, Liou D, Karlan S, et al. Preoperative FDG-PET for axillary metastases in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2006;141:788-9.



The Role of Interleukin-4 VNTR Polymorphism in Dysmenorrhea Development

İnterlökin-4 VNTR Polimorfizminin Dismenore Gelişimindeki Rolü

✉ Mehmet Esen, ✉ Ayşe Feyda Nursal*, ✉ Esra Duman**, ✉ Serbülent Yiğit***,****

Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Tokat, Turkey

*Hitit University Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Çorum, Turkey

**Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Experimental Medicine, Tokat, Turkey

***Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Tokat, Turkey

****Ondokuz Mayıs University Faculty of Veterinary, Department of Veterinary Genetics, Samsun, Turkey

Abstract

Aim: Primary dysmenorrhea (PD) is among the most common gynecological diseases in young women presenting to emergency department. It has been shown that cytokines played roles in PD pathogenesis. Interleukin-4 (*IL-4*), a cytokine, regulates multiple biological functions. The objective of the present study was to examine possible relationship between *IL-4* variable number of tandem repeat (VNTR) polymorphism and susceptibility to PD.

Methods: This study was based on a prospective cohort study design. A total of 120 patients with PD and 116 healthy controls, who presented to the emergency department between 01.12.2018 and 01.12.2019, were included in the study. *IL-4* VNTR was genotyped by polymerase chain reaction (PCR). The results of the analyses were evaluated in terms of statistically significant differences.

Results: The prevalence of genotypes of P1/P1, P1/P2, and P2/P2 for *IL-4* VNTR were 1.72%, 34.4%, and 63.7% in patients with PD, and 0.8%, 26.6%, and 72.5% in controls, respectively. There was no significant difference in distribution of genotypes and allele frequencies of *IL-4* VNTR between the groups ($p>0.05$).

Conclusion: This research is the first study to examine the relationship between *IL-4* VNTR and PD. The data of the present study did not support a relationship between *IL-4* VNTR and PD risk.

Keywords: Dysmenorrhea, interleukin-4, VNTR, PCR

Öz

Amaç: Primer dismenore (PD), acil servise kabul edilen genç kadınlarda en sık görülen jinekolojik hastalıklar arasındadır. Bazı sonuçlar sitokinlerin PD patogeneğinde rol oynadığını göstermiştir. Bir sitokin olan interlökin-4 (*IL-4*), birçok biyolojik fonksiyonları düzenler. Bu çalışmanın amacı, *IL-4* değişken ardışık tekrar sayılı (VNTR) varyantı ile PD'ye yatkınlık arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Yöntemler: Bu çalışma prospektif bir kohort çalışma tasarımına dayanmaktadır. Acil Servis'e 01.12.2018-01.12.2019 tarihleri arasında başvuran toplam 120 PD hastası ve 116 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. *IL-4* VNTR varyantının genotiplemeşi polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) analizi ile belirlendi. Analiz sonuçları istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar açısından değerlendirildi.

Bulgular: *IL-4* VNTR varyantı için P1/P1, P1/P2 ve P2/P2 genotiplerinin prevalansı sırasıyla PD hastalarında %1,72, %34,4 ve %63,7 ve kontrol grubunda %0,8, %26,6, %72,5 idi. *IL-4* VNTR varyantının genotiplerinin dağılımı ve alel frekansları gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermedi.

Sonuç: Bu araştırma *IL-4* VNTR ve dismenore arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Bu çalışmanın verileri, *IL-4* VNTR varyantı ile PD riski arasındaki ilişkiyi desteklememiştir.

Anahtar Sözcükler: Dismenore, interlökin-4, VNTR, PZR

Introduction

Dysmenorrhea, painful cramps of uterine origin during menstrual periods (1), is the major cause of emergency department visits in reproductive-age women regardless

of age, race, nationality, and socioeconomic status. It is classified as primary dysmenorrhea (PD) (menstrual pain with no organic cause) or secondary dysmenorrhea (menstrual pain due to pelvic disease) (2). The cause of PD is still not clear. Hyperproduction of uterine

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Ayşe Feyda Nursal, Hitit University Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Çorum, Turkey
Phone: +90 364 222 11 00 E-mail: feyda.nursal@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-7639-1122

Received/Geliş Tarihi: 05 May 2020 **Accepted/Kabul Tarihi:** 23 July 2020

©Copyright 2020 by The Medical Bulletin of Istanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2020 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

prostaglandin (PG), especially of PGF_{2a} and PGF₂ is held responsible for the pathophysiology. High levels of these PGs lead to increased uterine tone and high-amplitude myometrial contractions (3). PG synthesis is regulated by progesterone; when progesterone is low, as in right before the menstruation, PG levels rise (3). It has been demonstrated that PGs are involved in variety of biological actions both physiological and pathological such as pain, inflammation, body temperature, and sleep regulation (3). Strömberg et al. (4) reported, markedly higher plasma vasopressin and PGF_{2a} metabolite levels on the first day of menstruation in women with severe PD. In their study including 43 women with dysmenorrhea and 51 controls, Yeh et al. (5) found that plasma oxytocin and interleukin-6 (IL-6) levels were significantly higher in patients with dysmenorrhea than in controls. Uterine contractility might be increased by these mediators playing important roles in PD pathophysiology (6).

Interleukin-4 (IL-4), a cytokine with several biological functions, is secreted chiefly by activated T cells and monocytes, basophilic granulocyte, and mast cells (7). It is the first discovered B-cell pleiotropic cytokine induces proliferation of T cells and antibody synthesis in B cells and has a significant role in immune system (8). The third intron of the *IL-4* gene has variable number of tandem repeats (VNTR) polymorphism with 70 bp occurring as 2 to 4 repeats. The most frequent *IL-4* VNTR allelic form has three repeats (allele 1), whilst there is a less common allele that has two repeats (allele 2), and a rarer allele with four repeats (allele 3) (9). Several studies have reported a link between VNTR P1 allele and inflammatory diseases (10).

Given possible defect in *IL-4* function in PD, it was decided to examine the *IL-4* VNTR polymorphism in patients with PD.

Methods

Study Population

Protocols of the study were in line with the principles of the Declaration of Helsinki. The present study was approved by Gaziosmanpaşa University, Medical Faculty (approval no: 18-KAEK-260). The study sample included unrelated female patients with the clinical diagnosis of PD admitted to the Emergency Medicine Department of Gaziosmanpaşa University Research Hospital. Patients with menstrual cycles lasting 21-35 days and menstrual period lasting 3-7-day, who experienced painful menstruations in the past five years with pain starting 1 day prior to or on the menstruation day, were enrolled in the study. Gynecological exam revealed no pathology, no gastrointestinal, gynecologic, or autoimmune diseases, and previous pelvic operation. Unrelated healthy women with no gynecological pathologies found in annual

gynecologic examination were included in the study. They had no regularly used drugs (i.e. nonsteroidal anti-inflammatory drugs/oral contraceptives). The patients and healthy controls were Turkish, living in the Black Sea region of Turkey. All participants gave informed written consent before participating in the study.

Confounders

A clinical data collection form was created, and age, age at menarche, marital status, family history of dysmenorrhea, children, smoking status, alcohol consumption, history of rheumatoid arthritis (RA), familial Mediterranean fever, arthralgia and lumbar pain, effect of dysmenorrhea on school performance, oral drug use, intramuscular medication use and Life Satisfaction Scale score were recorded. Life satisfaction refers to as a person's subjective, global evaluation of the positivity of his/her life as a whole or with specific domains of life (e.g. family life, school experiences). The Life Satisfaction Scale is used extensively as a measure of life satisfaction component of subjective well-being with a minimum score of 3 and maximum 8; the lower score indicates lower life satisfaction.

Genotyping

Genomic DNAs from whole blood of patients and the control group taken with standard procedures (Sigma-Aldrich, St. Louis, MI, USA) were kept at -20 °C. Analyses on VNTR polymorphism of *IL-4* were made in line with previously described protocols (9). A 25 µL reaction mixture with 50 ng DNA, 0.8 µM of primers, 200 µM of each dNTP, 2.5 mM MgCl, 1.5 units of Taq polymerase, and 2.5 µL 10× KCl buffer were used for polymerase chain reaction (PCR). Forward 5' AGG CTG AAA GGG GGA AAG C3' and reverse 5'-CTG TTC ACC TCA ACT GCT CC-3' primers were used for amplification in the first denaturation at 95 °C for 5 minutes, 30 denaturation cycles at 94 °C for 30 s, annealing at 58 °C for 45 s, extension at 72 °C for 1 minute, and the last extension at 72 °C for 10 minutes. The separation of PCR products was carried out with 3% agarose gel, and visualization was carried out with ethidium bromide staining. PCR products were 183 bp for P1 allele, and 253 bp for P2 allele.

Statistical Analysis

The Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS, version 20), and OpenEpi Info package v 3.01 (www.openepi.com) were used for statistical analyses. All data were expressed as mean ± standard deviation. The relationships between *IL-4* VNTR polymorphism and clinical and demographical characteristics of patients were analyzed with χ^2 test, Fisher's exact test, or ANOVA test. To evaluate risk factors, Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were employed. All p values

were binary. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant. Additionally, Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins (STRING) analysis was added (Figure 1).

Results

A total of 236 subjects [120 PD females (mean age: 25.64±4.24 years) and 116 healthy females (mean age: 25.76±4.23 years)] were genotyped for *IL-4* VNTR polymorphism. Baseline clinical and demographic features of the patient and control groups are given in Table 1.

The *IL-4* VNTR polymorphism genotype and allele frequency distribution in study and control groups is given in Table 2. The 3 *IL-4* genotypes were classified as: P1/P1 (183 bp), P2/P2 (253 bp) and P1/P2 (183 and 253 bp fragments). The frequencies of P1/P1, P1/P2, and P2/P2 genotypes of VNTR variant in patients were 1.72%,

34.4%, and 63.7% and in controls were 0.8%, 26.6%, and 72.5%, respectively. The distribution of genotype of *IL-4* VNTR polymorphism was not statistically different between PD patient and control groups ($p>0.05$). P1 and P2 allele frequencies were; 18.9% and 81.0% in patient group, respectively; and 14.1% and 85.8% in the control group, respectively. There was no significant difference in the allele frequencies of *IL-4* VNTR between the study and control groups ($p>0.05$, OR: 0.705, CI 95%: 0.43-1.15).

The STRING database collects scores and integrates all publicly available sources of protein-protein interaction information. Analyzing the IL-4 protein with STRING database, predicted the functional partners of the protein with high confidence (score: 0.7) as: IL-6, TNF, IL1-B, CXCL8, IL-4R, CCL2, IL-18, IL-13RA1, STAT6, IL-2RG. Figure 1 shows the interaction network of these proteins.

Discussion

Menstruation is a physiological event that occurs in cycles. Various problems might occur (irregular menstruation, excessive hemorrhage, and dysmenorrhea). Dysmenorrhea is generally defined as severe, painful, cramping sensation in the lower abdomen frequently associated with perspiration, headache, nausea, vomiting, and diarrhea (11). Its worldwide prevalence varies between 28% and 71.7% (12,13). In a study conducted with university students in Turkey, the prevalence was found to be 87.7% (14). There is a scarce number of studies about genetic susceptibility to dysmenorrhea. A study involving monozygotic/dizygotic Australian twins by Treloar et al. (15) showed that genetic factors were responsible for 39% of longitudinally stable variation in

Table 1. Baseline clinical and demographics features of the patients and controls

| Characteristics | Control group (n=116) (%) | Patient group (n=120) (%) |
|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Age, mean ± SD, years | 25.76±4.23 | 25.64±4.24 |
| Menarche age | - | 12.28±0.63 |
| Marital status, yes/no, n (%) | - | 50/66 (43.1/56.9) |
| Family history, yes/no, n (%) | - | 50/66 (43.1/56.9) |
| Children, n (%) | | |
| 0, n (%) | - | 80 (69.0) |
| 1, n (%) | - | 11 (9.5) |
| 2, n (%) | - | 19 (16.4) |
| 3, n (%) | - | 6 (5.2) |
| Smoking, yes/no, n (%) | - | 10/106 (8.6/91.4) |
| Alcohol, yes/no, n (%) | - | 3/113 (2.6/97.4) |
| RA history yes/no, n (%) | - | 2/114 (1.7/98.3) |
| FMF history, yes/no, n (%) | - | 4/112 (3.4/96.6) |
| Arthralgia, yes/no, n (%) | - | 2/114 (1.7/98.3) |
| Lumbar pain, yes/no, n (%) | - | 8/108 (6.9/93.1) |
| School effect, yes/no, n (%) | - | 12/104 (10.3/89.7) |
| Oral drug use, yes/no, n (%) | - | 103/13 (88.8/11.2) |
| IM medication use, yes/no, n (%) | - | 13/103 (11.2/88.8) |
| Life Satisfaction Score, n (%) | | |
| 3, n (%) | - | 2 (1.7) |
| 4, n (%) | - | 4 (3.4) |
| 5, n (%) | - | 4 (3.4) |
| 6, n (%) | - | 6 (5.2) |
| 7, n (%) | - | 79 (68.1) |
| 8, n (%) | - | 21 (18.1) |

SD: Standard deviation, RA: Rheumatoid arthritis, FMF: Familial Mediterranean fever, IM: Intramuscular, n: Number

Table 2. Genotype and allele frequencies of *IL-4* VNTR variant in groups

| <i>IL-4</i> VNTR | Patient group (n=116) (%) | Control group (n=120) (%) | p | OR (CI 95%) |
|-------------------|---------------------------|---------------------------|-------|-------------------|
| Genotypes | | | | |
| P1/P1 | 2 (1.72) | 1 (0.8) | >0.05 | |
| P1/P2 | 40 (34.4) | 32 (26.6) | | |
| P2/P2 | 74 (63.7) | 87 (72.5) | | |
| P1/P1+P1/P2:P2/P2 | 42:74 | 33:87 | >0.05 | 0.669 (0.38-1.16) |
| P1/P1:P1/P2+P1/P2 | 2:114 | 1:119 | >0.05 | 0.480 (0.01-6.38) |
| Alleles | | | | |
| P1 | 44 (18.9) | 34 (14.1) | >0.05 | 0.705 (0.43-1.15) |
| P2 | 188 (81.0) | 206 (85.8) | | |

IL-4: Interleukin-4, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval, n: Number, VNTR: Variable number of tandem repeats
Data were analyzed by Fischer exact or χ^2 test

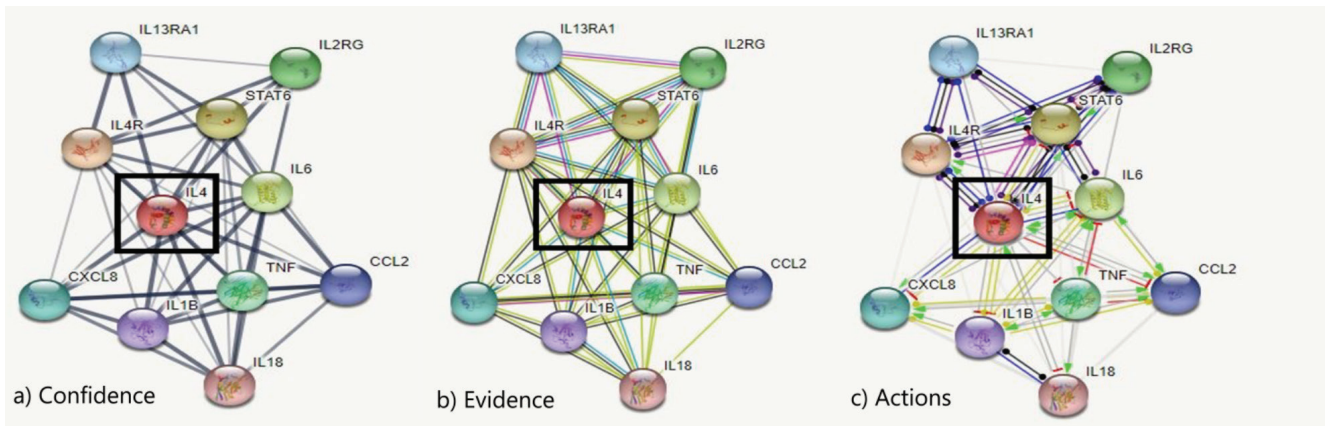


Figure 1. Interactions of IL-4 protein, according to STRING data base predictions:

a) Confidence network: stronger associations are represented by thicker lines, weak associations are represented by thin lines b) This network represents the types of evidences for the association c) Presentation of the different modes of action, involving in the protein-protein interactions.

IL-4 protein is evidenced with a square, STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets.

IL-4: Interleukin-4, *STRING*: Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins

menstrual flow, 55% for pain, and 77% for perceived limitations.

Pre-clinical studies assume that PG-dependent events induce dysmenorrhea in most women. The onset of menstruation is associated with simultaneous reduction in circulating progesterone and estradiol levels, promoting increased transcription of endometrial collagenase, matrix metalloproteinase, and inflammatory cytokines (16). Peripheral blood analysis in dysmenorrheal women showed extravagant production and levels of oxytocin, PGF 2α , vasopressin and IL-6 (4,5,17,18). PGs are important inflammation mediators. Along with its role as a vasodilator, it has been reported that PGE 2 synergizes with IL-8 (19), and that progesterone withdrawal, hypoxia, and PGE 2 modulate endometrial IL-8 by acting through HIF-1 and NF- κ B (20). Menstruation can be considered an inflammatory process manifested by tissue demolition and involvement of inflammatory cells. What is more, there is a significant increase in leukocytes, especially in neutrophils, uNK cells and macrophages in the endometrium where they constitute maximum 40% of stromal cells just before menstruation (21).

