



ISSN: 2146-2631
eISSN: 2587-053X

KAFKAS TIP BİLİMLERİ DERGİSİ

Kafkas Journal of Medical Sciences

Kafkas J Med Sci

Bu dergi Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin akademik yayın organıdır.
This journal is an official academic publication of Kafkas University Faculty of Medicine.

Endekslenme (Indexed in)

TÜBİTAK-ULAKBİM
Türkiye Atıf Dizini
Türk Medline
EBSCO
Google Scholar
DergiPark Akademik
DOAJ

Yönetim (Administration)

Prof. Dr. Hüsnü KAPU, İmtiyaz Sahibi / Rektör (*Owner / President*)

Editöryal Kurul (Editorial Board)

Editör (*Editor*)

Prof. Dr. Sinan KOCATÜRK

Editör Yardımcıları (*Associate Editors*)

Doç. Dr. Turgut ANUK

Dr. Öğr. Üyesi Lokman BALYEN

Dr. Öğr. Üyesi Tolga KASACI

Dr. Öğr. Üyesi Handan ÇİFTÇİ

Dil Editörü (*English Editor*)

Doç. Dr. Hamit Serdar BAŞBUĞ

Dr. Öğr. Üyesi Serhat TUNÇ

İstatistik Editörü (*Statistical Editor*)

Dr. Öğr. Üyesi Halil İbrahim ERDOĞDU

İletişim (Correspondence)

Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi
Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi
36300 KARS - TÜRKİYE

Tel: 474 225 11 96

Fax: 474 225 11 93

E-mail: edit.tipdergi@gmail.com

Web: <http://meddergi.kafkas.edu.tr>

Yayın Hizmetleri (Publication Service)

Tasarım ve Uygulama (*Graphic Design*)
BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.
Ziya Gökalp Cad. 30/31, Kızılay - Ankara
Tel: (312) 431 30 62
www.bayt.com.tr

Baskı (*Printing*)

Miki Matbaacılık Ltd. Şti.
Matbaacılar Sitesi, 560 Sk. No:27, İvedik - Ankara
Tel: (312) 395 21 28

Baskı Tarihi (*Printing Date*): 25 Nisan 2020

Danışma Kurulu (Advisory Board)

- Prof. Dr. Ahmet Taha ALPER**, Siyami Ersek Eğitim Araştırma Hastanesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Ebubekir BAKAN, Atatürk Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Okay BAŞAK, Adnan Menderes Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Duran CANATAN, Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı, TÜRKİYE
Prof. Dr. Ali KOLUSAR, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Kürşat TÜRKDOĞAN, Sabahattin Zaim Üniversitesi, TÜRKİYE
Yrd. Doç. Dr. Helieh Saatara OZ, Kentucky Tıp Merkezi Üniversitesi, ABD
Prof. Dr. Ayla ÖZCAN, Kafkas Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Hilal ÖZCEBE, Hacettepe Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. Dilek ÖZCENGİZ, Çukurova Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç. Dr. Barış Doğu YILDIZ, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, TÜRKİYE
Prof. Dr. İrina ZARNADZE, Javakhishvili Tiflis Devlet Üniversitesi, GÜRCİSTAN

Hakem Listesi (Referees List)

- | | |
|---------------------------------|-----------------------------|
| Mahmut KARAPEHLİVAN | Erkut Baha BULDUK |
| Şerefnur ÖZTÜRK | Zühtü ÖZBEK |
| Ayşe KUTLU | Ozan TURAMANLAR |
| Elif ÇADIRCI | Hulki BAŞALOĞLU |
| Dinçer ERDAĞ | İlhan BAŞİ |
| Filiz ÖZYİĞİT | Faruk PEHLİVANLI |
| Atila ÇAYIR | Kemal Kürşat BOZKURT |
| Hayrunnisa BEKİS BOZKURT | Ece Hacer ÖZCAN |
| Gül GÜR SOY | Ali Cihat YILDIRIM |
| Ali GÜREL | Ufuk Oğuz İDİZ |
| Sultan KABA | Cihad TATAR |
| Ayşe Feyda NURSAL | Rukiye Ada BENDER |
| İhsan DOĞAN | Hüsnü ÇELİK |
| Önder OKAY | |

İçindekiler / Contents

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

- Kifoplasti ve Vertebroplasti Operasyonlarının Klinik ve Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi** 1
Clinical and Radiological Evaluation of Kyphoplasty and Vertebroplasty Operations
Ümit Ali Malçok, Özbey Şafak, Tarık Akman, Adem Bozkurt Aras
doi: 10.5505/kjms.2020.27676
- Clinical Features of Late-preterm vs. Term Newborns: A Case-control Study** 8
Geç Preterm ve Term Yenidoğanların Klinik Özellikleri: Bir Vaka Kontrol Çalışması
Feyza Ustabaş Kahraman, Hüsnü Fahri Ovalı, Zeliha Aysu Say
doi: 10.5505/kjms.2020.24855
- Gossypin'in L929 Fibroblast Hücrelerindeki Hidrojen Peroksit Hasarına Karşı Koruyucu Etkilerinin Değerlendirilmesi** 15
Evaluation of Protective Effects of Gossypin against Hydrogen Peroxide Damage in L929 Fibroblast Cells
İrfan Çınar
doi: 10.5505/kjms.2020.06025
- Prenatal Attachment Levels and Affecting Factors of Pregnant Women Living in İstanbul and Kars** 24
İstanbul'da ve Kars'ta Yaşayan Gebelerin Prenatal Bağlanma Düzeyleri ve Etkileyen Faktörler
Özlem Karabulutlu, Kerime Derya Beydağ, Merve Lazoğlu
doi: 10.5505/kjms.2020.35002
- Perinatal Dönem Otopsilerinde Üriner Sistem Malformasyonları ve Eşlik Eden Ekstrarenal Anomaliler** 32
Urinary System Malformations and Associated Extrarenal Anomalies in Perinatal Autopsies
Ömer Ertekin, Zuhâl Akçören
doi: 10.5505/kjms.2020.03880
- İdiopatik Parkinson Hastalığında Tiyol-disülfid Homeostazisi** 39
Thiol-disulfide Homeostasis in Idiopathic Parkinson's Disease
Aybala Neslihan Alagöz, Nimet Uçaroğlu Can, Hayrullah Yazar, Sıdıka Sinem Taşdemir
doi: 10.5505/kjms.2020.03743
- Comparison of Ferric Carboxymaltose and Oral Iron Treatments in Iron Deficiency Anemia** 46
Demir Eksikliği Anemisinde Ferrik Karboksimaltoz ile Oral Demir Tedavisinin Karşılaştırılması
Muharrem Bayrak, Kenan Çadircı
doi: 10.5505/kjms.2020.88709
- Meme Kanseri Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi** 51
Retrospective Evaluation of the Breast Cancer Cases
Tuba Devrim, Merva Aydemir Akkaya, Pınar Atasoy, Mahi Balcı, Canan Altunkaya, Mehmet Zengin
doi: 10.5505/kjms.2020.47123
- Benign Anorektal Hastalıklarda Beslenme ve Kabızlık Durumunun Değerlendirilmesi** 56
Assessment of Nutritional and Constipation Status in Benign Anorectal Diseases
Aziz Arı, Cemile İdiz
doi: 10.5505/kjms.2020.93695

Foramen spinosum'un Morfometrik Olarak Değerlendirilmesi.....	60
Morphometric Evaluation of Foramen spinosum	
<i>Erengül Boduç, Lokman Öztürk</i>	
<i>doi: 10.5505/kjms.2020.43765</i>	

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

A Rare Case: Pulmonary Xanthoma	65
Nadir Bir Vaka: Pulmoner Ksantom	
<i>Mehlika İşcan, Merve Ekinci, Nil Comunoğlu, Mehmet Kamil Kaynak</i>	
<i>doi: 10.5505/kjms.2020.23245</i>	



Kifoplasti ve Vertebroplasti Operasyonlarının Klinik ve Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi

Clinical and Radiological Evaluation of Kyphoplasty and Vertebroplasty Operations

Ümit Ali Malçok¹, Özbey Şafak², Tarık Akman¹, Adem Bozkurt Aras¹

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı; ²Çanakkale Devlet Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Çanakkale, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The goal of treatment of spinal fractures is to provide anatomical reduction, prevention of spinal deformity, pain relief, reconstruction of the height of the spinal column, and early mobilization to return to the patient's daily activities. We aimed to evaluate the preoperative and postoperative clinical and radiological results of percutaneous vertebroplasty and percutaneous balloon kyphoplasty in patients with osteoporosis or tumor-induced vertebral fractures.