IL-4, a pleotropic cytokine encoded by a gene found on the long arm of chromosome 5, is believed to be important for Th2 responses because it controls the differentiation of precursor T helper cells into Th2 subset mediating humoral immunity and modulate antibody generation. Besides, IL-4 hinders the synthesis of the proinflammatory cytokines including TNF- α , IL-6 and IL-1 α and destructive enzymes by monocytes and this

emphasizes its strong anti-inflammatory effect (22). There are VNTRs in cytokine genes and various single nucleotide polymorphisms that could have impact on genetic predisposition to some disorders and carcinomas. The 70-base-pair (bp) VNTR variant in the third intron of the *IL-4* gene may modify the expression level of this gene, with P1 allele increasing IL-4 expression compared to P2 allele (9). Studies on the relationship between VNTR variant of *IL-4* gene have been conducted in different populations having several different morbidities with contradictory outcomes. Numerous research have reported the relationship *IL-4* VNTR polymorphism with immunologic diseases such as RA (23), systemic lupus erythematosus (24), vitiligo (25), multiple sclerosis (26), alopecia areata (27), and recurrent aphthous stomatitis (28). There are some studies suggesting a relationship between dysmenorrhea and inflammation. In their study, Ma et al. (6) suggested that underlying inflammatory responses vary in patients with dysmenorrhea even in the lack of pain, which may be an etiological factor in dysmenorrhea. Dogru et al. (29) assessed the relationship of *MIF-173* and *TNF-308* genetic variants with clinical characteristics of PD. They found a statistically significant relationship between gene *MIF-173G/C* polymorphism and age at menarche and history of back pain in patients with dysmenorrhea ($p=0.003$ and $p=0.042$, respectively). Furthermore, they reported that genotype and allele frequencies of *TNF-308G/A* polymorphism were significantly different between dysmenorrhea patients and controls ($p=0.023$ and $p=0.009$, respectively). Erten

et al. (30) reported that there was a significant increase in *MEFV* gene mutation frequency in dysmenorrhea patients compared with controls. *MEFV* gene encodes a protein, pyrin, involving in inflammatory response (31). However, Ozsoy et al. (32) suggested that there was no significant association between *IL-6* gene promoter -572G/C and -597G/A polymorphisms and PD.

The study aimed to determine the relationship between 70-bp VNTR variant of intron-3 of *IL-4* gene and PD development. It was found that all subjects included had two alleles (P1 and P2). No significant differences were detected in terms of genotype and allele frequencies in *IL-4* VNTR polymorphism between the groups.

Study Limitations

This study has several limitations. One of the limitations of our study is the relatively small sample size. The population studied consisted of only Turkish subjects. Due to interethnic variability, further studies on other ethnic populations are needed for validation of our findings.

Conclusion

Dysmenorrhea is a common problem among young women. Our results suggest that *IL-4* VNTR polymorphism does not contribute to the PD etiopathogenesis. Unexplained mechanisms and multiple factors involved in the pathogenesis of PD necessitate further studies on this issue.

Authorship Contributions

Concept: A.F.N., S.Y. Design: S.Y., M.E. Data Collection or Processing: M.E. Analysis or Interpretation: S.Y., E.D. Literature Search: A.F.N., S.Y. Writing: A.F.N.

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest concerning the authorship and publication of this article.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

- Kafaei Atrian M, Abbaszadeh F, Sarvieh M, Sarafraz N, Asghari Jafarabadi M. Investigating the effect of pressure on third liver point on primary dysmenorrhea: a randomized controlled clinical trial. *Iran Red Crescent Med J* 2013;15:848-53.
- Barcikowska Z, Rajkowska-Labon E, Grzybowska ME, Hansdorfer-Korzon R, Zorena K. Inflammatory Markers in Dysmenorrhea and Therapeutic Options. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:1191.
- Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update* 2015;21:762-78.
- Strömberg P, Akerlund M, Forsling ML, Granström E, Kindahl H. Vasopressin and prostaglandins in premenstrual pain and primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;63:533-8.
- Yeh ML, Chen HH, So EC, Liu CF. A study of serum malondialdehyde and interleukin-6 levels in young women with dysmenorrhea in Taiwan. *Life Sci* 2004;75:669-73.
- Ma H, Hong M, Duan J, et al. Altered cytokine gene expression in peripheral blood monocytes across the menstrual cycle in primary dysmenorrhea: a case-control study. *PLoS One* 2013;8:e55200.
- Heeb LEM, Egholm C, Boyman O. Evolution and function of interleukin-4 receptor signaling in adaptive immunity and neutrophils. *Genes Immun* 2020;21:143-9.
- Hussein YM, El-Shal AS, Rezk NA, Abdel Galil SM, Alzahrani SS. Influence of interleukin-4 gene polymorphisms and interleukin-4 serum level on susceptibility and severity of rheumatoid arthritis in Egyptian population. *Cytokine* 2013;61:849-55.
- Mout R, Willemze R, Landegent JE. Repeat polymorphisms in the interleukin-4 gene (*IL-4*). *Nucleic Acids Res* 1991;19:3763.
- Kok YY, Ong HH, Say YH. Interleukin-1 Receptor Antagonist and Interleukin-4 Genes Variable Number Tandem Repeats Are Associated with Adiposity in Malaysian Subjects. *J Obes* 2017;2017:4104137.
- Al-Matouq S, Al-Mutairi H, Al-Mutairi O, et al. Dysmenorrhea among high-school students and its associated factors in Kuwait. *BMC Pediatr* 2019;19:80.
- Burnett MA, Antao V, Black A, et al. Prevalence of primary dysmenorrhea in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27:765-70.
- Pitts MK, Ferris JA, Smith AMA, Shelley JM, Richters J. Prevalence and correlates of three types of pelvic pain in a nationally representative sample of Australian women. *Med J Aust* 2008;189:138-43.
- Midilli TS, Yasar E, Baysal E. Dysmenorrhea characteristics of female Students of health school and affecting factors and their knowledge and use of complementary and alternative medicine methods. *Holist Nurs Pract* 2015;29:194-204.
- Treloar SA, Martin NG, Heath AC. Longitudinal genetic analysis of menstrual flow, pain, and limitation in a sample of Australian twins. *Behav Genet* 1998;28:107-16.
- Oladosu FA, Tu FF, Hellman KM. Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:390-400.
- Liedman R, Hansson SR, Howe D, et al. Reproductive hormones in plasma over the menstrual cycle in primary dysmenorrhea compared with healthy subjects. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:508-13.
- Akerlund M. Involvement of oxytocin and vasopressin in the pathophysiology of preterm labor and primary dysmenorrhea. *Prog Brain Res* 2002;139:359-65.

19. Colditz IG. Effect of exogenous prostaglandin E2 and actinomycin D on plasma leakage induced by neutrophil-activating peptide-1/interleukin-8. *Immunol Cell Biol* 1990;68:397-403.
20. Maybin JA, Hirani N, Jabbour HN, Critchley HOD. Novel roles for hypoxia and prostaglandin E2 in the regulation of IL-8 during endometrial repair. *Am J Pathol* 2011;178:1245-56.
21. Salamonsen LA, Woolley DE. Menstruation: induction by matrix metalloproteinases and inflammatory cells. *J Reprod Immunol* 1999;44:1-27.
22. Genevay S, Di Giovine FS, Perneger TV, et al. Association of interleukin-4 and interleukin-1B gene variants with Larsen score progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;47:303-9.
23. Cantagrel A, Navaux F, Loubet-Lescoulié P, et al. Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-4, and interleukin-10 gene polymorphisms: relationship to occurrence and severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1093-100.
24. Wu MC, Huang CM, Tsai JJ, Chen HY, Tsai FJ. Polymorphisms of the interleukin-4 gene in chinese patients with systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Lupus* 2003;12:21-5.
25. Imran M, Laddha NC, Dwivedi M, et al. Interleukin-4 genetic variants correlate with its transcript and protein levels in patients with vitiligo. *Br J Dermatol* 2012;167:314-23.
26. Kantarci OH, Schaefer-Klein JL, Hebrink DD, et al. A population-based study of IL4 polymorphisms in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2003;137:134-9.
27. Kalkan G, Karakus N, Baş Y, et al. The association between Interleukin (IL)-4 gene intron 3 VNTR polymorphism and alopecia areata (AA) in Turkish population. *Gene* 2013;527:565-9.
28. Kalkan G, Yigit S, Karakus N, Baş Y, Seřkin HY. Association between interleukin 4 gene intron 3 VNTR polymorphism and recurrent aphthous stomatitis in a cohort of Turkish patients. *Gene* 2013;527:207-10.
29. Dogru HY, Ozsoy AZ, Karakus N, Delibas IB, Isguder CK, Yigit S. Association of Genetic Polymorphisms in TNF and MIF Gene with the Risk of Primary Dysmenorrhea. *Biochem Genet* 2016;54:457-66.
30. Erten S, Altunoglu A, Keskin HL, et al. Increased frequency of MEFV gene mutations in patients with primary dysmenorrhea. *Mod Rheumatol* 2013;23:959-62.
31. Manukyan G, Aminov R. Update on Pyrin Functions and Mechanisms of Familial Mediterranean Fever. *Front Microbiol* 2016;7:456.
32. Ozsoy AZ, Karakus N, Yigit S, Cakmak B, Nacar MC, Yilmaz Dogru H. The Evaluation of IL6 and ESR1 Gene Polymorphisms in Primary Dysmenorrhea. *Immunol Invest* 2016;45:75-86.



Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi İlişkili Kanama Komplikasyonu ve Kolay Yönetimi

Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Related Bleeding Complication and Easy Management

Adnan Hut, Mikail Çakır

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) safra yolları ve pankreas hastalıklarında tedavi edici, girişimsel endoskopik bir yöntemdir. Pankreatit, perforasyon, kolanjit, kanama gibi ciddi komplikasyonları vardır. Amacımız kanama komplikasyonu ve yönetimi açısından farkındalık oluşturmak ve kendi yaklaşımımızın etkinliğini değerlendirmektir.

Yöntemler: 1 Ocak 2016 - 31 Mart 2019 tarihleri arasında ilk kez ERCP uygulanan ve başarılı endoskopik sfinkterotomi yapılan 288 hastanın tıbbi kayıtları incelendi. İşlem sırasında veya sonrasında kanama komplikasyonu gelişen 19 hastanın komorbiditeleri ve kanama yönetimi incelendi.

Bulgular: On beş (%5,2) hastada işlem sırasında, dört (%1,4) hastada ise işlem sonrasında kanama tespit edildi. Kanayan 19 hastanın 12'sinde (%63,2) eşlik eden bir komorbidite vardı. Hastanın herhangi bir komorbiditesinin olması ve iğne uçlu papillotomi ile koterin Cut modunda pre-cut yapılması kanama komplikasyonunun ortaya çıkması açısından anlamlıydı. Tek komorbidite mevcudiyetinde kanama açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Kanamaya sebep olabilecek komorbiditeler ön-etkin yaklaşımla değerlendirilip gerekli tedaviler yapılarak ve tedbirler alınarak ERCP yapılmalıdır. İğne uçlu papillotomi ile pre-cut yapılırken koterin Cut modunda hızlı kesim yapılmamalı ve işleme koagulation modu ile kontrollü devam edilmelidir. Adrenalin enjeksiyonu ve balon tamponat en kolay kanama durdurucu yöntemdir ve ilk yaklaşım önerimizdir.

Anahtar Sözcükler: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi, kanama, endoskopik sfinkterotomi, adrenalin enjeksiyonu

Abstract

Aim: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) has serious complications such as pancreatitis, perforation, cholangitis and bleeding. Our aim is to raise awareness about bleeding complication and management also to evaluate effectiveness of our approach.

Methods: We analyzed medical records of 288 patients who underwent ERCP for the first time with successful endoscopic sphincterotomy between January 1, 2016 and March 31, 2019. Nineteen patients who developed bleeding complication during or after the procedure were evaluated.

Results: Bleeding occurred in fifteen (5.2%) patients during the procedure and in four (1.4%) after the procedure. Of the 19 patients with bleeding, 12 (63.2%) had a comorbid condition. Presence of a comorbidity and pre-cut with needle-knife papillotome in cautery cut mode were associated with bleeding complication. Single comorbidity was not significant in terms of bleeding.

Conclusion: Comorbidities that may cause bleeding should be evaluated with a pro-active approach and ERCP should be performed after necessary treatments and precautions. While pre-cutting with needle-knife papillotome, fast cutting should not be done in cautery cut mode and operation should be continued with controlled coagulation mode. We assume that adrenaline injection and balloon tamponade are the easiest methods and first-choice approach.

Keywords: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, bleeding, endoscopic sphincterotomy, adrenaline injection

Giriş

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) safra yolları ve pankreas hastalıklarında tedavi edici girişimsel endoskopik bir yöntem olarak önemini korumaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme ve manyetik rezonans kolanjiopankreatografinin (MRCP) yaygınlaşması ile tanısıl ERCP oranı oldukça azalmıştır. En sık koledok taşlarının çıkarılması olmak üzere kolanjitte, tıkanma sarılığında, biliyer striktürlerde, periampullar bölge tümörlerinde (biyopsi, stentleme), pankreatitlerde, safra fistüllerinde, pankreas fistüllerinde duodenuma drenajı sağlamak (sfinkterotomi, pankreatik kanal sfinkterotomisi, stentleme) için kullanılmaktadır.

ERCP ayaktan yapılan bir işlem olmakla birlikte %4-16 arasında değişen; pankreatit, kanama, kolanjit, perforasyon gibi ciddi komplikasyon oranına sahiptir (1). Tringali ve ark.'nın (2) Haziran 2020 derlemesinde ERCP ilişkili ciddi kanama komplikasyonu %1-2 arasında bildirilmektedir fakat risk faktörlerine ve çalışmanın kendi tanımına göre oran değişmekte ve bu çalışmalarda %0,5-5 arası bir oran verilmektedir (3).

Risk faktörleri olarak koagülopati, siroz, böbrek yetmezliği, antikoagülan ve antiplatelet ilaç kullanımı, hemodiyaliz, papillanın hızlı kesilmesi, sfinkterotomi uzunluğu, ince uçlu sfinkterotom (pre-cut) kullanılması, papillektomi öne çıkmaktadır (2,4). ERCP öncesinde hastaların risk faktörleri ve komorbiditeleri açısından değerlendirilmesi, platelet sayılarının, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve uluslararası düzeltme oranı (INR) düzeylerinin bilinmesi; gerekli tedavilerin yapılması kanama komplikasyonun önlenmesinde önemlidir.

Kanama endoskopik sfinkterotomi (ES) ile direkt ilişkilidir ve kendini sınırlayan önemsiz kanamadan hayatı tehdit edecek derecede önemli kanamaya yol açabilir. ERCP'ye bağlı mortalitede %0,3'lük orana sahiptir ve işlem sırasında veya gecikmiş olarak onuncu güne kadar herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir (5,6). Acil endoskopik girişimler ile adrenalın veya sklerozan madde enjeksiyonu, balon ile tamponat, endoklip, termal veya mekanik yöntemlerden stentlemeye ve anjiyografik embolizasyona, açık cerrahiye kadar değişebilen kanama durdurucu yöntemler literatürlerde açıklanmıştır (6,7).

Amacımız ES-ERCP'ye bağlı kanamaların önlenmesi ve tedavisi açısından farkındalık oluşturmak ve kendi kliniğimizdeki uygulamamızın ve yaklaşımımızın etkinliğini değerlendirmektir.

Yöntemler

1 Ocak 2016 - 31 Mart 2019 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Cerrahi Endoskopi Ünitesi'nde, ilk kez ERCP uygulanan ve başarılı ES yapılan

288 hastanın tıbbi kayıtları, ERCP raporları ve takip notları retrospektif olarak incelendi. İşlem sırasında veya sonrasında kanama komplikasyonu nedeniyle endoskopik girişim veya konzervatif takip yapılan 19 hasta ayrıldı. Birden fazla ERCP uygulanan daha önceden sfinkterotomize hastalar ve başarılı ES yapılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar elektif hazırlanıp randevu verilerek yatırılan veya acilden kolanjit, biliyer pankreatit, tıkanma sarılığı nedeniyle yatırılarak takip edilirken acil ERCP yapılanlardan oluşmaktaydı.

Elektif ERCP uygulanan tüm hastalar da cerrahi servise yatırılarak işleme alındı ve en az 24 saat takip edildi. Klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri ile bir komplikasyon düşünülmeyen hastalar taburcu edildi.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, klinik hikayeleri, laboratuvar ve radyolojik incelemeleri, ERCP endikasyonları, komorbiditeleri, ERCP bulguları, ERCP sırasında veya takipte gelişen kanama komplikasyonları ve yönetimi değerlendirildi.

ERCP İşlemi

Sedasyon anestezisi altında semi-prone pozisyonda yandan görüşlü duodenoskop ile duodenal papilla (DP) karşıya alınıp sfinkterotom (papillotom) ile kanüle edilebilirse kontrollü mini dozlarda kontrast madde verilerek kolanjiopankreatografi görüntülerine göre koledok veya pankreatik kanalda olup olmadığı değerlendirildi. Koledok kanüle edilecekse pankreatik kanalda olmadığından emin olduğunda sfinkterotomi tamamlandı. Pankreatik kanal görüntülenirse manipülasyon değiştirilerek koledok kanüle edilmeye çalışıldı. DP papillotom ile kanüle edilemediğinde kılavuz telli kateter kullanılır, bu da başarısız olursa iğne uçlu papillotom ile pre-cut sfinkterotomi yapılarak kanülasyon başarılmaya çalışıldı.

On beş dakika içerisinde kanülasyon ve ES gerçekleşmediyse zor ERCP olarak değerlendirildi.

Görüntüyü bozan ve sızan kanamalar işlem sırasında balon tamponad veya 1/10000 adrenalın enjeksiyonu ile durdurulmaya çalışıldı.

Tanımlar

Hemen kanama: İşlem sırasında görüntüyü bozan-sızan kanama

Gecikmiş kanama: On güne kadar olan ve kan transfüzyonu (KT) gerektiren kanamalar

Önemsiz kanama: Kendini sınırlayan ve konzervatif takibin yeterli olduğu kanamalar

Önemli kanama: Hemoglobinde 3 gr/dL'den fazla düşüş

ERCP sonrası kanama şiddeti bir konsensüs çalışması ile derecelendirilmiştir (2,8).

Hafif: Hemoglobin düşüşü 3 gr/dL'den az olup KT gerektirmeyen

Orta: Dört ünite veya daha az KT gereken, anjiyografik veya cerrahi girişim gerektirmeyen

Şiddetli: Beş ünite veya daha fazla KT yapılan, anjiyografik veya cerrahi girişim gerektiren

Etik

T.C. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 29 Temmuz 2020 tarih ve 293 sayılı ile onaylanmış ve izni alınmıştır. Hastalar cerrahi servise ilk yatış onam formu ve ERCP işlemi ilgili onam formunda yazılı ve sözlü olarak; bir eğitim ve araştırma hastanesinde buldukları, tıbbi bilgilerinin kimlikleri belli olmamak kaydıyla araştırmalarda kullanılabilmesi hususunda bilgilendirilmişlerdir ve imzaları alınmıştır. Çalışma Helsinki deklarasyonu kuralları ile uyumludur.

Bulgular

İki yüz seksen sekiz hastanın yaş ortalaması 57,4 olup 27 ile 85 arasında değişmekteydi. Yüz sekseni (%62,5) kadın, 108'i (%37,5) erkekti. En sık endikasyon koledokolitiazis idi. Poliklinikten elektif hazırlanan veya acilden tıkanma sarılığı ile yatırılan 205 (%71,2) hastaya koledokolitiazis nedeniyle ERCP uygulandı. Diğer endikasyonlar Tablo 1'de gösterilmektedir.

Hastaların komorbiditeleri değerlendirildiğinde en sık diabetes mellitus; 93 (%32,3) hastada ve İskemik kalp hastalığı/hipertansiyon; 71 (%24,7) hastada tespit edildi.

İç hastalıkları kliniğinde takip edilen dört (%1,7) sirotik hastaya koledokolitiazis nedeni ile ERCP uygulandı. Tablo

| Tablo 1. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi endikasyonları | |
|---|-------------------|
| Endikasyonlar | Hasta sayısı ve % |
| Koledokolitiazis | 205 (%71,2) |
| Kolanjit | 21 (%7,3) |
| Kolesistit/biliyer pankreatit | 8 (%2,8) |
| Periampuller tümör (stent/biyopsi) | 35 (%12,2) |
| Koledok yaralanması*/safra fistülü | 6 (%2,0) |
| Kist hidatik** tıkanma sarılığı veya safra fistülü | 4 (%1,4) |
| Biliyer striktür (stent) | 2 (%0,7) |
| Tanısalmı*** (diğer nedenler/Oddi sfinkteri disfonksiyonu) | 7 (%2,4) |
| Toplam | 288 (%100) |

*Laparoskopik kolesistektomi ilişkili koledok yaralanması/safra fistülü
 **Kist hidatik ameliyatı sonrası safra fistülü ve kız veziküllere bağlı tıkanma sarılığı
 ***Tıkanma sarıklı, biyokimyasal laboratuvar bozuklukları olan ve MR-MRCP bulgusu olmayan/ERCP-ES ile düzelen hastalar
 MR: Manyetik rezonans görüntüleme, MRCP: Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi, ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi, ES: Endoskopik sfinkterotomi

2'de komorbiditeler ve antikoagülan/antiplatelet ilaç kullanımı oranları gösterilmektedir.

İşlem sırasında ve işlem sonrasında kanama tespit edilen hastaların dağılımı Tablo 3'te gösterilmektedir.

İşlem ilişkili olarak sfinkterotominin pre-cut ile yapılmasının, koterin Cut modunda veya Coagulation modunda kullanılmasının ya da zor ERCP'nin kanamaya etkisi Tablo 4'te gösterilmiştir.

Çalışmanın tümünden çıkan iki sonuç dikkat çekmekteydi (Tablo 5).

Tartışma

Pankreatobiliyer sistem hastalıklarının tedavisinde önemini korumakta olan ERCP işleminin komplikasyonlarının farkında olmak ve önceden önleyici tedbirler açısından

| Tablo 2. Komorbiditeler ve ilaç kullanımı | |
|--|----------------------|
| Hastalık | Sayı, %, aralık |
| Diabetes mellitus | 93 (%32,3) |
| İskemik kalp hastalığı/hipertansiyon | 71 (%24,7) |
| Kronik obstruktif akciğer hastalığı/bronşial astim | 37 (%12,8) |
| Siroz | 4 (%1,4) |
| Kronik böbrek yetmezliği | 18 (%6,2) |
| Kanser (Periampuller ve diğer) | 43 (%15) |
| Antikoagülan ilaç kullanımı | 41 (%14,2) |
| Antiplatelet ilaç kullanımı | 45 (%15,6) |
| Platelet sayısı <50000/mm ³ | 3 (%1) (20000-50000) |
| INR >1,5 | 10 (%3,5) (1,5-4,3) |
| INR: Uluslararası düzeltme oranı | |

| Tablo 3. Kanama tespit edilen hastaların dağılımı | | | |
|---|-----------------|--------------------------|----------------------------|
| Endikasyon | Komorbidite | İşlem sırasında (B*/A**) | İşlem sonrasında B/A/T***) |
| Koledokolitiazis | Yok | 4 (2B, 2A) | 1 (A) Orta şiddette |
| | DM | 2 (2B) | |
| | Siroz | 1 (A) | |
| | KBY | 1 (A) | 1 (A) Orta şiddette |
| | Antiplatelet İK | 2 (B + A) | |
| | Antikoagülan İK | 2 (B + A) | |
| Periampuller Tm | Yok | 2 (2A) | |
| Kolanjit | DM | 1 (B) | 1 (T) Hafif şiddette |
| Tanısalmı | İKH | | 1 (T) Hafif şiddette |
| TKH K. mrb (n=19) | 12 (%63,2) | 15 (%5,2) | 4 (%1,4) |

*B: Balon tamponat, **A: Adrenalin enjeksiyonu, ***T: Konzervatif takip, DM: Diabetes mellitus, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, İK: ilaç kullanımı, İKH: İskemik kalp hastalığı, TKH K. mrb: Toplam kanayan hasta morbiditesi, n: Sayı

Tablo 4. İşleme bağlı kanama komplikasyonu (hasta sayısı ve yüzde)

| | K. Cut modu | K. Coagulation modu | Zor ERCP |
|--------------------------|-------------|---------------------|-----------|
| İU* Pre-cut (Kanayan) | 6 (%2,1) | 3 (%1) | 2 (%0,7) |
| N** Papillotom (Kanayan) | 3 (%1) | 7 (%2,4) | 3 (%1) |
| İU Pre-cut (Kanamayan) | 11 (%3,8) | 35 (%12,2) | 8 (%2,8) |
| N Papillotom (Kanamayan) | 24 (%8,4) | 199 (%69,1) | 8 (%2,8) |
| Toplam (n=288) | 44 (%15,3) | 244 (%84,7) | 21 (%7,3) |

*İU: İğne uçlu papillotom, **N: Normal yay papillotom, K: Koter, ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi n: Sayı

Tablo 5. Kanama komplikasyonu açısından değerlendirme

| | |
|---|-------------------------|
| Komorbidite varlığı 12 hasta (n=19) | %63,2 (%37,8 kanamayan) |
| İğne uçlu pre-cut/Koter Cut modu 6 hasta (n=19) | %31,6 (%15,8 kanamayan) |
| n: Sayı | |

hastayı iyi değerlendirmek gerekir. ERCP sonrası pankreatik ve retroperitoneal perforasyon mortal seyredebilecek komplikasyonlardır. Kanama ise sıklıkla konservatif takibe cevap verse de beş ünite kan transfüzyonu gerektiren şiddetli kanamalarda anjiyografik embolizasyon ve cerrahi girişim gerekebilir. Ayaktan yapılan ve 2-4 saat izlem sonrası evine gönderilen hastalar kanama hususunda uyarılmalı; hematemez, melena, halsizlik durumunda hastaneye geri dönmeleri sağlanmalıdır.

ERCP uygulamalarımızda hastalar cerrahi servise yatırılarak işlem öncesi değerlendirilmekte ve işlem sonrası en az 24 saat klinik ve laboratuvar takip yapılmaktadır. Bu yönüyle diğer çalışmalardan farklıdır.

Riskli komorbiditeleri olan hastaların trombosit sayıları 50000/mm³'den az ise uygun zamanlama ile trombosit süspansiyonu verilerek, sayı 50-80000 arasında tutulmalıdır (9). INR değerinin 1,2 altında tutulmasının güvenli olduğu derleme çalışmalarda önerilse de rutin INR bakılmasının gerekmediğini ve ERCP sonrası kanamaya etki etmediğini iddia eden çalışmalar da vardır (2,10). Kendi uygulamamızda INR değeri 1,5 altında tutularak (11) hastalar ERCP işlemine alınmıştır. INR'si yüksek on hastaya (1,5-4,3 aralığında) taze donmuş plazma transfüzyonu yapıldı. Bu hastaların yedisi (%70) antikoagülan kullanmakta, iki (%20) hasta kronik böbrek yetmezliği, bir (%10) hasta ise sirotik idi. Antikoagülan ilaçlar işlemden 5 gün önce kesildi. İşlemden 3 gün sonra tekrar başlandı. Aspirinin kesilmesini öneren (özellikle papillektomi/rezeksiyon yapılacaksa) çok sayıda çalışma olmakla birlikte son yıllarda literatürde buna gerek olmadığını iddia eden çalışmalar da vardır (12-15). Kendi uygulamamızda aspirini işlemden 5 gün önce kesmekteyiz.

Çalışmamızda kanama saptanan 19 hastanın 12'sinde (%63,2) bir komorbidite vardı ve kanama riskini olmayanlara göre artırmaktaydı. Tek tek komorbidite ile kanama ilişkisi tespit edilmedi. İğne uçlu papillotom ile koterin Cut modunda pre-cut yapılması kanama komplikasyonunu

daha çok ortaya çıkarmaktaydı. Cut modunda altı (%31,6) hastada kanama tespit edildi.

Kanama ES ile direkt ilişkili olup, literatür kanama komplikasyonunu azaltmak için pre-cut'ta dikkatli olunmasını, koterin Cut modunun hızlı kesmeye neden olmamasını önermektedir. Pre-cut veya normal papillotom ile sfinkterotomi sırasında Cut modu ile yavaş başlama ve Coagulation moduyla devam edilmesi ya da miks akım koterizasyon kullanımı daha güvenlidir (16,17). Bu çalışmada elde edilen ikinci sonuç iğne uçlu papillotom ile koterin Cut modunda pre-cut yapılmasının kanamayı artırdığıdır (altı hasta %31,6). Literatürle uyumlu olan bu sonucun sebebi hızlı ve kontrolsüz pre-cut ile kılcal damar kanamalarıdır. İşlem sırasında, ES sonrası görüntünün bozulduğu kanama durumlarına 15 (%5,2) hastada rastlandı (Hemen kanama) ve öncelikle balon tamponad ile durdurulmaya çalışıldı, başarısız olduğunda ise yalnızca kanama yerine adrenalin enjeksiyonu yapılarak görüntü elverişliliği sağlandığında işleme devam edildi, işlem bitirilirken gerekirse adrenalin enjeksiyonu tekrarlandı. Bu hastaların hiçbirisinde sonradan kanama gelişmedi. Dört (%1,4) hastada ise ERCP sonrası serviste izlenirken hemotokrit düşüklüğü tespit edilmesi veya hematemez-melena gelişmesi ile kanama komplikasyonu görüldü. İki hasta hafif şiddette konservatif takiple iyileşirken, iki hastada ise 48 saatlik takiple üç ünite kan transfüzyonu ile hemotokrit düzeyinde anlamlı yükselme olmayınca adrenalin enjeksiyonu ile kanama durduruldu.

Literatür daha çok ERCP sonrası kanama oranlarını vermektedir; çalışmamızda ise işlem sırasındaki kanamalar da dikkate alınmıştır. Hiçbir hastamızda şiddetli kanama gelişmemiştir ve daha komplike kanama durdurucu işlem gerekmemiştir. İşlem sırasında kanama oranımız %5,2 iken işlem sonrası kanama oranımız %1,4'tür. Balon tamponat, adrenalin enjeksiyonu veya birlikte, kanama kontrolü sağlanmış ve sonrasında hiçbir hastada artmış oranlarda görülebilecek kolanjit ya da pankreatit gibi komplikasyonlar da gelişmemiştir (18,19).

Kanama durdurucu yöntemler olarak en başta adrenalin veya sklerozan madde enjeksiyonu ve balon tamponat gelmektedir. Trombin de içeren fibrin yapıştırıcı enjeksiyonu, adrenalin veya sklerozan madde ile durdurulamayan veya

tekrar eden kanamalarda önerilmektedir (20). Bir veya birkaç hemoklip yerleştirilebilir (21). Hemoklip yerleştirirken pankreatik kanal orifisi korunmalıdır. Kendinden genişleyen tam kaplı metal stentlerin özellikle papilla ve koledok travmasına bağlı kanamalarda etkin olduğunu ve kanamayı hemen durdurduğunu gösteren ve öneren çalışmalar vardır (22,23). Termal metotlar olarak direkt koterizasyon, heater prob ve argon lazer uygulanabilir. Endoskopik girişimlerin yetersiz kaldığı durumlarda hemostatik toz ajanlar kullanılabilir (24). Çölyak veya superior mezenterik arter anjiyografisi ile kanayan damar bulunup embolizasyon yapılabilir (25). Bu yöntemlerle kontrolü mümkün olmayan kanamalarda cerrahi girişim ile duodenum açılır ve sfinkterotomi kendi üzerine dikilerek sfinkteroplastiye dönüştürülür.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hemen işlem sırasında olan kanamaların kendini sınırlayabileceği öngörülebilir, çalışmamızda bu kanamalar durdurulmuştur.

Sonuç

Kanamaya sebep olabilecek komorbiditeler ön-etkin yaklaşımla değerlendirilip gerekli tedaviler yapılarak ve tedbirler alınarak ERCP yapılmalıdır. İğne uçlu papillotom ile pre-cut yapılırken koterin Cut modunda hızlı kesim yapılmamalı ve işleme coagulation modu ile kontrollü devam edilmelidir. Adrenalin enjeksiyonu ve/veya balon tamponat en kolay kanama durdurucu yöntemdir ve ilk yaklaşım önerimizdir.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Koc B, Bircan HY, Adas G, et al. Complications Following Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: Minimal Invasive Surgical Recommendations. PLoS One 2014;9:e113073.
2. Tringali A, Loperfido S, Costamagna G, FACC. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) bleeding. <https://www.uptodate.com/contents/post-endoscopic-retrograde-cholangiopancreatography-ercp-bleeding>
3. Alberca de Las Parras F, Egea Valenzuela J, Carballo Álvarez F. Bleeding risk in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Impact of the use of antithrombotic drugs. Rev Esp Enferm Dig 2017;109:202-10.
4. Kim JY, Lee HS, Chung MJ, et al. Bleeding Complications and Clinical Safety of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Patients with Liver Cirrhosis. Yonsei Med J 2019;60:440-5.
5. Ferreira LEVVC, Baron TH. Post-sphincterotomy bleeding: who, what, when, and how. Am J Gastroenterol 2007;102:2850-8.
6. Lin WC, Lin HH, Hung CY, Shih SC, Chu CH. Clinical endoscopic management and outcome of post-endoscopic sphincterotomy bleeding. PLoS One 2017;12:e0177449.
7. Debenedet AT, Elta GH. Post-sphincterotomy bleeding: fully-covered metal stents for hemostasis. Version. F1000Res 2013;2:171.
8. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. Gastrointest Endosc 1991;37:383-93.
9. Williams EJ, Green J, Beckingham I, et al. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). Gut 2008;57:1004-21.
10. Abimbola Adike, Mohanad Al-Qaisi, Noemi J Baffy, et al. International Normalized Ratio Does Not Predict Gastrointestinal Bleeding After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Patients With Cirrhosis. Gastroenterology Res 2017;10:177-81.
11. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. Endoscopy 2016;48:385-402.
12. Lee MG, Kim J, Lee SH, et al. Effect of sustained use of platelet aggregation inhibitors on post-endoscopic sphincterotomy bleeding. Dig Endosc 2014;26:737-44.
13. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, et al. Bleeding after endoscopic sphincterotomy or papillary balloon dilation among users of antithrombotic agents. Endoscopy 2015;47:997-1004.
14. Boustière C, Veitch A, Vanbiervliet G, et al. Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy 2011;43:445-61.
15. Hussain N, Alsulaiman R, Burtin P, et al. The safety of endoscopic sphincterotomy in patients receiving antiplatelet agents: a case-control study. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:579-84.
16. Norton ID, Petersen BT, Bosco J, et al. A randomized trial of endoscopic biliary sphincterotomy using pure-cut versus combined cut and coagulation waveforms. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:1029-33.
17. Parlak E, Köksal AŞ, Öztaş E, et al. Is there a safer electrosurgical current for endoscopic sphincterotomy in patients with liver cirrhosis? Wien Klin Wochenschr 2016;128:573-8.
18. Parlak E, Dişibeyaz S, Köksal AŞ, Odmuş B, Saşmaz N, Şahin B. Factors affecting the success of endoscopic treatment of sphincterotomy bleeding. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2013;37:391-9.