Material and Method: Percutaneous vertebroplasty and percutaneous balloon kyphoplasty were performed 44 female (67.7%) and 21 males (32.3%) of the 65 patients with single-level vertebra fracture. The cases were evaluated radiologically by Magnetic Resonance Image, Computerized Tomography, and X-ray preoperatively and postoperatively. Visual Analog Scale (VAS) was evaluated the pain before and after the operation.

Results: The main symptom of the cases was pain, and the mean VAS scores decreased from 7,9 to 2 with PVP and PBKP ($p < 0,05$). The mean improvement rate of the vertebral corpus was measured as 2.2 degrees. There was a significant increase in the anterior, middle, and posterior vertebra corpus heights ($p=0.0001$).

Conclusion: In patients with osteoporosis and tumor-related vertebral corpus fractures, PVP or PBKP operation is a reliable and effective treatment for reducing pain, increasing vertebral corpus height, and Cobb angle correction. Increasing the amount of PMMA given; It did not contribute significantly to the decrease of VAS, improvement of Cobb angle, and increase of vertebral corpus height.

Key words: vertebroplasty; balloon kyphoplasty; cement

ÖZET

Amaç: Omurga fraktürlerinin tedavisinde hedef anatomik reduksiyon sağlamak, spinal deformiteyi önlemek, ağrıyı azaltmak, vertebra yüksekliğini yeniden oluşturmak ve erken mobilizasyon ile hastanın günlük aktivitelerine erken geri dönmesini sağlamaktır. Bu çalışma ile osteoporoz veya tümöre bağlı olarak vertebra korpus fraktürü gelişmiş hastalara uygulanan perkütan vertebroplasti (PVP) veya perkütan balon kifoplasti (PBKP) sonrası ortaya çıkan klinik ve radyolojik sonuçları operasyon öncesi ve sonrası değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Tek seviye vertebra korpus fraktürü olan 65 olguya, (44'u kadın %67,7, 21'i erkek %32,3), PVP ve PBKP işlemi uygulandı. Vakalar radyolojik olarak Magnetik Rezonans Görüntüleme, Bilgisayarlı Tomografi ve X-ray radyografi ile operasyon öncesi ve sonrası olarak değerlendirildi. Radyolojik değerlendirmede vertebra yükseklikleri ve Cobb açıları ölçüldü. Ağrıdaki değişimlerin izlenmesinde Visual Analog Skala (VAS) kullanıldı.

Bulgular: Vakaların başlıca semptomu "ağrı" olup, PVP ve PBKP ile ortalama VAS skorları 7,9'dan 2'ye geriledi ($p < 0,05$). Vertebra korpus açısındaki ortalama düzleme 2,2 derece olarak ölçüldü. Ön, orta ve arka vertebra korpus yüksekliklerinde anlamlı derecede artış olduğu görüldü ($p=0,0001$).

Sonuç: Osteoporoz ve tümöre bağlı gelişen vertebra korpus fraktürlerinde uygulanan PVP veya PBKP operasyonu ağrının azaltılmasında, vertebra korpus yüksekliğinin artırılmasında ve Cobb açısı düzeltilmesinde güvenilir ve etkili bir tedavi şeklidir. Verilen PMMA miktarının artırılması; VAS değerinin azalmasına, Cobb açısının düzelmesine ve vertebra korpus yüksekliğinin artışına anlamlı katkı sağlamadı.

Anahtar kelimeler: vertebroplasti; balon kifoplasti; polimetilmetakrilat

İletişim/Contact: Ümit Ali Malçok, Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye • Tel: 0533 655 29 41 • E-mail: umalcok@comu.edu.tr • Geliş/Received: 11.09.2018 • Kabul/Accepted: 08.05.2019

ORCID: Ümit Ali Malçok, 0000-0002-1272-9654 • Özbey Şafak, 0000-0002-0254-7566 • Tarık Akman, 0000-0001-7569-5845 • Adem Bozkurt Aras, 0000-0002-0140-5224

Giriş

Perkütan vertebroplasti (PVP) ve perkütan balon kifoplasti (PBKP) osteoporoz, tümör veya travma nedeniyle zayıflamış vertebranın perkütan olarak polimetilmetakrilat (PMMA) enjeksiyonu ile güçlendirilmesidir. Bu işlem ilk olarak 1987 yılında, Galibert ve Deramond¹ tarafından tarif edilmiştir. İlk olarak C2 vertebraında ki bir hemanjioma bağlı olarak çöken bölgeye perkütan PMMA enjeksiyonu ile vertebranın güçlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Değişik patolojilere bağlı kompresyon fraktürlerinde bilgisayarlı tomografi eşliğinde veya floroskopi ile perkütan sement enjeksiyon teknikleri geliştirilmiştir². Vertebra korpusunu tutan multipl miyelom, tümör metastazı ve osteoporotik fraktürlerde perkütan sement enjeksiyonu ile iyileşme sağladığı gösterilmiştir³. Bu dönemden sonra nöroşirurjiyenler, ortopedistler ve radyologlar metastatik vertebra korpusu tümörlerinde ve hemanjiomlarda perkütan vertebroplasti ile daha yakından ilgilenmeye başlamışlardır⁴. Kadavralarda yapılan biyomekanik çalışmalarda vertebra korpusuna enjekte edilen sementin oldukça etkili olduğu gösterilmiştir⁵. Günümüzde osteoporotik hastalara uygulanan vertebroplasti operasyonlarına ait geniş vaka serileri mevcut olup, metastatik tümörlerde de sonuçlar oldukça iyidir⁶.

Bu çalışmada osteoporoz veya tümör nedeniyle vertebra korpus fraktürü olan hastalara PVP ile PBKP uygulandı. Operasyon öncesi ve sonrasına ait klinik ve radyolojik sonuçlar değerlendirildi. Bu operasyonların ağrı ve vertebra korpus yüksekliği üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Osteoporoz veya tümör nedeni ile ağrı şikayetinin azaltılması amacıyla PVP veya PBKP uygulanan hastaların klinik ve radyolojik sonuçları değerlendirilerek yapılan işlemler arasında bir üstünlüğün olup olmadığını araştırmayı ve literatürle karşılaştırmayı amaçladık. Ayrıca bu operasyonların ağrı şikayetini ne kadar azaltabildiğini göstermek ve sement miktarı ile ağrı sağaltımı arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı planladık.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde Ocak 2011 – Aralık 2016 tarihleri arasında opere edilen 65 olgu değerlendirmeye alındı. Metastatik ya da primer malignite düşünülen patolojik kırıklar ve osteoporotik nedenle gelişen vertebra korpus kırıklarına PVP veya PBKP tekniği ile PMMA uygulandı. Çalışma retrospektif olarak yürütüldü. Çalışma ile ilgili etik kurul

onayı alındı. (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Rektörlüğü, Tıp Fakültesi Etik Kurulu onay tarihi 28/12/2016 ve 2016-23 numarası ile alındı).

Vakaların preoperatif radyolojik değerlendirmeleri T1, T2, short tauin version recovery (STIR) sekans, MRG, BT ve X-ray ile postoperatif olarak da BT, lateral ve anteroposterior X-ray ile yapıldı.

Vakaların operasyon öncesi ve sonrası ağrı değerlendirilmesinde VAS kullanıldı. VAS değerlendirilmesinde; hastaların bel ağrısı, bacak ağrısı, hareketle olan ağrı, istirahat ağrısı, diz ağrısı, kalça ağrısı gibi yakınmaları sorgulandı. Cerrahi öncesinde tüm hastalar operasyona ilgili bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı.

Operasyonlar lokal anestezi veya sedoanaljezi altında gerçekleştirildi. Bu sayede hasta ile operasyon esnasında kooperasyon sağlanarak ve belirli aralıklarla motor hareketleri kontrol edilerek operasyon gerçekleştirildi. Hastalara prone pozisyon verildi, cerrahi alan steril olarak örtülüp uygun anestezi yapıldıktan sonra, iki yönlü C kollu floroskopi ile anteroposterior ve lateral görüntüler alınarak lezyon seviyesi tespit edildi. Cilde insizyon yapmadan hemen önce bir iğne yardımı ile pedikülün yeri tespit edildi. Orta hattın yaklaşık iki parmak laterale bilateral olmak üzere 1'er cm'lik insizyonlar yapıldı. PBKP'yi genel olarak bilateral uyguladık. İşlemler transpediküler yaklaşım ile gerçekleştirildi. Operasyonlarda torakal ve lomber seviyelerde vertebra hacmi, kırık şekli, etyolojik neden göz önüne alınarak 3 cc ile 10 cc arasında değişen miktarda sement enjekte edildi. PMMA'yı hazırlarken kullanılan sıvı ve toz bileşenlerin oranı ve hazırladıktan sonra ki bekleme süresi sementin akışkanlığını etkilemekteydi, akışkanlıktaki bu değişim sementin kırık omurga gövdesi içindeki dağılımını olumlu ya da olumsuz olarak etkiledi. İşlem sırasında drill ile vertebra korpusundan çıkarılan kemik dokular patolojik incelemeye alındı.

Vertebra kompresyon kırığına bağlı PVP veya PBKP işlemi uygulanan hastaların operasyon öncesi ve sonrası dönemlerde çekilmiş olan lateral vertebra grafileri üzerinde ön, arka ve orta kolon yükseklikleri ölçüldü.

Vakalar operasyondan 6–24 saat sonra mobilize edildi. Kontrol grafileri rutin olarak alındı. İnsizyon saharlarında herhangi bir koleksiyon, pürülan akıntı yoksa medikal tedavi ile takibe alındı. Osteoporotik hastaların tamamı gerekli medikal tedaviyi alabilmeleri için endokrinoloji polikliniklerine yönlendirildi. Tümör açısından takip edilen hastalar ise patoloji sonuçları ile onkoloji kliniği tarafından takibe alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistik değerlerin karşılaştırılması ve anlamlılık analizleri Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20,0 yazılımı ile operasyon öncesinde ve sonrasında anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ kabul edilerek “Wilcoxon işaretli sıralı testi” ve “Mann-Whitney U testi” ile hesaplandı.

Tanımlayıcı verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ve Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırılmasında İki Eş Arasında Farkın Önemlilik Testi, uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmada vertebra kırığına bağlı ağrı şikâyeti ile kliniğimize başvuran hastalar incelendi. Osteoporozda sekonder veya omurgadaki tümöre bağlı olarak gelişen akut, subakut veya kronik vertebra korpus fraktürleri tespit edilen hastalara sedasyon anestezisi altında PVP veya PBKP kifoplasti operasyonları yapılan vakalar incelendi. Literatürde genel anestezi altında prosedürleri gerçekleştiren çalışmalar da mevcuttur⁷⁻⁸.

Osteoporotik vertebra kompresyon kırığı (VKK) nedeniyle 63, patolojik vertebra kırığı nedeniyle 2 olmak üzere toplam 65 vaka çalışmaya alındı. Kriterlere uygun vaka sayısı 65 idi. Ortalama izlem süreleri 1,3 yıl ve semptom süresi ortalama 37,5 gün idi. Vakaların 63’ü osteoporotik, 2’si tümör bağlı gelişen vertebra kompresyon kırığıydı. Kırıkların vertebra bölge dağılımı özellikle torakolomber alanda yoğunlaşırken, torakal bölgede toplam 27 seviyede (%41,5), lomber bölgede ise toplam 38 seviyede (%58,5) patolojik ve osteoporotik fraktür izlendi. Tümöre bağlı vertebra kompresyon kırığı olan 2 olguya PBKP, osteoporozla bağlı kırığı olan 63 hastadan 18’ine PVP, 45’ine PBKP işlemi yapıldı. Bu 65 hastadan 19 olguya PVP, 46 olguya ise PBKP uygulandı. Bu hastaların 44’ü kadın (%67,7), 21’i erkek (%32,3) idi. Hastaların yaş ortalaması $72,0 \pm 9,7$, ortancası 73,0 (44,0–90,0) olarak hesaplandı. Vakaların tümünde majör semptom “ağrı yakınması” olup belirgin nörolojik defisitleri yoktu. Preoperatif VAS değeri $7,9 \pm 1,4$ iken, postoperatif VAS değeri $2,0 \pm 1,0$ ($p < 0,05$) idi. Ulaşılan bu VAS değerinin istatistiksel olarak anlamlı olması uygulanan işlemin ağrının sağaltımında etkili olduğu kanaatini desteklemektedir.

Operasyon öncesi ortalama yükseklikler ön kolonda $17,3 \pm 5,4$ mm, orta kolonda $13,8 \pm 4,0$ mm, arka kolonda $22,6 \pm 4,6$ mm olarak ölçüldü. Operasyon sonrası ise ortalama yükseklikler ön kolonda $20,2 \pm 5,6$ mm, orta kolonda $19,5 \pm 4,0$ mm, arka kolonda $25,3 \pm 4,3$ mm olarak ölçüldü. Ön, orta ve arka kolon yüksekliklerinde anlamlı derecede artış olduğu görüldü ($p = 0,0001$) (Tablo 1, Şekil 1 ve 2). Vertebra korpus açısı preoperatif olarak torakal bölgede ortalama $9,0 \pm 3,5$ derece, lomber bölgede $9,8 \pm 4,5$ derece olarak ölçüldü. Aynı ölçüm postoperatif olarak torakal bölgede $7,8 \pm 4,1$ derece ($p = 0,005$), lomber bölgede $6,8 \pm 3,5$ derece olarak ($p = 0,0001$) ölçüldü. Ortalama vertebra korpus açısında torakal bölgede $1,1 \pm 3,2$, lomber bölgede $3,0 \pm 2,7$ derecelik bir düzelme kaydedildi (Tablo 2, Şekil 2).

Verilen sement miktarı arttıkça, sementin korpus dışına kaçma riskinin arttığı gözlemlendi. Sement kaçığı olmayan vakaların operasyon öncesi ortalama VAS değerleri $7,8 \pm 1,4$, operasyon sonrası ise $2,0 \pm 1,1$ olarak kaydedildi ($p = 0,0001$). Sement kaçığı olan vakaların operasyon öncesi ortalama VAS değerleri $8,0 \pm 1,4$, operasyon sonrası ise $2,1 \pm 0,8$ olarak kaydedildi ($p = 0,0001$). Sement kaçığının VAS değerini etkilemediği görüldü.