19. Paikos D, Katsinelos P, Kontodimou K, et al. Acute recurrent pancreatitis complicating hemobilia in a patient with hepatocellular cancer and recipient of anticoagulants successful treatment with metal stent placement (pancreatitis complicating hemobilia). *Pancreas* 2007;34:168-9.
20. Loperfido S, Patelli G, La Torre L. Extensive necrosis of gastric mucosa following injection therapy of bleeding peptic ulcer. *Endoscopy* 1990;22:285-6.
21. Liu F, Wang GY, Li ZS. Cap-assisted hemoclip application with forward-viewing endoscope for hemorrhage induced by endoscopic sphincterotomy: a prospective case series study. *BMC Gastroenterol* 2015;15:135.
22. Valats JC, Funakoshi N, Bauret P, et al. Covered self-expandable biliary stents for the treatment of bleeding after ERCP. *Gastrointest Endosc* 2013;78:183-7.
23. Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2020;52:127-49.
24. Appleby VJ, Hutchinson JM, Beckett CJ, Moreea S. Use of the haemostatic agent TC-325 in the treatment of bleeding secondary to endoscopic retrograde cholangiopancreatography sphincterotomy. *QJM* 2015;108:79-80.
25. Dunne R, McCarthy E, Joyce E, et al. Post-endoscopic biliary sphincterotomy bleeding: an interventional radiology approach. *Acta Radiol* 2013;54:1159-64.



Comparison of the Frequency and Severity of Depression Between Patients with Stage 4 and 5 Chronic Kidney Disease with and Without Kidney Transplantation

Böbrek Nakli Olmuş ve Olmamış Evre 4 ve 5 Kronik Böbrek Hastalığı Olan Olgularda Depresyon Sıklığı ve Şiddetinin Karşılaştırılması

İlter Bozacı, Erhan Tatar

Bozyaka Training and Research Hospital, Clinic of Nephrology, İzmir, Turkey

Abstract

Aim: Patients with chronic kidney disease (CKD) are at an increased risk for depression. In the present study, we aimed to compare the frequency and severity of depression and its' association with demographical and laboratory parameters between stage 4 and 5 CKD patients with and without kidney transplantation.

Methods: The study included stage 4 and stage 5 CKD patients not on dialysis. The patients were separated into two groups. Group 1 was composed of patients with renal transplantation and group 2 was composed of patients without renal transplantation. The prevalence of depression was evaluated using the Beck Depression Inventory.

Results: Forty-nine patients were in group 1 and 52 patients in group 2. The mean depression score in group 1 was statistically significantly higher than in group 2 (16 ± 15 vs 13.5 ± 10 ; $p=0.031$). We found that depression score was correlated with parathormone levels ($p=0.023$) and serum ferritin levels ($p=0.019$). In multivariate linear regression analysis, depression scores were independently associated with parathormone [Exp (B): 0.997 (confidence interval (CI): 0.995-1.0); $p=0.023$] and ferritin [Exp (B): 0.996 (CI: 0.994-0.998); $p=0.01$].

Conclusion: Higher prevalence of depression in patients with CKD who received renal transplantation is a significant finding. Routine psychiatric evaluation should become a part of follow-up and treatment in both groups.

Keywords: Chronic kidney disease, depression, transplantation

Öz

Amaç: Kronik böbrek hastalarında (KBH) depresyon riski artmıştır. Bu çalışmamızda böbrek nakli olmuş ve olmamış evre 4 ve evre 5 kronik böbrek hastalığı olan olgularda depresyon sıklığı ve şiddetinin karşılaştırılmasını amaçladık.

Yöntemler: Çalışmaya evre 4 ve evre 5 kronik böbrek hastalığı olup diyalize girmeyen hastalar dahil edildi. Hastalar, daha önce böbrek nakli olanlar grup 1; olmamış olanlar ise grup 2 olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Hastaların depresyon sıklıklarının değerlendirilmesi amacıyla Beck Depresyon Envanteri kullanıldı.

Bulgular: Grup 1 49, grup 2 ise 52 hastadan oluşmaktaydı. Depresyon skorları açısından, grup 1'de daha yüksek olmak üzere iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (16 ± 15 vs $13,5\pm 10$; $p=0,031$). Depresyon skorları ile parathormon ($p=0,023$) ve ferritin seviyeleri ($p=0,019$) arasında korelasyon tespit edildi. Çoklu lineer regresyon analizinde depresyon skorlarının parathormon [Exp (B): 0,997 güven aralığı (GA): 0,995-1,0]; $p=0,023$] ve ferritin düzeyleri ile [Exp (B): 0,996 (GA): 0,994-0,998]; $p=0,01$] bağımsız ilişkili olduğu tespit edildi.

Sonuç: Böbrek nakli olmuş KBH'lerdeki daha yüksek depresyon sıklığı önemli bir bulgudur. Rutin psikiyatrik değerlendirme, her iki hasta grubunda takip ve tedavinin bir parçası olmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Kronik böbrek hastalığı, depresyon, transplantasyon

Introduction

Depression is the most common psychiatric disorder in the general population (1). Patients with depression have an increased risk of mortality relative risk (1.81) (2). Untreated depression has been found to be associated with poor physiological outcomes when accompany with chronic medical conditions (3). Psychiatric illnesses, including depression, are common among patients with end stage renal disease (ESRD) (4). In the ESRD era, studies and guidelines are generally seemed to focus on patients on dialysis. To ensure the identification of depression, the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative guidelines suggest that every dialysis patient should be evaluated by the dialysis social worker upon initiation of dialysis and at least biannually subsequently (5). There are various screening instruments for depression. In a meta-analysis of screening instruments in primary care, the median sensitivity and specificity of instruments was 85 and 74 percent respectively, with no significant difference in performance between instruments (6). The Beck Depression Inventory (BDI) is one of the screening tools used for the initial screening (7). The BDI consists of 21 items and can be applied to patients ranging in age from 10 years to the elderly (8). Regardless of etiology, patients with chronic kidney disease (CKD) are at an increased risk for depression. Although there are various guidelines for dialysis patients in terms of depression approach, there are no guidelines or clear recommendations for patients with CKD in whom dialysis is not initiated yet.

In the present study, we aimed to investigate the frequency and severity of depression and its' association with demographical and laboratory parameters in patients with stage 4 and 5 CKD and compare the results between those with and without kidney transplantation.

Methods

Study Design

This study was conducted in the nephrology outpatient clinic at a training and research hospital over 1-year period. The study was approved by the institutional ethics committee (no: 15345870, date: 12.5.2020). The study included stage 4 and stage 5 CKD patients, not on dialysis (9), who were older than 18 years and agreed to participate in the study after providing written informed consent. The patients were separated into two groups. Group 1 was composed of patients with renal transplantation and group 2 was composed of patients without renal transplantation. Those who were intellectually incapable of responding to the questionnaires or who declined to participate were excluded. A general questionnaire was used to obtain demographic information (age, gender) as well as data

about number of comorbidities, use of antidepressants, immunosuppressive drugs and other medications.

We also analyzed the results of the most recent biochemical tests [glucose, urea, creatinine, estimated glomerular filtration ratio, sodium, potassium, calcium, phosphorus, albumin, uric acid, ferritin, parathormone (PTH), glycolized hemoglobin and bicarbonate levels] and complete blood count. To evaluate the prevalence of depression, the BDI was applied. A single examiner administered the questionnaires to the patients on the day they attended the outpatient clinic, keeping all information confidential and not disturbing their routine. This inventory is a questionnaire that consists of 21 individual items. Total score for depression is between 0 and 63. Minimal, mild, moderate and severe grades are assigned for scores of 0-9, 10-16, 17-29 and 30-63 respectively.

GFR was estimated from the serum creatinine using the CKD Epidemiology Collaborative Study Equation (10).

Kidney function stage was based on the Kidney Disease Improving Global Outcomes Clinical Practice Guideline (11).

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using the SPSS software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, version 18.0). Numerical variations were represented as mean \pm standard deviation, categorical variables were given as numbers and percentages. When comparing the groups, the chi-square test and Fisher's exact test were used for categorical variables. Comparison of two variables of numerical variables was done with the Student's t-test in case normal distribution condition was provided. Comparison of numerical variables between two groups was done using the Mann-Whitney U test in cases where normal distribution condition was not met.

The degree of relationships of numerical variables with each other was evaluated by Pearson's correlation coefficient. Regression analysis was done to compare the effect of independent variables and the enter method was used for comparisons. In the correlation analysis, 0.10-0.29 low/weak, 0.30-0.49 medium degree, 0.50-1.00 strong correlation was accepted. The significance level was $p < 0.05$.

Results

A total of 101 patients were enrolled in the study. Forty-nine patients were in group 1 and 52 in group 2. Twenty-nine of 49 patients (59%) in group 1 and 30 of 52 patients (57%) in group 2 were female. There was no statistically significant difference between the groups in terms of age and gender.

The etiologies of the patients were as follows: type 2 diabetes mellitus (DM) in 13 patients (27%) in group 1 and

eight patients in group 2 (15%), essential hypertension in 41 patients (83%) in group 1 and 49 patients in group 2 (94%), and unknown etiology in eight patients (16%) in group 1 and three patients (6%) in group 2.

The demographic characteristics and laboratory results of group 1 and group 2 patients are presented in Table 1.

There was a significant difference in biochemical parameters, such as serum glucose (87±13 mg/dL vs 97±28 mg/dL; p=0.001), sodium (137±3.3 mmol/L vs 138±2.9 mmol/L; p=0.048); potassium (4.3±0.7 mmol/L vs 4.6±0.6 mmol/L; p=0.046) and ferritin (377.7±599 ng/mL vs 73.6±126 ng/mL; p=0.001) between group 1 and group 2.

The mean depression score in group 1 was statistically significantly higher than in group 2 (16±15 vs 13.5±10; p=0.031). Depression scores in group 1 and group 2 are presented in Figure 1.

According to the depression scores, 20.4% of patients in group 1 had minimal depression, 36.7% – mild depression, 26.5% – moderate depression and 16.3% of patients had severe depression.

Table 1. Demographical and laboratory results of group 1 and group 2

| | Group 1 (n=49) | Group 2 (n=52) | p |
|------------------------------------|----------------|----------------|--------------|
| Age (years) | 41±17 | 48.5±26 | 0.188 |
| Gender, F/M (%) | 59/41 | 57/43 | 0.879 |
| Glucose (mg/dL) | 87±13 | 97±28 | 0.001 |
| Urea (mg/dL) | 98±72 | 98±47 | 0.521 |
| Creatinine (mg/dL) | 3.9±2.1 | 3.8±1.2 | 0.900 |
| eGFR (mL/min/1.73 m ²) | 19±11.2 | 19.5±11.7 | 0.804 |
| Na (mmol/L) | 137±3.3 | 138±2.9 | 0.048 |
| K (mmol/L) | 4.39±0.74 | 4.67±0.65 | 0.046 |
| Ca (mg/dL) | 9.1±1.2 | 9.4±0.9 | 0.065 |
| P (mg/dL) | 4.1±1.5 | 4.1±1.34 | 0.935 |
| Uric Acid (mg/dL) | 7.61±1.97 | 7.64±1.87 | 0.930 |
| Albumin (g/dL) | 3.9±0.6 | 4±0.65 | 0.249 |
| HCO ₃ (mmol/L) | 20±4.3 | 20±2.7 | 0.709 |
| Hemoglobin (g/dL) | 10.8±1.4 | 11±1.6 | 0.585 |
| Hematocrit (%) | 34±4.4 | 34±4.6 | 0.934 |
| Platelet (x10 ³ /μL) | 230±81 | 260±99 | 0.104 |
| WBC (x10 ³ /μL) | 7.7±2.6 | 8.4±2.8 | 0.220 |
| #Ne (x10 ³ /μL) | 5.1±2.2 | 5.5±2.04 | 0.383 |
| #Ly (x10 ³ /μL) | 1.6±0.7 | 1.8±0.6 | 0.172 |
| Ferritin (ng/mL) | 377.7±599 | 73.6±126 | 0.001 |
| PTH (pg/mL) | 333.3±580 | 163.9±160 | 0.058 |
| Depression score | 16±15 | 13.5±10 | 0.031 |

F: Female, M: Male, eGFR: Estimated glomerular filtration ratio, WBC: White blood cell count, #Ne: Absolute neutrophil count, #Ly: Absolute lymphocyte count, Na: Sodium, K: Potassium, Ca: Calcium, P: Phosphorus; PTH: Parathormone, HCO₃, Bicarbonate, n: Number

On the other hand, the distribution of patients in group 2 according to the depression scores for minimal, mild, moderate and severe depression were 34.6%, 23.1%, 40.4% and 1.9% respectively. A statistically significant difference in depression scores was also found between group 1 and group 2 even if minimal groups were considered normal (p=0.016). Distribution of depression scores in group 1 and group 2 is presented at Table 2.

Antidepressant usage frequencies were 12% and 6% for group 1 and group 2, respectively.

Also, depression scores were not statistically significantly different between patient groups who were and were not using antidepressant medications (14±20 vs 14.5±12; p=0.519).

A total of 21 patients were diagnosed with DM and treated. Comparison of patients with and without DM in terms of depression score revealed no significant difference (15.1±8 vs 14±9; p=0.606). On the other hand, a total of 90 patients were diagnosed with essential hypertension and treated. Comparison of patients with and without essential hypertension in terms of depression score revealed a statistically significant difference (16±11 vs 10±7; p=0.043) as well.

Correlation analysis between depression score and laboratory parameters revealed a correlation with PTH levels and serum ferritin levels (Table 3).

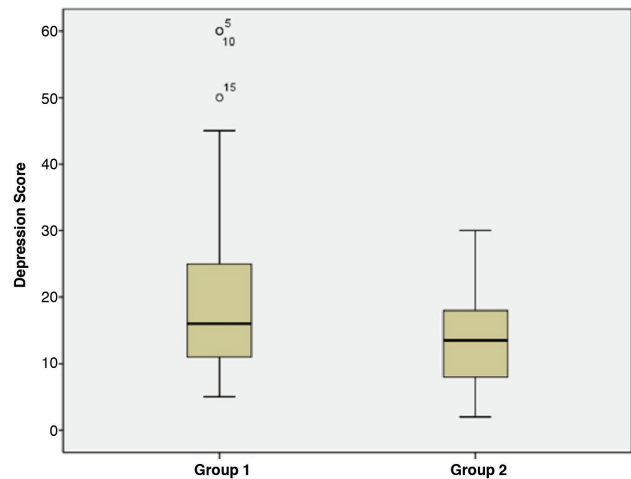


Figure 1. Depression scores of group 1 and group 2

Table 2. Distribution of depression scores in group 1 and group 2

| Depression score | Group 1 (n=49) | Group 2 (n=52) | p |
|------------------|----------------|----------------|--------------|
| Minimal (0-9) | 10 (20.4%) | 18 (34.6%) | 0.013 |
| Mild (10-16) | 18 (36.7%) | 12 (23.1%) | |
| Moderate (17-29) | 13 (26.5%) | 21 (40.4%) | |
| Severe (30-63) | 8 (16.3%) | 1 (1.9%) | |
| n: Number | | | |

In multivariate linear regression analysis (variables: age, gender, PTH, calcium, phosphorus, ferritin and hemoglobin) depression scores were independently associated with PTH [Exp (B): 0.997 (confidence interval (CI): 0.995-1.0); p=0.023] and ferritin [Exp (B): 0.996 (CI: 0.994-0.998); p=0.01].

Discussion

In this study, we found higher frequencies of depression in patients of group 1 compared to group 2 (79.6% vs 66.4%). The frequency of moderate and severe depression was higher in group 1. We found a positive correlation between PTH and ferritin levels and depression scores. We also found that PTH levels and ferritin levels were independently associated with depression scores.