Torakal ve lomber bölgeye enjekte edilen sement miktarı ile VAS değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 3).

Tartışma

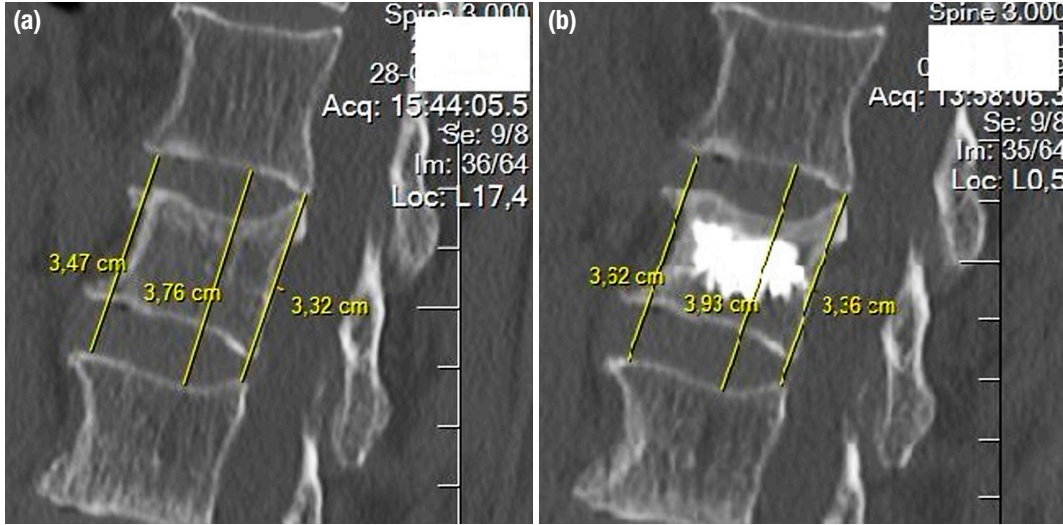
Vertebra kırığına bağlı ağrı şikâyeti olan ancak nörolojik kaybı bulunmayan hastalara uygulanan PVP veya PBKP kifoplasti operasyonları ile tedavi oldukça etkili olmaktadır. Lokal veya genel anestezi ile uygulanabilmesi de olumlu bir özellik olarak karşımıza çıkmaktadır⁷⁻⁸.

Omurga kırığının osteoporoz dışındaki nedenlerinin omurgadaki primer veya metastatik kanser, yüksek enerjili travma ve daha nadir olarak hemanjiyom olduğu saptanmıştır⁹. Felsenberg ve ark. PVP veya PBKP uygulanan kırıkların çoğunlukla osteoporoz zemininde geliştiğini gözlemlemiştir¹⁰. Araştırmamızda 65 hastada uygulanan PVP veya PBKP sonucunda, hastaların ağrı seviyeleri VAS göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır. Omurga gövdesindeki kırık nedeni ile azalmış olan son plaklar arasındaki yükseklik PVP veya PBKP işlemi uygulanan vakalarımızda artmış ve bunun sonucu olarak da vertebra korpus açısı anlamlı ($p < 0,05$) olarak düzeldi. Elde ettiğimiz preoperatif VAS ile postoperatif VAS değerleri arasındaki anlamlı fark, PVP veya PBKP işlemlerinin ağrıyı azaltmada etkili olduğunu göstermektedir.

Tablo 1. PVP ve PBKP yapılan olguların operasyon öncesi ve sonrası ölçülen vertebra gövdesinin ön, orta ve arka bölgelerindeki yükseklikler

Vertebra gövdesinin	Operasyon öncesi (mm)	Operasyon sonrası (mm)	P değeri
Ön sınır yüksekliği	17,3±5,4	20,2±5,6	<0,001
Orta yüksekliği	13,8±4,0	19,5±4,0	<0,001
Arka sınır yüksekliği	22,6±4,6	25,3±4,3	<0,001

Yükseklik değerleri milimetre olarak verildi (mm).
P, Wilcoxon İşaretili Sıralı Testi.

**Şekil 1. a, b.** Kifoplasti öncesi (a) ve sonrasına ait (b) karşılaştırmalı vertebra yüksekliklerinin ölçüm tekniği.

Song ve ark. PBKP'nin vertebral deformite düzeltilmesinde etkili olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada ilaç tedavisine dirençli vertebra korpus fraktürlerinde ki ağrının azalmasında tatmin edici sonuçlar da mevcuttur¹¹. PVP veya PBKP fiziksel hareket kapasitesini yükselten ve ağrıyı önemli derecede azaltan düşük riskli prosedür olarak bildirilmiştir¹². Buna rağmen yapılmış geniş serili çalışmalarda kısa dönem etkinliğe bakıldığında ağrı azalması ve fonksiyon kazanımının osteoporotik kırıklar için daha anlamlı olduğu ve onkolojik kırıklar için ise etkinliğin sınırlı olduğu gösterilmiştir⁴. Amerika Birleşik Devletleri'nde postmenapozal kadınların yaklaşık %25'inin vertebra kompresyon kırıklarından etkilendiği gözlemlenmektedir. Oran daha az olsa da yaşlı erkeklerde de vertebra korpus fraktürüne bağlı komplikasyonlar görülmektedir. Amerikan Geriatri Derneği sonuçlarına göre bu kırıklara bağlı progresif yükseklik kayıplarında paraspinal kas grubunun postürü sağlamak için uzamış aktif kas kontraksiyonunun sonucu kas yorgunluğu geliştiği ve buna bağlı olarak ağrının oluştuğu ve bu ağrının kırık iyileştikten sonra da devam ettiği belirtilmiştir¹³.

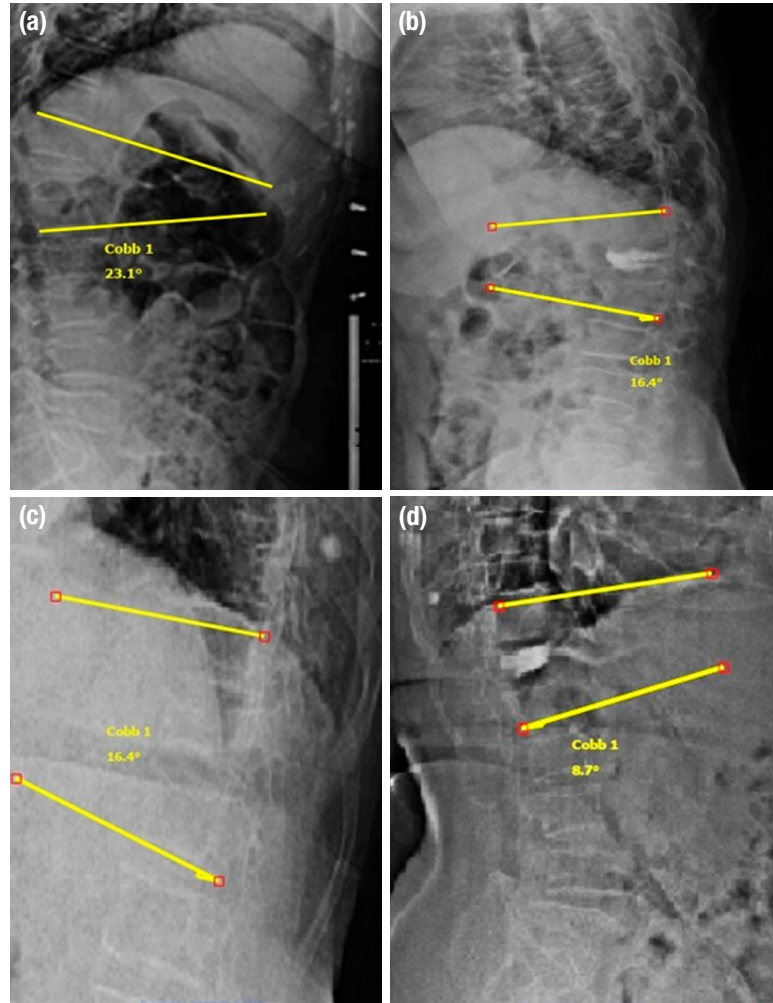
Yaltırık ve ark.¹⁴, 129 seviyeye vertebroplasti ve 46 seviyeye kifoplasti uyguladıkları vakaları karşılaştırmışlar ve VAS değerleri arasında belirgin bir fark olmadığını gözlemlemişler (p: 0,220). Ancak her iki işlemdeki preoperatif ve postoperatif VAS değerlerinde anlamlı azalma saptamışlardır.