The frequency of depression in group 2 was found to be 66.4% in our study. It was comparable to that of study by Shafi and Shafi (9) in which they compared patients with CKD not on dialysis with hemodialysis patients. They found a frequency of depression of 64.9% in patients with stage 4 and 5 CKD not on dialysis. Driessen et al. (12) investigated and found an association between depression

and secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. In our study, we found a statistically significant difference in PTH levels between group 1 and group 2. A positive correlation was detected between PTH levels and depression scores as well. This might have contributed to the frequency and severity of depression in group 1.

In the literature, Afsar and Elsurur (13) investigated the association between serum bicarbonate and pH levels and depression, cognition and sleep quality in hemodialysis patients. Metabolic acidosis and bicarbonate levels were found to be independently associated with sleep quality. They also found no association between bicarbonate levels and depression. Although the properties of patient population were not exactly the same as our patient population, we found no statistically significant difference between the groups in terms of bicarbonate levels. We also found no correlation between depression score and bicarbonate levels. This might be the consequence of appropriate treatment of metabolic acidosis in our patient population.

The American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders defined DM as a mood disorder that reunites several symptoms that alter the functionality of an individual (14). Diabetes and depression reduce the quality of life of an individual, especially their negative impact increases when they exist at the same time (15). Both diseases should be recognized in an individual and treated simultaneously in order to reduce depression and better control diabetes. Depression is thought to be under-diagnosed and undertreated in diabetic patients (16).

There was no statistically significant difference in depression scores between patients with DM and patients with essential hypertension. This might be the result of the limited number of patients.

We found higher frequency of antidepressant use in group 1 compared to group 2. This might be associated with higher awareness in patients who received renal transplantation. Also, this might be the result of higher frequency of severe depression and the need for treatment in group 1. On the other hand, in our study, most of the patients in group 1 had previously been on dialysis. Although the data about the duration of hemodialysis in group 1 could not be reached due to insufficient medical records, the possibility of living the same poor experiences might have contributed to the severity of depression in the CKD patients with renal transplantation.

Maintenance immunosuppressive therapy is administered in almost all kidney transplant recipients to prevent acute rejection and loss of renal allograft. The major immunosuppressive agents that are available in various combination regimens are glucocorticoids (primarily

| | Depression Score | |
|-----------------------------------|------------------|-------|
| | Rh ₀ | p |
| Age (years) | -103 | 0.307 |
| Glucose (mg/dL) | -0.076 | 0.452 |
| Urea (mg/dL) | -0.087 | 0.389 |
| Creatinine (mg/dL) | -0.115 | 0.251 |
| eGFR (mL/min/1.73m ²) | 0.075 | 0.457 |
| Na (mmol/L) | 0.003 | 0.979 |
| K (mmol/L) | -0.153 | 0.126 |
| Ca (mg/dL) | 0.024 | 0.815 |
| P (mg/dL) | 0.087 | 0.389 |
| Uric Acid (mg/dL) | 0.002 | 0.988 |
| Albumin (g/dL) | -0.084 | 0.405 |
| HCO ₃ (mmol/L) | -0.055 | 0.585 |
| Hemoglobin (g/dL) | 0.153 | 0.126 |
| Hematocrit (%) | 0.170 | 0.089 |
| Platelet (x10 ³ /μL) | -0.089 | 0.376 |
| WBC (x10 ³ /μL) | 0.081 | 0.419 |
| #Ne (x10 ³ /μL) | 0.140 | 0.161 |
| #Ly (x10 ³ /μL) | -0.006 | 0.954 |
| Ferritin (ng/mL) | 0.232 | 0.019 |
| PTH (pg/mL) | 0.225 | 0.023 |
| HbA1c (%) | 0.192 | 0.404 |

eGFR: Estimated glomerular filtration ratio, WBC: White blood cell count, Na: Sodium, K: Potassium, Ca: Calcium, P: Phosphorus, PTH: Parathormone, HbA1c: Hemoglobin A1c, HCO₃: Bicarbonate, #Ne: Absolute neutrophil Count, #Ly: Absolute lymphocyte count

prednisone), azathioprine, mycophenolate mofetil (MMF), cyclosporine, tacrolimus, everolimus, rapamycin (sirolimus) and belatacept (17). The immunosuppressive benefits derived from these agents are counterbalanced by the possible induction of numerous major adverse effects. In our study, patients in group 1 were mostly on prednisone + MMF + tacrolimus therapy. Primarily glucocorticoids are known to have neuropsychiatric adverse effects including depression (18). Medications used for immunosuppression, particularly glucocorticoids, might have played a role in higher frequencies and severity rated of depression in group 1.

We found a significant difference in depression score between CKD patients with and without renal transplantation. On the other hand, it was concluded in the Psychiatric Impairments in Kidney Transplantation Study that kidney transplantation itself does not appear to be the main risk factor for the development of mental impairments (19). Anxiety of starting dialysis again in group 1 might have contributed to this situation in our study.

Anemia was found to be associated with depression in several studies even in healthy individuals (20,21). We found no statistically significant difference between groups in terms of hemoglobin levels; the mean levels were low in both groups, though. Besides, we found no correlation between depression scores and serum hemoglobin levels. Nevertheless, correction of anemia in patients with CKD should be considered during the treatment of depression. In their study, Okan et al. (22) investigated the association between ferritin levels and depression and found higher depression levels in the low ferritin level group although it was not found statistically significant. However, we found high ferritin levels in both groups and higher levels in group 1, in which depression scores were also higher. Also, we found that serum ferritin levels were independently associated with depression score. Serum ferritin is recognized as an acute phase reactant and marker of acute and chronic inflammation and is nonspecifically elevated in a wide range of inflammatory conditions, including CKD (23). Also, a relationship between inflammation and depression has been shown in the literature (24). The higher levels of ferritin in group 1 might be due to either higher incidence of previous transfusions or difference in severity of inflammation between the groups.

Depression is an important disorder that affects the quality of life via various ways. Czyzewski et al. (25) found an association between depression and quality of life in patients after kidney transplantation. One of the most important issues in terms of graft function in transplant

recipients is adherence. Villeneuve et al. (26) found that good adherence was associated with fewer depression episodes. Early detection of depressive episodes in patients with CKD may contribute to adherence in transplant recipients and contribute to graft survival.

Study Limitations

It is a single-center study with limited sample size. We used only one inventory to screen depression in our outpatient population rather than structured clinical interview by a qualified psychiatrist. There was no control group as well. The duration of dialysis in most of the patients in group 2 could not be detected due to insufficient data in medical records.

Conclusion

To conclude, higher prevalence of depression in patients with CKD who received renal transplantation is a significant finding. Many different factors might play a role in this situation. It is clear that routine approaches involving monitoring laboratory results and treatment modifications are not sufficient to maintain renal function and ensure patient survival. Appropriate psychological follow up and support should be provided and routine psychiatric evaluation should become a part of follow-up and treatment in both groups.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: İ.B., E.T. Concept: İ.B., E.T. Design: İ.B. Data Collection or Processing: İ.B., E.T. Analysis or Interpretation: İ.B., E.T. Literature Search: İ.B., E.T. Writing: İ.B.

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

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Kessler RC, Ormel J, Petokhova M, et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization World mental health surveys. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:90.
2. Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord* 2002;72:227.
3. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, et al. Depression, chronic diseases and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007;370:851.
4. Kimmel PL, Thamer M, Richard CM, Ray NF. Psychiatric illness in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1998;105:214.
5. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:S1.

6. Williams AJ, Pignone M, Ramirez G, Perez Stellato C. Identifying depression in primary care: a literature synthesis of case-finding instruments. *Gen Hosp Psychiatry* 2002;24:225.
7. Cohen SD, Norris L, Acquaviva K, et al. Screening, diagnosis and treatment of depression in patients with end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1332.
8. Grant D, Almond M.K, Newnham A, Roberts P, Hutchings A. The Beck Depression Inventory requires modification in scoring before use in a hemodialysis population in the UK. *Nephron Clinical Practice* 2008;110:33-8.
9. Shafi ST, Shafi TA. Comparison of anxiety and depression between pre-dialysis chronic kidney disease patients and hemodialysis patients using hospital anxiety and depression scale. *Pak J Med Sci* 2017;33:876-80.
10. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
11. Andrassy KM. Improving global outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Inter* 2013;84:622-3.
12. Driessen M, Wetterling T, Wedel T, Preuss R. Secondary hyperparathyroidism and depression in chronic renal failure. *Nephron* 1995;70:334-9.
13. Afsar B, Elsurur R. Association between serum bicarbonate and pH with depression, cognition and sleep quality in hemodialysis patients. *Renal Failure* 2015;37:957-60.
14. American Psychiatric Association, Task F. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5. Fifth edition; 2013.
15. Schram MT, Baan CA, Pouwer F. Depression and quality of life in patients with diabetes: a systematic review from the European depression in diabetes (EDID) research consortium. *Curr Diabetes Rev* 2009;5:112-9.
16. Li C, Ford ES, Zhao G, Ahluwalia IB, Pearson WS, Mokdad AH. Prevalence and correlates of undiagnosed depression among U.S. adults with diabetes: the Behavioral Risk Factor Surveillance System 2006. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83:268-79.
17. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715.
18. Wolkowitz OM, Burke H, Epel ES, Reus VI. Glucocorticoids. Mood, memory and mechanisms. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1179:19-40.
19. Muller HH, Englbrecht M, Wiesener MS, et al. Depression, anxiety, resilience and coping pre and post kidney transplantation- Initial findings from the Psychiatric Impairments in Kidney Transplantation (PI-KT) Study. *PLoS ONE* 2015;10: e0140706.
20. Vulser H, Wiernik E, Hoertel N, et al. Association between depression and anemia in otherwise healthy adults. *Acta Psychiatr Scand* 2016;134:150-60.
21. Association between iron-deficiency anemia and depression: A web-based Japanese investigation. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2018;72:513-21.
22. Okan S, Turk AÇ, Sivgin H, Ozsoy F, Okan F. Association of ferritin levels with depression, anxiety, sleep quality, and physical functioning in patients with fibromyalgia syndrome: a cross-sectional study. *Croat Med J* 2019;60:515-20.
23. Kalantar-Zadeh K, Kalantar-Zadeh K, Lee GH. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:9-18.
24. Dantzer R, O'connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:46-56.
25. Czyzewski L, Frelik P, Wyzgal J, Szarpak L. Evaluation of quality of life and severity of depression, anxiety and stress in patients after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2018;50:1733-7.
26. Villeneuve C, Rousseau A, Rerolle JP, et al. Adherence profiles in kidney transplant patients: Causes and consequences. *Patient Educ Couns* 2020;103:189-98.



Perkütan Trakeostomi Uygulamasında Yılan Kamera (Boroskop) Kullanımı

Use of Snake Camera (Boroscope) During Percutaneous Tracheostomy

İlkay Ceylan, Melike Şeyda Dağdelen, Seda Seven, Sevim Baltalı, Veysel Erden

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Trakeostomi, uygulanan en eski cerrahi işlemlerden biridir. İlk olarak Shelden tarafından tanımlanan seldinger tekniği kullanılarak yapılan perkütan dilatasyon trakeotomi (PDT) tekniği, işlemin kolaylaştırılması ve komplikasyon oranlarının azaltılması amacıyla Ciaglia tarafından geliştirilmiştir. Günümüzde yoğun bakım ortamında güvenle ve sıkça kullanılan yatak başı işlem haline gelmiştir. PDT sırasında bronkoskopi kullanımı tavsiye edilse de lojistik ile ilgili problemler kullanımını sınırlamaktadır. Yılan kamera (boroskop); boru hattı, kaynak çalışmaları, kanalizasyon muayenesi gibi farklı alanlarda kullanılan endüstriyel bir kamera sistemidir. Piyasada oldukça ucuza edinilebilen yılan kamera, mikro USB girişi ile android tabanlı akıllı telefonlara takılan ve ışık ayarı yapılabilen kamera sistemidir. Yıkama ve aspirasyon portu olmayıp, su geçirmez olarak üretilmiştir. E-ticaret sitelerinde farklı ebatlarda birçok türü kolayca bulunabilmektedir. Bronkoskopinin avantajlarını sunan ve piyasada yılan kamera olarak da adlandırılan bu cihazı kullanarak trakeostomi uygulayan hekimin kolaylıkla adapte olabileceği ucuz, etkin, eğitimli yardımcı personele gerektirmeyen, taşınabilen bir cihazın kullanımını PDT tekniğimize uygulayarak güvenli hava yolu sağlamaya çalıştık.

Anahtar Sözcükler: Perkütan dilatasyon trakeostomi, bronkoskop, boroskop kamera

Abstract

Tracheostomy is one of the oldest surgical procedures. The percutaneous dilatational tracheostomy (PDT) technique, first used by Shelden has been modified by Ciaglia. They reported that the technique facilitates the procedure and reduces complications. PDT has become a safe and frequently used bedside procedure nowadays. Use of bronchoscopy during PDT is suggested by many authors, but it has logistic limitations. Snake cam (borescope) is an industrial camera system used in many different areas such as pipeline, welding, and sewer pipe inspection. There are different sizes and many different models that can be plugged into smartphones with micro USB and can be easily found cheaply in the market. The camera that we used has a light adjustment button but camera angle cannot be changed. It has not its own washing and aspiration port, however, it is waterproof. The device, which is known as snake cam on the market, can offer the advantages of bronchoscopy. Use of snake cam with PDT technique is easy, cheap, portable and effective.

Keywords: Percutaneous dilatation tracheostomy, bronchoscope, boroscope camera

Giriş

Perkütan trakeostomi, yoğun bakım ünitelerinde sıkça uygulanan hasta başı işlemdir. Yoğun bakım hastalarında uzamış mekanik ventilatör (MV) ihtiyacı trakeostomi endikasyonunun başlıca nedenidir. İlk olarak Shelden ve ark. (1) tarafından Seldinger tekniği kullanılarak yapılan perkütan trakeostomi işlemi Ciaglia ve ark. (2) perkütan dilatasyonel trakeostomi (PDT) tekniklerini tanımlamasıyla popüler olmuştur (2,3).

PDT sırasında bronkoskopi kullanımı komplikasyonların önlenmesi için tavsiye edilmektedir (2). Bronkoskopi cihazının maliyeti, bronkoskopi ünitesinin hazırlanması için bir personelin gerekliliği, kullanılmasının eğitim ve deneyim gerektirmesi, hazırlanmasının zaman alması ve taşınması sırasındaki aksaklıklar kullanımını sınırlandırabilmektedir.

Boroskop veya yılan kamera (Resim 1); boru hattı, kaynak çalışmaları, arkeolojik kazılar, kanalizasyon muayenesi, otomotiv sanayi, gemi endüstrisi, uçak muayenesi gibi pek çok farklı sanayi alanında kullanılan

endüstriyel bir kamera sistemidir. Kendine ait ekranı bulunabilen çeşitleri olduğu gibi mikro evrensel seri veriyolu (USB) ile akıllı telefonlara takılabilen modelleri mevcuttur. E-ticaret sitelerinden oldukça ucuza bulunabilen birçok farklı çeşidi bulunmaktadır. Kullandığımız boroskop mikro USB girişi ile android tabanlı akıllı telefona takılabilen ve 5,5 mm çapında, 0,3 megapiksel ışıklı hareketsiz, açısı değiştirilemeyen kameradan oluşan bir sistemdir. Sabit açılı kamerası bulunan sistem kendi etrafında çevrilerek 360 derecelik bakış alanına olanak tanımaktadır. Kendine ait yıkama ve aspirasyon portu bulunmayan sistem temel kullanım amaçlarına uygun olarak su geçirmez olarak üretilmiştir.

Olgu sunumumuzda, PDT uygulamamız sırasında kullandığımız yılan kamera deneyimimizi aktararak sistemin etkinliğini göstermeyi amaçladık.

Olgu

Onamları alınan hastalarımızda perkütan trakeostomi için uyguladığımız standart Griggs tekniğine ek olarak boroskop-yılan kamera kullandık. Boroskop, her kullanım öncesi ve sonrasında temizlenip yıkanarak cerrahi alet dezenfektanında bekletildi. Hastalara cerrahi işlem başlamadan önce oksijen oranı %100 olacak şekilde MV



Resim 1. Boroskop veya yılan kamera

ayarları yapıldı. Hastalara derin sedoanaljezi uygulaması sonrasında cerrahi bölge kurallarına uygun hazırlandı ve lokal anestezi uygulandı. İğne ponksiyonu yapılmadan önce her hastanın entübasyon tüpü (ETT) laringoskopi eşliğinde kaf vokal kort hizasında olacak şekilde çekildi, takibinde hasta MV'den ayrılarak boroskop ETT içinde tüpün distal açıklığına kadar ilerletildi. Boroskopun canlı dokularda beklenmeyen etki göstermesinden kaçınılmak amacıyla ETT'nin distal açıklığının geçilmemesine özen gösterildi. Kameranın ışık ayarı yapıp uygun pozisyonda olduğundan ve trakeanın görüntüsünden emin olunduktan sonra trakeanın uygun olan halkasından PDT yöntemine göre iğne ponksiyonu yapıldı. Ponksiyon sonrası ve kılavuz tel ilerletilmesi görüldükten sonra boroskop çekilerek hasta MV'ye yeniden bağlandı. PDT tekniğine göre işleme devam edildi.