Vertebra üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada, vertebroplastide kullanılan yüksek vizkozitede ki sementin, düşük vizkozitede ki sement ile yapılmış kifoplastiye göre, kaçağa daha az eğilimli olduğu gösterilmiştir¹⁵. Zhao¹⁶ ve ark. yaptıkları çalışmada PVP veya PBKP'yi karşılaştırmışlar ve PBKP'nin PVP'ye göre uzun dönem VAS ve Oswestry skalası ile kifotik korpus açısından ki fonksiyonel iyileşmelerin daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Anterior vertebra gövde yüksekliği ve ortalama vertebra gövde yüksekliğinde artma ile beraber PBKP'de sement kaçağı riskinde de önemli derecede azalma olduğu sonucuna da ulaşmışlar.

Sementin düşük yoğunlukta olmamasına dikkat edilmeli. Sementin katılaşmaya başlaması için gerekli süreye özellikle dikkat edilse de kırığın yapısına ve

Tablo 2. Torakal ve lomber seviyelerdeki kifoz ve lordoz açılarının operasyon öncesi ve sonrası değişimi

Açı değişimleri (derece)	Operasyon öncesi	Operasyon sonrası	Açılardaki değişim miktarı	P değeri
Torakal bölge kifoz açısı	9,0±3,5	7,8±4,1	1,1±3,2	<0,005
Lomber bölge lordoz açısı	9,8±4,5	6,8±3,5	3,0±2,7	<0,001

**Şekil 2. a-d.** Kifoplasti öncesi (a, c) ve sonrasına ait (b, d) karşılaştırmalı Cobb açılarının ölçüm tekniği.

etiyojisine bağlı olarak korpusun anteriorundan, lateralinden, posteriorundan (medulla spinalisi ve kökleri etkilemeden) komşu mesafedeki intervertebral disk aralıklarından sement sızıntısı olabileceği unutulmamalıdır. Bu kaçaklar hem PVP’de hem de PBKP’de görülebilir.

Değerlendirmeye aldığımız vakalar 1–3 aydır ağrısı olan ve 44–90 yaş aralığındaki erkek ve kadınlardır. Çalışmamızın sonucunda VAS skorunda belirgin azalmayı tespit ettik (Tablo 3). Ayrıca vertebra korpus

açısı ve vertebra kolon yüksekliğinde de belirgin artışı gözlemledik (Tablo 1, Şekil 1 ve 2). Enjekte edilen sement hacmi arttıkça VAS değerlerinde doğrudan bir etkilenme olmadığı gibi miktar arttıkça kaçak riskinin arttığını gözlemledik. Sonuç olarak daha fazla sement daha iyi VAS değeri elde etmemizi sağlayamadı (Tablo 3). Buna karşın sement kaçığına bağlı komplikasyon riskini arttırmakta.

Elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında PBKP’nin PVP’ye göre operasyon süresinin daha uzun olduğu

Tablo 3. Torakal veya lomber vertebralara verilen PMMA miktarı ile preop ve postop VAS değerleri arasındaki ilişki

		Uygulanan PMMA hacmi		P değeri
		<6 cc	>5 cc <10 cc	
Lomber seviye	Preop VAS	8,2±1,6	7,7±1,4	<0,001
	Postop VAS	2,3±1,0	1,7±0,7	<0,001
Torakal seviye	Preop VAS	8,1±1,2	7,7±1,2	<0,001
	Postop VAS	2,5±1,5	2,1±1,0	<0,001
Toplam	Preop VAS	8,1±1,4	7,7±1,3	<0,001
	Postop VAS	2,3±1,2	1,8±0,9	<0,001

görülmektedir. Ayrıca PBKP'nin tek taraflı yapılması, biyomekanik açıdan yeterli olmasının yanı sıra, operasyon süresini de kısaltmaktadır¹⁷. Bu sürenin uzamasında balonun şişirildikten sonra bekleme etkili olmaktadır. Patolojik fraktürlü hastalarda kifoplasti ve vertebroplastiye ek olarak spinal radyocerrahi (Gamma Knife) tedavisinin bu yöntemlere ek olarak palyatif etkileri için kombine kullanılması da önerilmektedir. Langdon ve ark.¹⁹, 83 vakalılık serilerinde sement enjeksiyonunun etkili olduğunu ancak semptomatik fraktür tanısının da güvenilir şekilde konulması gerektiğini düşünmüş ve MRG görüntülemelerini de değerlendirmeye dahil etmişlerdir. Bu çalışmalarda sadece T1 ağırlıklı ve STIR sekansları uygulanmıştır. Çalışma sonucunda T1 ağırlıklı görüntülemelerde kırık hattı olsun veya olmasın kırık kararı için STIR sekansındaki ödemin kriter olarak değerlendirmeye alınmasının gerekli olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Akut ve etiyolojisi belirgin olmayan vertebra korpus fraktürlerinin tanımlanmasında yağ baskılı MRG daha kullanışlı bulunmuştur²⁰.

Vakalar değerlendirilirken iki yönlü X-ray grafipleri ile yeterli görüntü kalitesi elde edilemediğinde bilgisayarlı tomografi çekimlerine başvurulmalıdır. Cerrahi işlem planlanan hastalarda Dual Energy X-ray (DEXA) ile kemik yoğunluğu ölçümleri yapıldıktan sonra fizik muayenede saptanan ilgili spinal bölge MRG ile değerlendirilmeli. T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda akut kırık lehine şüphe varsa STIR sekans MRG çekimi eklenebilmeli. Bu görüntülemelerde ödemin varlığına göre PVP veya PBKP işlemlerinin hangisinin yapılacağına karar verilir. Vakalar operasyondan 6 saat sonra mobilize edilebilir. Osteoporotik hastaların gerekli medikal tedaviyi alabilmeleri için endokrinoloji polikliniklerine yönlendirilmeli. Tümör açısından takip edilen hastalar ise patoloji sonuçları ile onkoloji kliniği tarafından takibe alınmalı.

Osteoporotik veya patolojik kırığı olan hastaların tedavilerinde PVP veya PBKP minimal invaziv bir işlem olarak tercih edilebilir. Bu uygulamalar hastaların yaşam kalitesini arttırarak ve günlük aktivitelerine kısa sürede dönmelerini sağlayabilmektedir. İşlemin lokal veya sedoanaljezi altında yapılabilmesi ileri yaş grubu ve sistemik sorunları olan hasta grubu için bir avantaj sağlamaktadır. Bu operasyon tekniği ile patolojik inceleme için aynı seansta materyal elde edilebilmektedir.

Bu çalışmada enjekte edilen sement miktarı ile ağrıdaki azalmanın doğru orantılı olmadığı sonucuna ulaşıldı. Ayrıca sement miktarının artması ile kaçak riskinin de arttığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Ancak ekonomik olarak PBKP'nin maliyeti PVP ye göre oldukça yüksektir. Gelişen teknoloji ile birlikte kullanılan malzemelerin özelliklerinin gelişmesi, cerrahi tekniğin kullanımının yaygınlaşması ve cerrahi deneyimin artmasıyla mevcut komplikasyonların azalmasını da beraberinde getirecektir.

Kaynaklar

- Galibert P, Deramond H, Rosat P, Le Gars D. Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty. *Neurochirurgie* 1987;33:166–8.
- Gangi A, Kastler BA, Dietemann JL. Percutaneous vertebroplasty guided by a combination of CT and fluoroscopy. *AJNR* 1994;15:83–6.
- Murphy KJ, Deramond H. Percutaneous vertebroplasty in benign and malignant disease. *Neuroimaging Clin North Am* 2000;10:535–45.
- Bouza C, Lopez-Cuadrado T, Cediel P, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Balloon kyphoplasty in malignant spinal fractures: a systematic review and meta-analysis. *BMC Palliat Care JM* 2009;8:12.

5. Heary RF, Parvathreddy NK, Agarwal N. Biomechanical analysis of range of motion and failure characteristics of osteoporotic spinal compression fractures in human cadaver. *Indian Journal of Orthopaedics*, November-December 2017;51(6):672–6.
6. Walter J, Hacıyakupoglu E, Waschke A, Kalf R, Ewald C. Cement leakage as a possible complication of balloon kyphoplasty-is there a difference between osteoporotic compression fractures and incomplete burst fractures. *Acta Neurochir (Wien)* 2012;154:313–9.
7. Wu J, Guan Y, Fan S. Analysis of risk factors of secondary adjacent vertebral fracture after percutaneous kyphoplasty. *Biomedical Research* 2017;28(5):1956–61.
8. Tas I, Hepguler S, Zileli M, Çağlı S, Islekel S. Vertebroplasty and Kyphoplasty in the Treatment of Osteoporotic Vertebral Compression Fractures. *Osteoporoz Dünyasından* 2004;10(4):147–52.
9. Aebi M. Spinal metastasis in the elderly. *Eur Spine J (Suppl 2)* 2003;S202-S213.
10. Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrecht G, Ismail AA, Finn JD et al. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002;17(4):716–24.
11. Song D, Meng B, Chen G, Niu J, Jiang W, Luo Z, Yang H. Secondary balloon kyphoplasty for new vertebral compression fracture after initial single-level balloon kyphoplasty for osteoporotic vertebral compression fracture. *Eur Spine J* 2017;26(7):1842–51.
12. Wong CC, McGirt MJ. Vertebral compression fractures: a review of current management and multimodal therapy. *J Multidiscip Healthc* 2013;17:6:205–14.
13. Old JL, Calvert M. Vertebral Compression Fractures in the Elderly. *Am Fam Physician* 2004;69(1):111–6.
14. Yaltırık K, Ashour AM, Reis CR, Ozdogan S, Atalay B. Vertebral augmentation by kyphoplasty and vertebroplasty: 8 years experience outcomes and complications. *J Craniovertebr Junction Spine* 2016;7(3):153–60.
15. Abduljabbar FH, Al-Jurayyan A, Alqahtani S, Sardar ZM, Saluha RS, Ouellet J. Does Balloon Kyphoplasty Deliver More Cement Safely into Osteoporotic Vertebrae with Compression Fractures Compared with Vertebroplasty? A Study in Vertebral Analogues *Global Spine J* 2015;5:300–7.
16. Zhao G, Liu X, Li F. Balloon kyphoplasty versus percutaneous vertebroplasty for treatment of osteoporotic vertebral compression fractures (OVCFs). *Osteoporos Int* 2016;27:2823–34.
17. Sun H, Lu PP, Liu YJ, Yang X, Zhou PH, Shen XF, et al. Can Unilateral Kyphoplasty Replace Bilateral Kyphoplasty in Treatment of Osteoporotic Vertebral Compression Fractures? A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician* 2016;19(8):551–3.
18. Gerszten PC, Germanwala A, Burton SA, Welch WC, Ozhasoglu C, Vogel WJ. Combination kyphoplasty and spinal radiosurgery: a new treatment paradigm for pathological fractures. *Neurosurg Focus* 2005 18(3): E8.
19. Langdon J, Way A, Heaton S, Bernard J, Molloy S. Vertebral compression fractures new clinical signs to aid diagnosis. *Ann R Coll Surg Engl* 2010 92:163–6.
20. Okazaki T, Nakagawa H, Yagib K, Hayasea H, Nagahirob S, Saitoaa K. Bone scintigraphy for the diagnosis of the responsible level of osteoporotic vertebral compression fractures in percutaneous balloon kyphoplasty. *Clin Neurol Neurosurg* 2017;152:23–7.



Clinical Features of Late-preterm vs. Term Newborns: A Case-control Study

Geç Preterm ve Term Yenidoğanların Klinik Özellikleri: Bir Vaka Kontrol Çalışması

Feyza Ustabas Kahraman¹, Hüsnü Fahri Ovalı², Zeliha Aysu Say³

¹Department of Pediatrics, Bezmialem Vakıf University Medical Faculty; ²Department of Pediatrics, Medeniyet University; ³Department of Pediatrics, Neonatal Intensive Care Unit, Zeynep Kamil Maternity and Children's Diseases Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Aim: This study aimed to compare the morbidity and mortality of preterm and term neonates who were admitted to the neonatal intensive care unit.

Material and Method: In this study, we compared the neonatal problems and mortality rates of 250 late-preterm newborns (gestational age: 34 0/7 – 36 6/7 weeks) and 250 term newborns (gestational age: 37–42 weeks) who were admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of Zeynep Kamil Women and Children's Diseases Training and Research Hospital from 01.05.2009 to 01.05.2010.

Results: Respiratory distress, feeding problems, hypoglycemia, hypothermia, necrotizing enterocolitis, jaundice, and sepsis were significantly more frequent in late-preterms compared to term newborns. While respiratory distress was observed in 25.2% of late-preterms, only 7.2% of terms had respiratory distress. Cesarean delivery, male gender, LGA status, and late-prematurity were statistically significant risk factors for respiratory distress. The late-preterm newborns were 2.96 times more likely than term newborns to experience feeding problems, 1.12 times more likely to exhibit hypoglycemia, and 2.24 times more likely to have indirect hyperbilirubinemia.

Conclusion: We conclude that late-preterm newborns have a significantly higher risk of morbidity and mortality than term newborns. We believe clinicians should be aware of this fact, and the evaluation and follow-up of these newborns, which are usually considered to be 'term' for all intents and purposes, should be carried out with greater care.

Key words: late preterm infant; newborn; morbidity and mortality

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesine başvuran erken doğmuş yenidoğanların morbidite ve mortalite oranlarının karşılaştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Birimi'ne 01.05.2009 ile 01.05.2010 tarihleri arasında başvuran 250

geç preterm yenidoğan (gebelik yaşı: 34 0/7 – 36 6/7 hafta) ve 250 term yenidoğan (gebelik yaşı: 37–42 hafta) yenidoğan sorunları ve ölüm oranları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Solunum sıkıntısı, beslenme sorunları, hipoglisemi, hipotermi, nekrotizan enterokolit, sarılık ve sepsis geç preterm yenidoğanlarda term yenidoğanlara göre anlamlı olarak daha sık görülmüştür. Geç pretermelerin %25,2'sinde solunum sıkıntısı görülürken, termelerin yalnızca %7,2'sinde solunum sıkıntısı vardı. Sezaryen doğum, erkek cinsiyeti, gebelik yaşına göre ağır olma durumu ve prematürite solunum sıkıntısı için istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleriydi. Geç pretermeler, term yenidoğana göre beslenme problemlerinin 2,96 kat, hipogliseminin 1,12 kat ve indirekt hiperbilirubineminin 2,24 kat daha fazla olduğu görülmüştür.