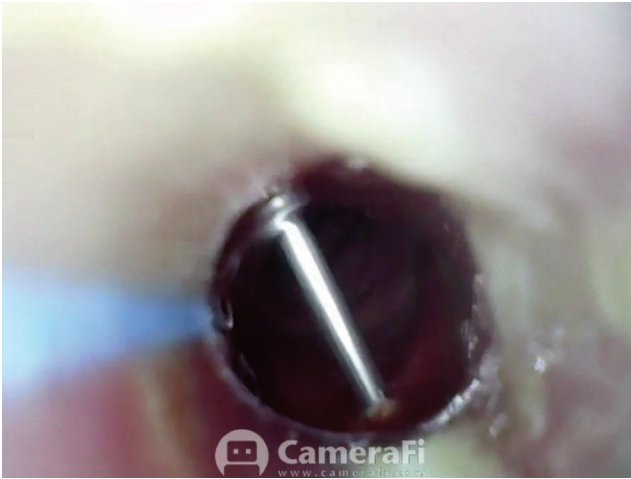
İlk olgumuz Alzheimer hastası ve aspirasyon pnömonisi tanılı 90 yaşında kadın hastaydı. Yatışının 31. gününde uzamış MV ihtiyacı nedeniyle yakınlarından onam alındıktan sonra hastaya trakeostomi için standart hazırlıklar yapıldı. Boroskop iğne ponksiyonu öncesi tüpün distal ucuna kadar ilerletildi. Takibinde işleme başlanmış ve iğnenin trakeostomi tüpünün içinden (Resim 2) geçtiği görülmüştür. Uygulayıcı iğnenin geri çekilmesi ve tekrar giriş yapması için bilgilendirilmiştir. İkinci iğne ponksiyonunda ise trakeanın çok kolay kallebe olduğu ve arka duvara yapıştığı görülmüştür. Uygulayıcı posterior trakeal mukozaya iğne ile penetre etmiş (Resim 3), mukozal hasar ve kanamanın olduğu görülmüştür. Uygulayıcı bilgilendirilmiş ve iğnesini ne kadar geri çekeceği yönlendirilmiş ve takibinde ilerletilen kılavuz telin kaudal yönlenimi görüldükten sonra boroskop çekilip hasta MV'ye bağlanmıştır. Uygulayıcı dilatasyon ve tüp yerleştirmesini yaparak trakeostomiyi komplikasyon olmadan tamamlamıştır. Hastanın MV'den ayrı kaldığı yaklaşık 2 dakika boyunca hipotansiyon, aritmi gelişmemiş



Resim 2. Endotrakeal tüpün seldinger iğnesi tarafından delinmesi

ve periferik oksijen satürasyonunun %90'ın altına düşmesine izin verilmemiştir.

İkinci olgumuz serebrovasküler olay ve aspirasyon pnomonisi tanısı ile takip edilen 81 yaşındaki erkek hastaydı. Yatışının 10. gününde uzamış MV ihtiyacı nedeniyle trakeostomi planlanan hastaya onamı alındıktan sonra standart hazırlıkları tamamlandı. İğne girişi öncesi hasta MV'den ayrılıp tüp içinden boroskop ilerletildi. İğnenin ilk girişinin ETT'nin Murphy deliğinden geçtiği görülüp gerekli uyarıdan sonra ikinci denemede başarılı ponksiyon yapıldığı görüldü. Kılavuz telin tüp içinden kranial yöne ilerlediği görülmüştür (Resim 4). Uyarı sonrasında uygulayıcı teli tekrar çıkarıp yeniden ilerletme sonrasında telin kaudale gittiği görülmüştür. Sonrasında boroskop çıkarılarak uygulayıcı işlemi tekniğe uygun olarak tamamlamış ve bir sorun oluşmamıştır. Yaklaşık 2 dakikalık boroskop kullanımı sırasında MV'den ayrılan hastada hipotansiyon, aritmi gelişmemiş ve periferik oksijen satürasyonunun %90'ın altına düşmesine izin verilmemiştir.



Resim 3. Posteriör trakeal duvarın seldinger iğnesi ile delinmesi



Resim 4. Kılavuz telin endotrakeal tüp içinde kranial yönlenimi

Üçüncü olgumuz kardiyak arrest sonrası bakım nedeniyle takip edilen 94 yaşındaki kadın hastaydı. Yatışının 34. gününde hasta yakınlarından onam alındıktan sonra trakeostomi planlanmıştır. Standart hazırlık ve boroskop kullanımıyla beraber ilk girişimde iğnenin ETT'nin içinden geçtiği görülmüş olup tüp tekrar geri çekildikten sonra uygulayıcının tekrar ponksiyon yapıp kılavuz telin kaudale yönlendiği görüldükten sonra boroskop tüp içinden çıkarılmış ve hasta MV'ye bağlanmıştır. İşlem sorunsuz tamamlanmıştır. Yaklaşık 1 dakikalık boroskop kullanımı sırasında hastanın kan basıncında değişiklik, aritmi gelişmemiş ve periferik oksijen satürasyonunun %90'ın altına düşmesine izin verilmemiştir.

Tartışma

Yoğun bakım hastalarında perkütan dilatasyon trakeostomi işlemi cerrahi trakeostomiye göre daha sık kullanılmaktadır (4). PDT'nin kısa ve uzun dönem komplikasyon oranları düşük olsa da nadiren ciddi komplikasyonlarla sonuçlanabilmektedir. Deneyimli kişilerce yapılan PDT'lerde bronkoskop kullanımı komplikasyon oranlarında istatistiksel fark göstermemiştir (5). Bazı yazarlar komplikasyonların önüne geçmek için bronkoskopi kullanımını önerse de bu konuda tam bir karar sağlanamamıştır (6-8).

Bronkoskopi kullanımının, işlem sırasında iğne giriş oranlarını düşürdüğü ve dolayısıyla trakeal mukozal hasar ve kanama ihtimalini azalttığı, iğnenin ve telin Murphy deliğinden geçişi dışlattığı, tüp yerleşim kolaylığı ve tüpün yanlış yerleşimini dışladığı, posterior trakeal duvar perforasyonunun işlem sırasında eş zamanlı olarak tespitini sağladığı gibi yine işlem sırasında meydana gelen trakeal halka rüptürü ve herniasyon sonucu ileri dönemde dekanülasyon sonrası görülebilecek trakeal stenoz gibi geç komplikasyonların ön görülmesini sağladığı gösterilmiştir (6,9). Ancak bütün bu faydalarına rağmen maliyet ve kullanımının getirdiği zorluklar nedeniyle genel anlamda rutin kullanımı kabul görememiştir. Fiberoptik bronkoskopinin PDT sırasında rutinde uygulanmasını zorlaştıran bu durumlar bize daha basit ve ucuz bir araç olan yılan kameranın (boroskop) kullanılarak aşılabileceği fikrini düşündürmüştür.

Akıllı telefonların günümüzde yaygın olarak kullanıldığı göz önüne alındığında boroskop cihazının bir aplikasyon ile akıllı telefona bağlanarak görüntü alınabilmesi cihazın ucuz olmasından sonraki bir diğer önemli özelliğidir. Kamera kablonun ucunda sabitlenmiş olduğu için manüpilasyon yapılamamaktadır ve bu da aslında eğitim gerektirmediğinden cihazın diğer bir önemli özelliğini oluşturmaktadır. Bizim her üç işlemde de boroskopun manevra kabiliyeti olmaması nedeniyle kullanımı sırasında karşılaştığımız güçlük, tüpün distal açıklığından her zaman

lümenin tam olarak görüntülenememesi olmuştur. Bu sebeple ETT kendi etrafında döndürerek lümeni görebilecek en uygun görüntü sağlanmaya çalışılmış ve geriye çekilip vokal kortlar hizasına yerleştirilen kaf balonunun yer değiştirmesine ve kaymasına sebep olmuştur. Zira bronkoskopi sırasında kullanılabilen deve boynu aparatı da olgularımızda yılan kameranın yönlendirilmesini zorlaştırabileceği düşünülerek çıkartılmış ve hastalar apneik takip edilmiştir. Yılan kameranın en büyük dezavantajı aspirasyon portunun olmamasıdır. Bu da fazla miktarda sekresyonu olan olgularda kameranın kullanımını engelleyebileceği düşünülmüştür. Biz olgularımızda işlem öncesi trakeal aspirasyon yaparak bu dezavantajın önüne geçmeye çalıştık.

PDT tekniği kullanılırken işlem sırasında tüp balonunun uygun şekilde vokal kortlar hizasına çekilmediğinde veya işlem sırasında sabit korunamaması nedeniyle, iğne tüp içinden geçirilebilmekte ve birden fazla ponksiyon ile sonuçlanabilmektedir. Ayrıca özellikle yaşlılarda ve uzun süren endotrakeal entübasyon sonrası görülebilen trakeomalazi sonrası trakeal halkaların kolay kollabe olması nedeniyle iğne trakea arka duvarındaki mukozayı zedelemekte veya özefagusu penetre etmekte; dolayısıyla kanama veya trakeoözefageal fistül gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (10). İğne girişinin gözlenmesi ve uygulayıcıyı yönlendirmemiz bu gibi komplikasyonların önüne geçilebileceğini düşündürmüştür.

Gelişen ve ucuzlayan teknolojinin sağlık endüstrisine getirdiği kolaylıklar günden güne artmaktadır. Sağlık çalışanları arasında yaygın olarak kullanılan akıllı telefonların da bu teknolojiye eklenmesi ile hasta başı uygulamalarda hızlı ve etkili olabilecek çözümler sağlanabilir. Bu tip bir cihazın trakeostomi sırasında komplikasyonları saptamak veya öngörmek amacıyla kullanılabilir olması ayrıca işlemin güvenliğini ve başarı şansını artırmak gibi faydalarının da olması ilerleyen dönemlerde mevcut trakeostomi setlerine tek kullanımlık olarak eklenebileceğini aklımıza getirmiştir.

Ülkemizde de olanaklar göz önüne alındığında özellikle yoğun iş yükü gibi nedenlerden dolayı tıbbi uygulamalar her zaman gerekli ve uygun şartlarda yapılamamaktadır. Bu tip etkili ve ucuz bir cihaz her ne kadar fiberoptik bronkoskopun yerini alamayacak olsa da bizim uygulamamızda olduğu gibi hızlı ve kolayca yol gösterici olabilir.

Sonuç olarak sunumumuz ile kullandığımız yılan kameranın (boroskop) tıptaki potansiyel kullanım alanı hakkında fikir vermek ve ucuz, eğitim gerektirmeyen bu cihazın hekimler tarafından kolaylıkla ve güvenle kullanılabilir olduğunu göstermek istedik.

Yazarlık Katkıları

Konsept: İ.C. Dizayn: İ.C. Veri Toplama veya İşleme: S.S., S.B. Analiz veya Yorumlama: İ.C., V.E. Literatür Arama: M.Ş.D. Yazan: İ.C., M.Ş.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Sheldon CH, Pudenz RH, Tichy FY. Percutaneous tracheotomy. J Am Med Assoc 1957;165:2068-70.
2. Ciaglia P, Firsching R, Syniec C. Elective percutaneous dilatational tracheostomy. A new simple bedside procedure; preliminary report. Chest 1985;87:715-9.
3. Mallick A, Bodenham AR. Tracheostomy in critically ill patients. Eur J Anaesthesiol 2010;27:676-82.
4. Dennis BM, Eckert MJ, Gunter OL, Morris JA Jr, May AK. Safety of bedside percutaneous tracheostomy in the critically ill: evaluation of more than 3,000 procedures. J Am Coll Surg 2013;216:858-65.
5. Gadkaree SK, Schwartz D, Gerold K, Kim Y. Use of Bronchoscopy in Percutaneous Dilational Tracheostomy. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2016;142:143-9.
6. Jackson LS, Davis JW, Kaups KL. Percutaneous tracheostomy: to bronch or not to bronch—that is the question. J Trauma 2011;71:1553-6.
7. Tomsic JP, Connolly MC, Joe VC, Wong DT. Evaluation of bronchoscopic assisted percutaneous tracheostomy. Am Surg 2006;72:970-2.
8. Barba CA, Angood PB, Kauder DR, et al. Bronchoscopic guidance makes percutaneous tracheostomy a safe, cost-effective, and easy-to-teach procedure. Surgery 1995;118:879-83.
9. Kornblith LZ, Burlew CC, Moore EE, et al. One thousand bedside percutaneous tracheostomies in the surgical intensive care unit: Time to change the gold standard. J Am Coll Surg 2011;212:163-70.
10. Sue RD, Susanto I. Long-term complications of artificial airways. Clin Chest Med 2003;24:457-71.



Imaging Findings of Cyst Hydatid Lesions in a Patient with Multiorgan Involvement: A Case of Hydatid Cyst with Multiorgan Involvement

Multiorgan Tutulumu Olan Hastada Kist Hidatik Lezyonlarının Görüntüleme Bulguları *Multiorgan Tutulumu Olan Kist Hidatik Olgusu*

● Pinar Gündoğan Bozdağ, ● Ahmet Bozdağ*, ● Abdullah Büyük**

University of Health Sciences Turkey, Elazığ Fethi Sekin City Hospital, Clinic of Radiology, Elazığ, Turkey

*Firat University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Elazığ, Turkey

**University of Health Sciences Turkey, Elazığ Fethi Sekin City Hospital, Clinic of General Surgery, Elazığ, Turkey

Abstract

Hydatid disease (HD) is a zoonosis caused by the larval form of the *Echinococcus granulosus* parasites in which human is the intermediate host. Hydatid cysts mainly develop in the liver and lungs. However, they can be found in all anatomical locations, especially in endemic areas. Herein, we present a case of HD involving the liver, kidney and breast with the findings of mammography, ultrasonography and computed tomography.

Keywords: Hydatid cyst, multiorgan, breast, renal

Öz

Kist Hidatik Hastalığı (KHH), *Echinococcus granulosus* parazitinin larval formu tarafından oluşturulan insanın ara konak olduğu bir zoonozdur. Sıklıkla karaciğer ve akciğerde lokalize olur. Özellikle endemik bölgelerde, tüm anatomik lokalizasyonlarda bulunabilir. Biz eş zamanlı tanı konulan karaciğer, böbrek ve meme tutulumu olan bir KHH olgusunu mamografi, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi görüntüleme bulguları ile sunduk.

Anahtar Sözcükler: Kist hidatik, multiorgan, meme, böbrek

Introduction

Hydatid disease (HD) is a zoonosis caused by the larval form of the *Echinococcus granulosus* parasites in which human is the intermediate host (1). Hydatid cysts mainly develop in the liver (75%) and lungs (15%) and less frequently (10%) in other internal organs (2). Hydatid cyst of the breast is very rare and patients usually present with painless swelling of the breast. Since it is usually asymptomatic, it is diagnosed during routine mammographic examinations (2,3). Herein, we present a case of HD involving the liver, kidney and breast with findings of mammography (MG), ultrasonography (USG) and computed tomography (CT).

Case

A 45-year-old woman was referred from the general surgery outpatient clinic to the radiology department

for routine breast screening and non-specific abdominal pain. On physical examination, there was no abnormal abdominal examination finding except for a scar of a previous right subcostal incision from a liver hydatid cyst surgery. Breast examination revealed a palpable mobile mass with an elastic consistency in the upper outer quadrant of the left breast. Breast USG examination revealed a heterogeneous hyperechoic lesion (Type 4) of approximately 2x2 cm in size in the left breast at the 2 o'clock position having smooth borders and a folded thick membrane view inside, with acoustic enhancement (Figure 1). Abdominal USG showed a heterogeneous hyperechoic lesion (Type 4) of approximately 5x3.5 cm in size in the upper part of the right kidney which located cortically, had smooth borders and a folded thick membrane view inside and acoustic enhancement. In the segment 4 of the liver, there was a cystic lesion (Type 2)

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Ahmet Bozdağ, Firat University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Elazığ, Turkey

Phone: +90 533 652 51 63 E-mail: abozdag80@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0003-1973-2511

Received/Geliş Tarihi: 30 April 2019 **Accepted/Kabul Tarihi:** 11 March 2020

©Copyright 2020 by The Medical Bulletin of Istanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2020 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

of approximately 6.5x6 cm in size with separated thick membrane inside demonstrating acoustic enhancement (Figure 2). The patient had a history of surgery for a hepatic hydatid cyst. When the patient's previous radiological examinations were reviewed, her previous MG showed an opacity measuring approximately 2x2 cm with smooth borders and lucent folds inside (Figure 3) in the left upper quadrant of the left breast. Abdominal CT revealed a thick-walled cystic lesion of 6.5x6 cm in size with detached thick membrane inside in the segment 4 of the liver. Besides, there was a thick-walled heterogeneous lesion measuring approximately 5x3.5 cm with smooth borders and folded thick membrane inside in the upper part of the right kidney (Figure 4). Liver function tests and biochemical tests were within the normal limits. Hemagglutination test was negative for HD. Surgical treatment was recommended but the patient refused. Informed consent was obtained from the patient.