Sonuç: Geç preterm yenidoğanların morbidite ve mortalite riskinin term yenidoğanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu sonucuna vardık. Klinisyenlerin bu gerçeğin farkında olarak genellikle term gibi kabul edilen geç preterm yenidoğanların değerlendirilmesi ve takibinin daha dikkatli yapılması gerektiğine inanıyoruz.

Anahtar kelimeler: geç preterm bebek; yenidoğan; morbidite ve mortalite

Introduction

It is a known fact that the risk for mortality and morbidity is increased in preterm infants compared to term infants¹. Preterm delivery is defined as a delivery that occurs before 37 weeks (259th day) gestation. However, due to the need for a more definitive classification in order to differentiate mortality and morbidity risks and to plan customized healthcare services among infants born in different gestation weeks, deliveries were further classified. Accordingly, infants born between 32 0/7 – 33 6/7 weeks gestation are defined

İletişim/Contact: Feyza Ustabas Kahraman, Bezmialem Vakıf University Medical Faculty, İstanbul, Turkey • **Tel:** 0532 771 37 14 • **E-mail:** feyza.kahraman1980@gmail.com • **Geliş/Received:** 20.06.2019 • **Kabul/Accepted:** 02.02.2020

ORCID: Feyza Ustabas Kahraman, 0000-0003-3842-7723 • Hüsnü Fahri Ovalı, 0000-0002-9717-313X • Zeliha Aysu Say, 0000-0002-9091-6252

as moderate-preterm infants, while late preterm infants (LPIs) are defined as those born between 34 0/7 – 36 6/7 weeks of gestational age².

LPIs are more likely to have complications such as hypothermia, hypoglycemia, Respiratory Distress Syndrome (RDS), apnea, hyperbilirubinemia, feeding difficulty, low APGAR (<4) scores, intraventricular hemorrhage and necrotizing enterocolitis (NEC) compared to term infants³⁻⁵.

The numerical and proportional increase in the number of LPIs and the increase in treatment costs have elevated the interest in identifying appropriate maintenance and follow-up in this group of newborns. It is now evident that performing the usual follow-up and treatment approaches utilized in term newborns is insufficient for LPIs and may lead to recurrent hospitalizations and increased treatment costs^{6,7}. Therefore, morbidity and common problems that may occur in LPIs should be well defined, and the follow-up and treatment plans of these patients should be established accordingly.

This study was planned with the aim to determine the differences between term infants and LPIs regarding clinical characteristics associated with morbidity and mortality. Our research questions were as follows: 1) Is there a difference between the general characteristics and the maternal epidemiological characteristics of preterm and term babies? 2) Is there a difference between preterm and term babies in terms of neonatal complications such as hypoglycemia, hypothermia, jaundice, feeding difficulties, necrotizing enterocolitis, respiratory distress, and sepsis? 3) Is there a difference in the length of hospital stay between preterm and term babies? 4) What are the mortality risks in late-preterm and term babies?

Material and Method

Study Group

This study was conducted between May 2009 and May 2010 in Zeynep Kamil Training and Research Hospital, Pediatrics Department. In this period, there were a total of 265 LPIs in our NICU. Among these, eight infants were excluded from the study due to transferring to other hospitals, and seven were excluded because their parents declined to participate in the study. The remaining 250 LPIs were included in the case group. Randomly selected 250 term infants who were born in the same period were included in the study as a control group.

Ethics

Before starting the study, verbal and written consent was obtained to the families who were sufficiently informed about the study and its protocol. During the conduct of the study, the principles put forth by the Good Clinical Practices Guideline and the Declaration of Helsinki were respected. The study was approved by Zeynep Kamil Training and Research Hospital Ethics Committee.

Measurements

All data were obtained through follow-up forms which included the following parameters: epidemiological characteristics of the mother (age, history of premature birth, type of delivery, multiple gestations, consanguinity, antenatal problems, smoking, steroid use before birth), characteristics of the baby (gender, birth weight) and neonatal complications (respiratory problems, nutritional problems, hypoglycemia, hypothermia, necrotizing enterocolitis [NEC], jaundice, sepsis), respiratory problems (meconium aspiration syndrome [MAS], respiratory distress syndrome [RDS], pneumonia, transient tachypnea of the newborn [TTN], pneumothorax, apnea), interventions (intubation, nasal continuous positive airway pressure [NCPAP], HOOD), use of total parenteral nutrition (TPN), length of hospital stay of the baby and outcome.

Statistical Analysis

All data obtained from the study were transferred to SPSS version 15.0 computer software for windows. Continuous data were expressed as mean \pm standard deviation, and categorical data were expressed as a percentage. The normality of distribution of continuous variables was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. The Mann-Whitney-U test was used to compare continuous data. The Chi-square test was used to compare categorical data. Logistic regression analysis was performed to determine the difference between the two groups in terms of neonatal complications. The significance level was accepted as $p < 0.05$.

Results

The mean birth weight of the case group was 2111.9 ± 503.6 grams, and the mean birth weight of the control group was 3078.8 ± 586.5 grams ($p = 0.001$). The mean gestational age in the case group was 34.64 ± 0.82 weeks, while the mean gestational week of the control group was 38.88 ± 1.24 ($p = 0.001$).

Table 1. The maternal and birth features of study group

		Case group (n=250)		Control group (n=250)		p value
Gender	Female	116	46.4%	125	50.0%	χ^2 : 0.649
	Male	134	53.6%	125	50.0%	p=0.421
Delivery type	NVD	65	26.0%	117	46.8%	χ^2 : 23.3
	C/S	185	74.0%	133	53.2%	p=0.001
Maternal age	<18 years	1	0.4%	4	1.6%	
	18–35 years	216	86.4%	213	85.2%	χ^2 : 1.82
	>35 years	33	13.2%	33	13.2%	p=0.402
Birth weight	AGA	199	79.6%	191	76.4%	
	SGA	39	15.6%	36	14.4%	χ^2 : 3.74
	LGA	12	4.8%	23	9.2%	p=0.154
Multiple gestation	Absent	201	80.4%	238	95.2%	χ^2 : 25.5
	Present	49	19.6%	12	4.8%	p=0.001
History of premature birth	Absent	230	92.0%	243	97.2%	χ^2 : 6.6
	Present	20	8.0%	7	2.8%	p=0.010
Consanguinity	Absent	206	82.4%	205	82.0%	χ^2 : 0.014
	Present	44	17.6%	45	18.0%	p=0.907
Antenatal problem	Absent	79	31.6%	131	52.4%	χ^2 : 22.2
	Present	171	68.4%	119	47.6%	p=0.001
Smoking	Absent	221	88.4%	230	92.0%	χ^2 : 1.8
	Present	29	11.6%	20	8.0%	p=0.176
Steroid use before birth	Absent	219	87.6%	250	100.0%	χ^2 : 33
	Present	31	12.4%	0	0.0%	p=0.001

NVD, normal vaginal delivery; C/S, cesarean section; AGA, appropriate gestational age; SGA, small gestational age; LGA, large gestational age.

Maternal Features

The mean maternal age of the study group was 28.24 ± 6.56 years, and the mean maternal age of the control group was 27.5 ± 5.8 years. The frequency of caesarian delivery (p=0.001), multiple pregnancies (p=0.001), history of giving premature birth (p=0.010), presence of antenatal problems (p=0.001), and steroid use (p=0.001) were found to be more frequent in the case group compared to the control group. The maternal features of the study group are shown in Table 1.