Discussion

Hydatid disease is still a serious public health problem in endemic areas. It is a tissue infestation caused by the larval stage of a parasite named *E. granulosus* (4). HD of the breast is very rare even in endemic areas and constitutes only 0.27% of all cases. The breast may be involved primarily or can be a part of disseminated hydatidosis (5). Since the primary disease presented as a hepatic lesion in our patient, the lesion in the breast was a part of disseminated hydatidosis. Hydatid cysts of the breast are usually caused by hematogenous spread, but there is also the possibility of retrograde passage of *E. granulosus* eggs from the milk ducts during breastfeeding (5). Cystic lesions of the breast, fibroadenoma, phyllodes tumor and breast abscess should be kept in mind in the differential diagnosis of HD. Clinically, HD of the breast is usually painless. There is no specific physical examination finding (2). Our patient also presented to the hospital for

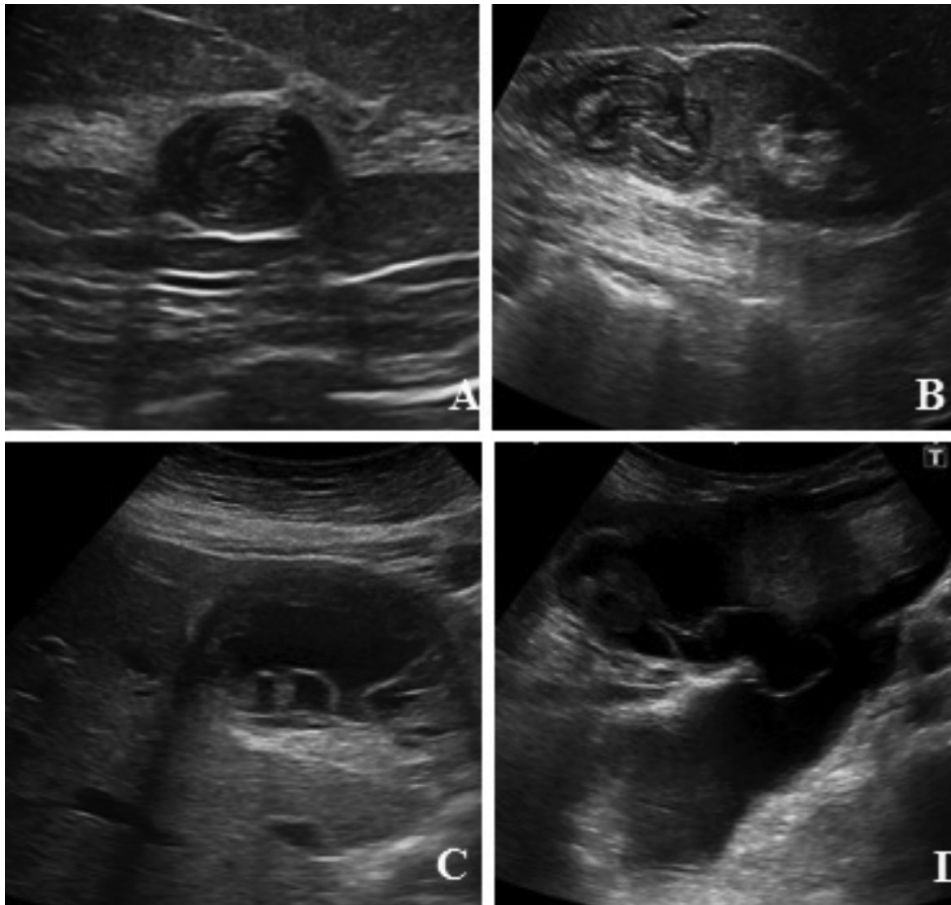


Figure 1. **A)** Breast US, heterogeneous hypoechoic solid lesion with acoustically strengthened and internal curved hypoechoic membranes in the left breast. **B)** Abdomen US, heterogeneous solid lesion with smoothly lobulated contours, exophytic extension, acoustic strengthening, internal curved hypoechoic membranes in the lower part of the kidney. **C)** Multiple septated cystic lesion with acoustic strengthening in the left lobe of the liver. **D)** Septal fluids in the lower quadrant of the abdomen

US: Ultrasonography

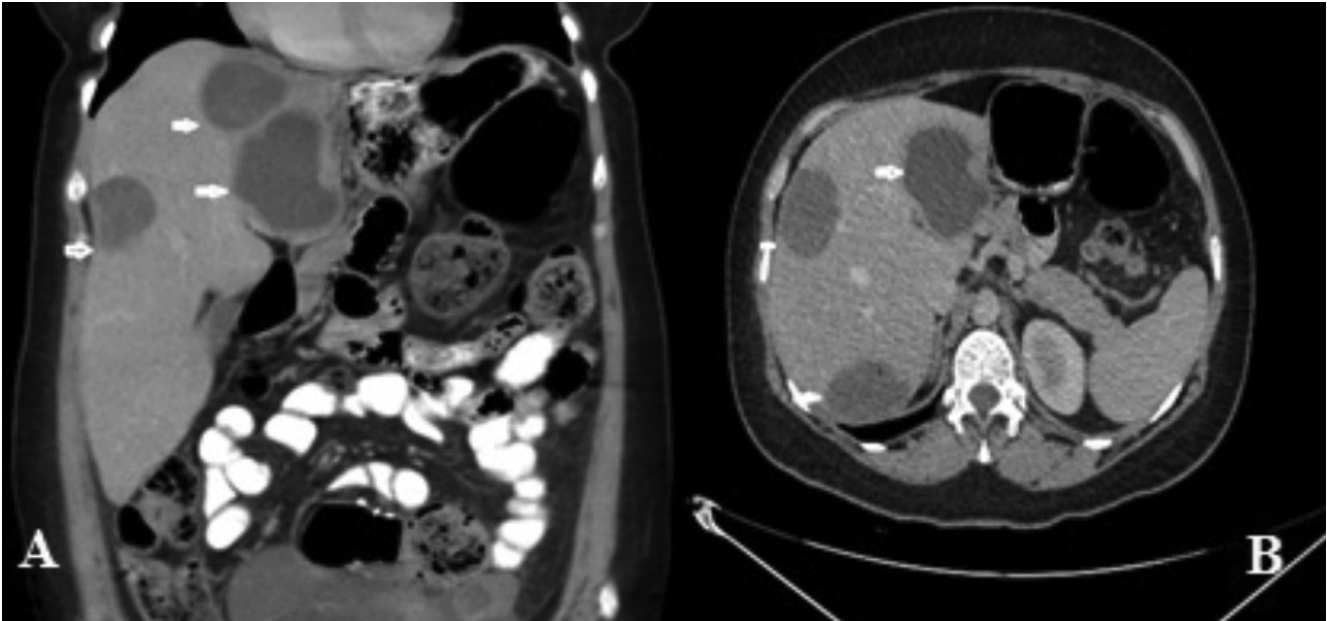


Figure 2. Upper abdomen CT **A)** Coronal and **B)** Axial, 3 cystic lesions of hypodense fluid density with smooth limited and internal hyperdense septations in liver

CT: Computed tomography

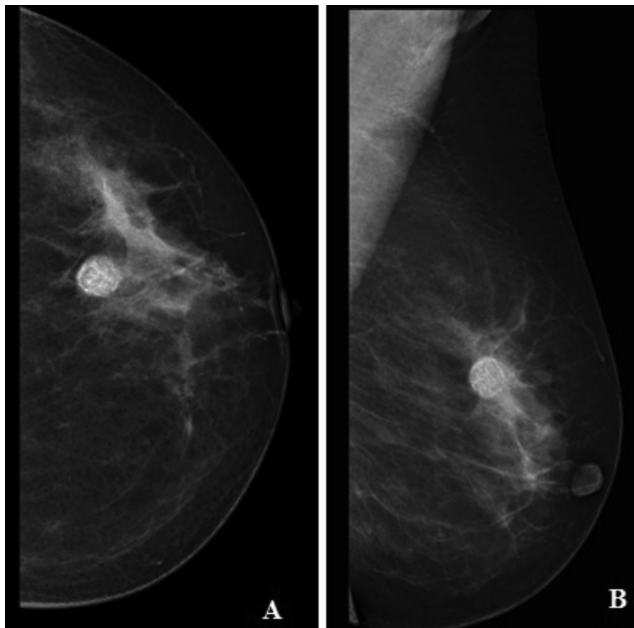


Figure 3. Mammography **A)** CC and **B)** MLO, opacity with smooth limited and internal lusen curved areas in the upper outer quadrant of the left breast

CC: Craniocaudal, MLO: Mediolateral oblique

routine screening and the hydatid cyst of the breast was incidentally detected.

Renal involvement is usually associated with systemic involvement, while isolated renal HD is a very rare

condition. However, the kidney is the most frequently involved organ in the genitourinary system (6).

USG shows complex cysts in all patients. USG is the primary imaging modality for classification of hydatid cysts. During USG examination, similar to that in other organs, hydatid cysts in the breast are evaluated as well-bordered structures with mixed echo characteristics containing multicystic and solid areas (2). They are difficult to diagnose unless cyst membranes or fluid levels are observed on USG images. On MG, they are demonstrated as homogeneous, non-specific, round lesions with smooth-contours. Annular structures around a radiopaque, well-counteracted lesion on MG are also indicative of HD. Presence of hydatid cysts in other organs supports the diagnosis of breast HD (7,8). There was no difficulty in diagnosing breast HD in our patient, because the appearance of the lesion on USG and on the previous MG was typical and she had a medical history of HD.

CT and USG provide similar information. However, CT shows the location and depth of the cyst in the liver more accurately. CT scans show the presence of daughter cysts and exogenous cysts. MRI provides the structural details of the hepatic hydatid cyst. MRI findings are non-specific. Cystic lesions are hyperintense on T₂-weighted images and hypointense on T₁-weighted images. Contrast MRI shows a cystic lesion with peripheral enhancement (9,10).

The common treatment options are surgical treatment, medical treatment, puncture, aspiration, injection, and re-aspiration. In medical treatment, praziquantel can

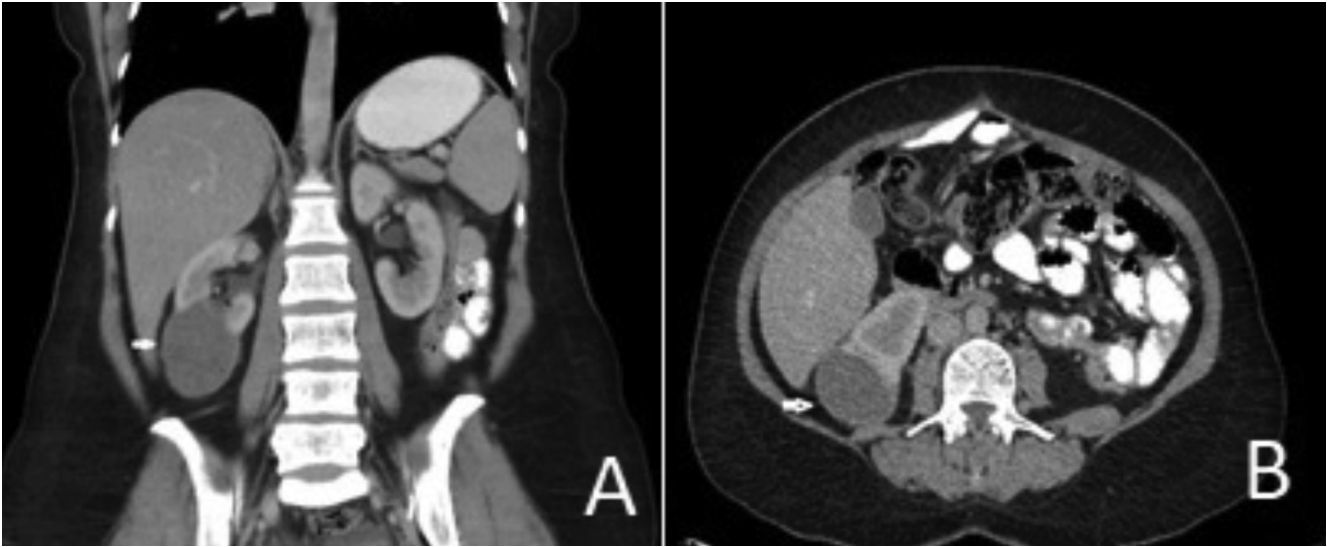


Figure 4. Upper abdomen CT. **A)** Coronal and **B)** Axial, cystic lesion in the right kidney with exophytic extension and internal hyperdense septations

CT: Computed tomography

be used with benzimidazoles such as mebendazole and albendazole. Medical treatment with albendazole and mebendazole is carried out prior to and after the surgery to ensure cyst sterilization, to reduce the risk of anaphylaxis and prevent recurrence after surgery.

In conclusion, HD is a serious public health problem in endemic regions. It affects many organs through intraoperative transmission or by hematogenous spread. Breast and renal hydatid cysts are rare; hence, the differential diagnosis is challenging. It should be kept in mind in patients with hepatic HD.

Authorship Contributions

Concept: P.G.B., A.B. Design: P.G.B., Ab.B. Data Collection or Processing: P.G.B., A.B. Analysis or Interpretation: P.G.B., Ab.B. Literature Search: P.G.B., A.B. Writing: P.G.B., A.B.

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

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Tali S, Aksu A, Bozdağ PG, Bozdağ A. Primary Retroperitoneal Hydatid Cyst. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2015;39:241-3.

2. İnci E, Aydın S, Baysal N, ve ark. İzole primer meme hidatik kisti: Olgu sunumu. *Med J Bakirkoy* 2006;2:31-2.
3. Koc A, Sarici IS, Vurdem UE, Karabiyik O, Gumus UO. Unusual Presentation of Hydatid Cyst in Breast with Magnetic Resonance Imaging Findings. *Case Rep Med* 2017;2017:6237435.
4. Dziri C. Hydatid disease - Continuing serious public health problem: introduction. *World J Surg* 2001;25:1-3.
5. Micu BV, Jeican II, Micu CM, Pop TR. Breast Hydatid Cyst: Case Report. *J Bacteriol Parasitol* 2017;8:2.
6. Merdin A, Ögür E, Kolak ÇÇ, ve ark. Renal Kist Hidatik. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2014;38:190-3.
7. Mujawar P, Suryawanshi KH, Nikumbh DB. Cytodiagnosis of isolated primary hydatid cyst of breast masquerading as a breast neoplasm: A rare case report. *J Cytol* 2015;32:270-2.
8. Malik A, Chandra R, Prasad R, Khanna G, Thukral BB. Imaging appearances of atypical hydatid Cysts. *Indian J Radiol Imaging* 2016;26:33-9.
9. Gümüş M, Gümüş H, Budak H, Teke M. Breast Cyst Hydatid: A Case Report. *Ann Clin Cytol Pathol* 2016;2:1017.
10. Dagli AF, Ozercan MR, Kocakoc E. Hydatid cyst of the breast mimicking inflammatory carcinoma and mastitis. *J Ultrasound Med* 2006;25:1353-6.



Removal of Two Needles from the Liver and Axillary Region Using Ultrasound: A Case Report with Current Literature Review

Karaciğer ve Aksiller Bölgeden Ultrasonografi Yardımıyla İki İğnenin Çıkarılması: Güncel Literatür Taraması ile Birlikte Olgu Sunumu

© Sabri Demir, © Gülşah Bayram Ilıkan*, © Ahmet Ertürk, © Vildan Selin Şahin, © Can İhsan Öztoran**, © Doğuş Güney, © Elif Emel Erten, © Müjdem Nur Azılı**, © Emrah Şenel**

Ankara Bilkent City Hospital, Clinic of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey

*Ankara Bilkent City Hospital, Clinic of Pediatric Radiology, Ankara, Turkey

**Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey

Abstract

Foreign body (FB) ingestion is a serious problem in children. A small number of the FBs swallowed migrate from the gastrointestinal tract to the peritoneal cavity or solid organs in the abdomen such as the liver. Imaging techniques, including fluoroscopy and ultrasound (US), are used perioperatively for their surgical removal. In prolonged interventions, the radiation emitted during fluoroscopy is undesirable for both healthcare workers and pediatric patients. In this case report, we share our clinical experience of removing two sewing needles, one from the liver and one from the left axillary region, from an 11-year-old male, with the guidance of perioperative US.

Keywords: Foreign body, children, ultrasound, liver, axillary region

Öz

Yabancı cisimlerin (YC) yutulması çocuklarda ciddi bir sorundur. Az sayıda yabancı cisim yutulduktan sonra gastrointestinal sistemden periton boşluğuna veya karın içinde bulunan karaciğer gibi solid organlara göç eder. Bu YC'lerin cerrahi olarak çıkarılmalarında floroskopi ve ultrasonografi (US) gibi görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır. Uzun süren müdahalelerde, floroskopi sırasında ortama yayılan radyasyon hem sağlık personeli hem de çocuk hastalar için istenmeyen bir durumdur. Bu olgu sunumunda, 11 yaşında bir erkek çocuğundan, biri karaciğerden diğeri sol aksiller bölgeden iki dikiş iğnesinin US yardımıyla çıkarılmasıyla ilgili klinik deneyimimizi paylaşmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: Yabancı cisim, çocuklar, ultrasonografi, karaciğer, aksiller bölge

Introduction

Foreign body (FB) ingestion in children is a common cause of presentation to emergency centers. Although it is seen in all ages, it is most common in children between 6 months and 6 years of age (1,2). In 80-90% of the cases, the ingested FB is spontaneously eliminated with stool without the need for any intervention. In the remaining 10-20% of cases, ingested FBs are removed endoscopically, and only 1% require open surgical intervention as a result of perforation, obstruction, or abscess formation (3).

Rarely, sharp ingested objects such as sewing needles and toothpicks can migrate from the gastrointestinal tract to organs such as the liver, pancreas, and heart and cause complications in those organs (4). These objects migrate very rarely into the liver; fewer than forty cases (adults and children) have been reported in the literature (5). Synchronous presence of two sewing needles in two different organs is very rare. Here, we present an 11-year-old pediatric patient who had two sewing needles synchronously in his liver and the left axillary region,

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Sabri Demir, Ankara Bilkent City Hospital, Clinic of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey

Phone: +90 532 476 19 43 E-mail: drsabridemir@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0003-4720-912X

Received/Geliş Tarihi: 27 March 2020 **Accepted/Kabul Tarihi:** 09 June 2020

©Copyright 2020 by The Medical Bulletin of Istanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2020 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

which were removed with the assistance of perioperative ultrasonography (US).

Case

An 11-year-old male patient who had no previous complaints presented to the emergency room with pain in his left armpit and chest. Physical examination was normal. X-ray, US, and computed tomography images showed a 5 cm-long sewing needle in the right lobe of the liver transversely, extending to the left lobe and adjacent to the portal vein. In the left axillary region, two adjacent 2 cm-long metal FBs were detected within the fat layers (Figures 1A and 1B). There was no history of FB ingestion in the patient's anamnesis, but his mother stated that the patient had been playing with sewing needles and fabric sewing pieces up until two years ago. It was not understood how the FBs settled in the

left axilla. The patient's laboratory tests were normal. Written and verbal informed consent was obtained from the parents of the patient to perform and to report this operation. Surgical removal of the FBs was planned. First, the location of the FBs in the left axilla was determined and marked using US. The skin was then incised at that point. Two adjacent and rusted FBs, 2 cm and 2.5 cm in length and surrounded by a fibrous sheath, were removed (Figure 1C). It was observed that the FBs were two pieces of a broken sewing needle (Figure 1D). Subsequently, the abdomen was then entered through a right subcostal incision. The location of the FB was determined intraoperatively over the liver with an 18-G biopsy needle under US guidance (Figures 2A and 2B). On the right-lateral face of the liver, from the lateral side of the biopsy needle, a 1 cm entry hole was opened in the liver capsule with a cautery, through which a long

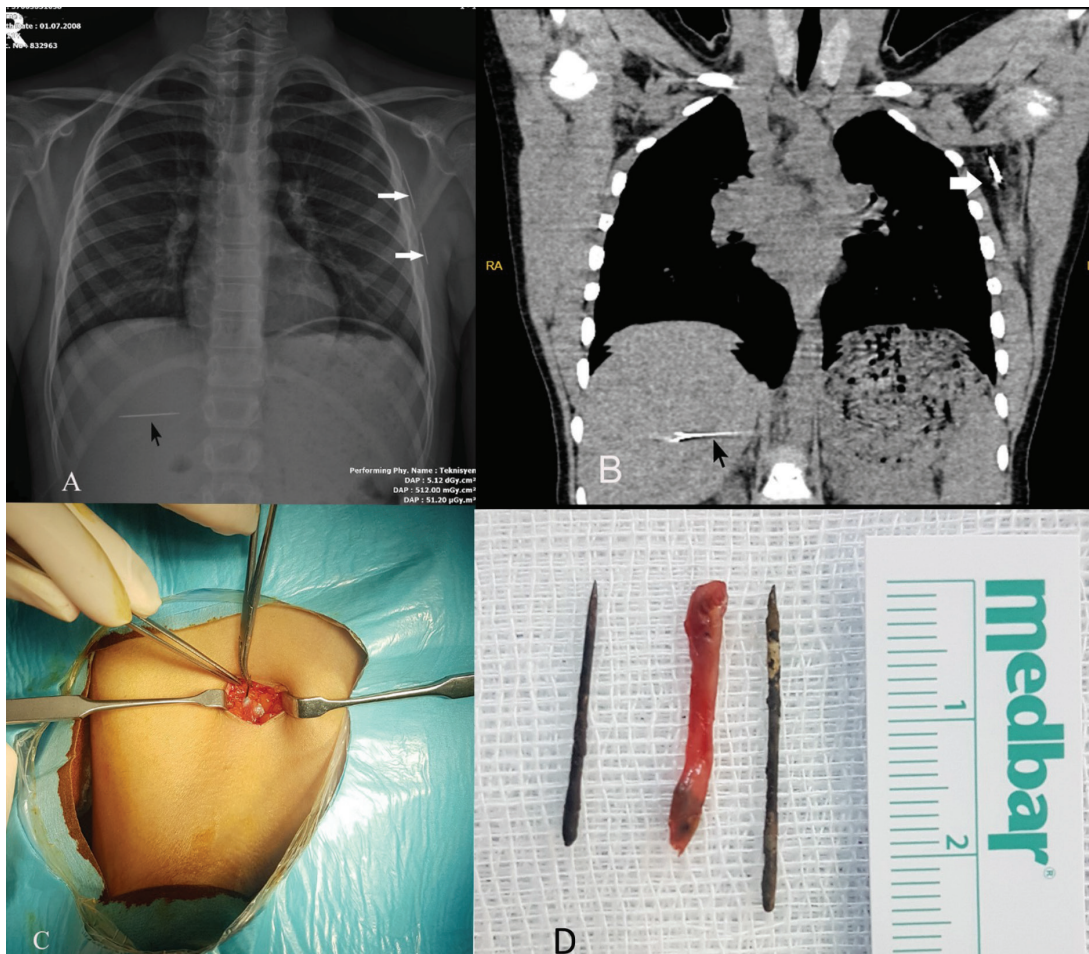


Figure 1. **A)** The appearance of foreign bodies in the liver (black arrow) and left axillary region (white arrows) in X-ray. **B)** Foreign bodies are seen in CT section (black arrow in liver, white arrow in axillary region). **C)** Removal of sewing needle pieces located in the left axillary region by the guidance of the ultrasonography. **D)** Foreign bodies removed from the left-axillary region and fibrous sheath in which a foreign body is removed are seen

CT: Computed tomography

clamp was inserted (Figures 2C and 2D). The needle, located adjacent to the hepatic vein, was caught by the tip under US guidance (Figure 2E) and carefully removed. It was observed that the rusted sewing needle was about 4.5 cm long (Figure 2F). The liver entry hole was closed using 2-0 polyglactin 910 suture. The patient had no postoperative bleeding or bile leak; oral feeding was started on the second day and discharge was on the sixth day. No pathology was detected in the first-, third-, and six-month follow-ups.

Discussion

Normally, most of FBs swallowed are expelled spontaneously with stool without any complications within one week. However, less than 1% leave the gastrointestinal tract and migrate to the peritoneal cavity or other organs, such as the liver and pancreas, and require surgical (open or laparoscopic) removal (6,7). FBs located close to the liver surface can be removed laparoscopically with the guidance of intraoperative US (8).

FBs penetrating outside the gastrointestinal tract are generally those with pointed ends such as sewing needles, toothpicks, and fish bones (4). Sewing needles constitute 2.4% of FBs swallowed (9). FBs can enter the liver transcutaneously by direct penetration through the abdominal wall, by migration as a result of penetration of the ingested body from the gastrointestinal tract, or through the systemic blood circulation (5,10). Patients who have a FB in the liver can remain asymptomatic for years or have abdominal pain, peritonitis, bleeding, impaired liver function or liver abscess, and related symptoms (11-13).

The subject of removal or follow-up of FBs in the liver is controversial. However, if not removed, they can cause serious complications such as abscess, porto-enteric fistula and bleeding in the liver (14). Therefore, in our patient surgical removal was planned due to the location of the FB—close to the hepatic vein—and the possibility of bleeding as a result of blunt trauma. In the course of the removal of FBs, unnecessary complications can be prevented by determining their location in the tissue or

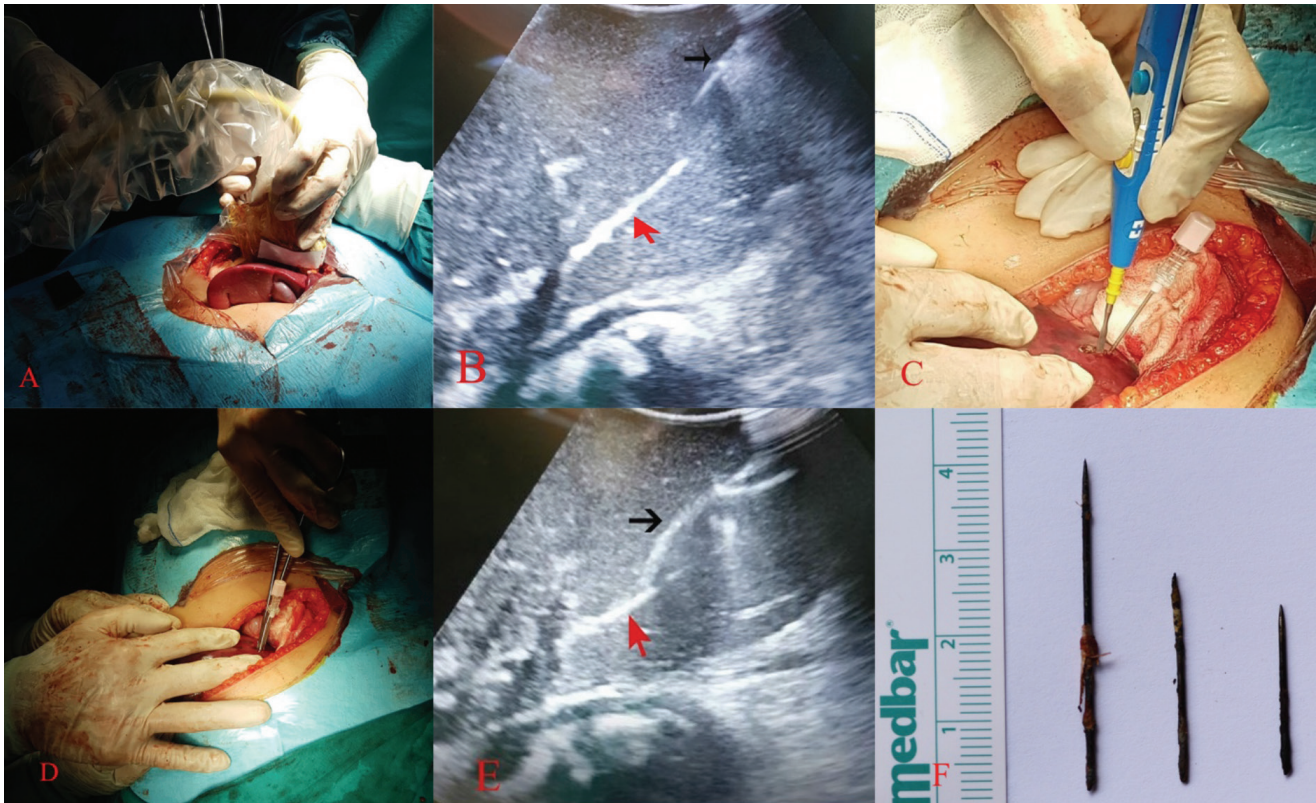


Figure 2. **A)** Determining the location of the sewing needle by the guidance of US, intraoperatively. **B)** The localization of the sewing needle (red arrow) was determined with an 18-G biopsy needle (black arrow), with guidance by the US. **C)** From the lateral side of the biopsy needle, a 1 cm entry hole was opened in the liver capsule with a cautery. **D)** A long clamp was inserted through this hole. **E)** Sewing needle was removed by holding (red arrow) with a clamp (black arrow) accompanied by US. **F)** All the needles removed are seen side by side. The long needle was removed from the liver. It was seen that the other two pieces removed from the left axillary region were the one-needle divided in the middle. All needles were rusty. This suggests that they entered here a long time ago

US: Ultrasonography

organ by imaging techniques and marking their location with a catheter, as in our case. Thus, in such patients, using perioperative fluoroscopy or US are recommended (11,15,16). However, we observed that US was more practical and advantageous than fluoroscopy because it can better localize FBs by evaluating them from different aspects when necessary.

It is not properly understood how the two needle pieces we removed from the axillary region settled there. It was assumed that they migrated there either via systemic circulation after penetration from the gastrointestinal tract or settled there as a result of sinking into the axillary region. It has been reported that sharp-tipped FBs such as needles migrate from the gastrointestinal tract to the extra-abdominal organs (e.g. the cervical spine, heart, lungs, submandibular gland, and thyroid) (17-21). However, we could not find an article about migration from the gastrointestinal tract to the axillary region in the English or Turkish literature. Therefore, the second option seems more likely. The mother of the patient also stated that the child liked to play with sewing needles.

The sewing needle located in the left axillary region was also removed with the guidance of US. Localized by an experienced interventional radiologist, the FB was easily removed surgically. We had the experience of removing a large number of FBs from the subcutaneous soft tissues under the guidance of fluoroscopy. It was considered that surgical removal of FB was more easy and less invasive under US guidance.

In conclusion, US is an imaging tool that can be used instead of fluoroscopy to remove FBs from solid organs such as the liver since it does not carry the risk of spreading radiation and is more practical to use. Avoiding radiation risk is very important. Therefore, we recommend using perioperative US to remove FBs both from the liver and from the axillary region.

Authorship Contributions

Concept: S.D., G.B.I., E.Ş. Design: S.D., G.B.I., M.N.A., E.Ş. Data Collection or Processing: S.D., A.E., V.S.Ş., M.N.A., D.G. Analysis or Interpretation: S.D., G.B.I., M.N.A., E.Ş. Literature Search: S.D., V.S.Ş., C.İ.Ö., E.E.E. Writing: S.D., V.S.Ş., E.Ş.

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

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

- Cheng W, Tam PK. Foreign-body ingestion in children: experience with 1,265 cases. *J Pediatr Surg* 1999;34:1472-6.
- Lee JH. Foreign Body Ingestion in Children. *Clin Endosc* 2018;51:129-36.
- Smith MT, Wong RK. Foreign bodies. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2007;17:361-82.
- Azili MN, Karaman A, Karaman I, et al. A sewing needle migrating into the liver in a child: case report and review of the literature. *Pediatr Surg Int* 2007;23:1135-7.
- Xu BJ, Lü CJ, Liu WG, Shu Q, Zhang YB. A sewing needle within the right hepatic lobe of an infant. *Pediatr Emerg Care* 2013;29:1013-5.
- Rahalkar MD, Pai B, Kukade G, Al Busaidi SS. Sewing needles as foreign bodies in the liver and pancreas. *Clin Radiol* 2003;58:84-6.
- Deveci U, Bakal Ü, Doğan Y. Foreign body in liver: sewing needle. *Turk J Gastroenterol* 2014;25:737-8.
- Bostancı O, İdiz UO, Battal M, Kaya C, Mihmanlı M. Case of an intrahepatic sewing needle and review of the literature. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2017;23:77-80.
- Dal F, Hatipoğlu E, Teksöz S, Ertem M. Foreign body: A sewing needle migrating from the gastrointestinal tract to pancreas. *Turk J Surg* 2018;34:256-8.
- Avcu S, Unal O, Ozen O, Bora A, Dülger AC. A swallowed sewing needle migrating to the liver. *N Am J Med Sci* 2009;1:193-5.
- Carver D, Bruckschwaiger V, Martel G, Bertens KA, Abou-Khalil J, Balaa F. Laparoscopic retrieval of a sewing needle from the liver: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2018;51:376-8.
- Sim GG, Sheth SK. Retained Foreign Body Causing a Liver Abscess. *Case Rep Emerg Med* 2019;2019:4259646.
- Li J, Zhao D, Lei L, Zhang L, Yu Y, Chen Q. Liver abscess caused by ingestion of fishbone: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16835.
- Martin S, Petraszko AM, Tandon YK. A case of liver abscesses and porto-enteric fistula caused by an ingested toothpick: A review of the distinctive clinical and imaging features. *Radiol Case Rep* 2020;15:273-6.
- Nasri B, Yuu K, Tada M. A case report of successful removal of multiples sewing needles in the gastrointestinal tract and pancreas using intraoperative C-arm fluoroscopy. *Int J Surg Case Rep* 2016;24:166-71.
- Yamaguchi N, Hiramatsu K, Shibata Y, et al. Sewing needles in the abdominal cavity assumed to have been ingested and to have penetrated the GI tract 40 years ago: A case report. *Asian J Endosc Surg* 2017;10:446-9.
- Vesna D, Tatjana A, Slobodan S, Slobodan N. Cardiac tamponade caused by migration of a swallowed sewing needle. *Forensic Sci Int* 2004;139:237-9.
- Ozkan Z, Kement M, Kargi AB, et al. An interesting journey of an ingested needle: a case report and review of the literature on extra-abdominal migration of ingested foreign bodies. *J Cardiothorac Surg* 2011;6:77.
- Persad ARL, Vitali AM. Migration of a swallowed needle into the cervical spine: case report. *J Neurosurg Pediatr* 2020:1-3.

20. Ma J, Sun Y, Dai B, Wang H. Migration of an Ingested Fish Bone to the Submandibular Gland: A Case Report and Literature Review. *Biomed Hub* 2019;4:1-4.
21. Wu EH, Huang L, Zhou Y, Zhu X. Migratory Fish Bone in the Thyroid Gland: Case Report and Literature Review. *Case Rep Med* 2018;2018:7345723.