Neonatal Complications

In LPIs, the frequency of respiratory problems (OR: 4.26, p=0.001), nutritional problems (OR: 2.96, p=0.001), hypoglycemia (OR: 1.12, p=0.015), jaundice (OR: 2.24, p=0.048), the use of total parenteral nutrition (TPN) (OR: 15.11, p=0.001), hypothermia

(p=0.008), and NEC frequency (p=0.045) were found to be higher compared to the control group (Table 2).

When the diagnoses leading to respiratory distress were examined, Transient tachypnea of the newborn (TTN) was the most common respiratory problem in LPIs (21.2%) and also term infants (5.2%). The frequency of pneumonia (p=0.001) and TTN (p=0.001) was higher in LPIs compared to term infants (Table 3).

In terms of interventions, intubation (p=0.001), nC-PAP (p=0.001) and HOOD (p=0.001) were found to be more frequent in the LPI group compared to the control group (Table 4).

Length of Stay

The mean length of hospital stays in the LPI group (9.45 ± 5.78 days) was longer than the mean hospital stays (6.65 ± 4.38 days) of term infants (p=0.001).

Table 2. The distribution of neonatal problems

	Case group (n=250)		Control group (n=250)		OR (95% CI)	p value
Respiratory problems	63	25.2%	18	7.2%	4.26 (2.24–8.11)	0.001
Nutritional problems	213	85.2%	18	47.2%	2.96 (1.65–5.31)	0.001
Hypoglycemia	5	18.0%	6	10.4%	1.12 (0.55–2.25)	0.015
Apnea	0	0.0%	1	0.4%	-	0.317
Hypothermia	7	2.8%	0	0.0%	-	0.008
Necrotizing enterocolitis	4	1.6%	0	0.0%	-	0.045
Jaundice	47	58.8%	25	50.0%	2.24 (1.3–3.87)	0.048
Sepsis	3	29.2%	3	25.2%	0.87 (0.49–1.54)	0.315
Total parenteral nutrition	45	58.0%	3	5.2%	15.11 (7.66–29.8)	0.001

Table 3. The distribution of respiratory problems

Respiratory problem		Case group (n=250)		Control group (n=250)		p value
Meconium aspiration syndrome	Absent	249	99.6%	247	98.8%	χ^2 : 1 p=0.315
	Present	1	0.4%	3	1.2%	
Respiratory distress syndrome	Absent	242	96.8%			
	Present	8	3.2%			
Pneumonia	Absent	234	93.6%	246	98.4%	χ^2 : 7.5 p=0.006
	Present	16	6.4%	4	1.6%	
Transient tachypnea of the newborn	Absent	197	78.8%	237	94.8%	χ^2 : 27.9 p=0.001
	Present	53	21.2%	13	5.2%	
Pneumothorax	Absent	248	99.2%	250	100.0%	χ^2 : 2 p=0.156
	Present	2	0.8%	0	0.0%	
Apnea	Absent	250	100.0%	249	99.6%	χ^2 : 1 p=0.317
	Present	0	0.0%	1	0.4%	

Table 4. The distribution of intubation, nCPAP and HOOD applications

		Case group (n=250)		Control group (n=250)		p value
Intubation	Absent	228	91.2%	249	99.6%	χ^2 : 20 p=0.0001
	Present	22	8.8%	1	0.4%	
nCPAP	Absent	203	81.2%	245	98.4%	χ^2 : 40.1 p=0.0001
	Present	47	18.8%	4	1.6%	
HOOD	Absent	176	70.4%	229	91.6%	χ^2 : 36.5 p=0.0001
	Present	74	29.6%	21	8.4%	

nCPAP, nasal continuous positive airway pressure.

Mortality

The mortality rate was 1.6% in LPIs. In terms of infants, the mortality rate was 0.4%. No difference was observed between the case and control groups in terms of respiratory problems prevalence (p=0.147), culture positivity prevalence (p=0.646), and NEC prevalence (p=0.840). Clinical sepsis was found to be a significant risk factor for mortality (p=0.001) (Table 5).

Discussion

In this study, it was aimed to determine the differences between the characteristics of neonatal complications among LPIs and term infants, and to determine appropriate follow-up and treatment plans for LPIs.

In our study, between preterm infants and term babies; there was a significant difference between cesarean

Table 5. Distribution of risk factors for mortality among preterm and term infants

		Discharged (n=495)		Exitus (n: 5)		p value
Respiratory problems	Absent	416	84.0%	3	60%	χ^2 : 2
	Present	79	16.0%	2	40%	p=0.147
Sepsis	Absent	364	73.5%	0	0.0%	χ^2 : 13.5
	Present	131	26.5%	5	100.0%	p=0.0001
Culture positivity	Absent	475	96.0%	5	100.0%	χ^2 : 0.2
	Present	20	4.0%	0	0.0%	p=0.646
Necrotizing enterocolitis	Absent	491	99.2%	5	100.0%	χ^2 : 0.4
	Present	4	0.8%	0	0.0%	p=0.840

birth rate, multiple pregnancy history, the history of premature birth, presence of antenatal problems, and prenatal steroid use. Maternal age was similar in preterm and term groups. Studies in the literature show that the history of preterm labor increases the possibility of late-preterm births by 20–30%. This rate is further increased after the second preterm labor^{8–10}. The increase in the number of repeat cesarean section births (including obstetric indications and family/physician choice), gestational age of 30 and above, multiple pregnancies, gestational diabetes, hypertension, the presence of infection during pregnancy in the mother and the use of assisted reproductive techniques increase the frequency of preterm births¹¹. Later studies have shown that antenatal steroids increase circulatory stability and therefore reduce the risk of NEC and intraventricular bleeding¹².

In our study, the frequency of respiratory problems was found to be 25.2% in LPIs and 7.2% in term infants. Accordingly, respiratory problems were 4.26 times more common in LPIs than term infants and showed that almost one of every four LPIs are affected by respiratory problems. When the literature is examined, Scheuchenegger et al.¹³ reported that the rate of respiratory distress was 14.3%. At the same time, Çelik et al.¹⁴ found this rate to be 46.5% in a study involving 605 late preterm cases. In an extensive study that included 19334 preterm infants in the USA between 2002 and 2008, it was found that respiratory insufficiency leading to NICU requirement was significantly more frequent in preterm infants compared to terms (36.5% vs. 7.2%). When RDS development rates are examined, the frequency is 10.5% in those with 34 weeks of gestation, 6% in 35 weeks, 2.8% in 36 weeks,

1% in 37 weeks, and 0.3% in those born after 38 weeks of gestation. In line with these results, it was found that the need for interventions such as nasal oxygen supplementation, intubation, surfactant use, and ventilator support are significantly reduced by the 39th week¹⁵.

In our study, the frequency of oxygen administration with endotracheal intubation, nasal CPAP, and HOOD was significantly higher in LPIs than in terms. Mally et al.¹⁶ found the rate of RDS in late preterm infants to be between 3% and 9% according to their week of birth. Whereas in a study reported that RDS was present in 51 of 2437 (2.1%) late preterm infants¹⁷. However, these studies did not report a significant difference in the requirement for the interventions mentioned above.

In our study, feeding problems were observed in 85.2% of LPIs and 47.2% of terms. TPN was used in 58.0% of LPIs and only 5.2% of term infants. Furthermore, in late preterms, hypoglycemia was found to be 1.12 times more frequent than terms. Hypoglycemia is associated with breastfeeding problems in LPIs, and hypoglycemia has been reported to be present in 6–8% of LPIs in different studies. During breastfeeding, these newborns tire easily, and because metabolic mechanisms of glucose homeostasis are not fully developed, LPIs may be at higher risk of malnourishment, which increases hypoglycemia frequency. Furthermore, the presence of intrauterine growth retardation also increases the risk of hypoglycemia in these infants^{13,18}.

In our study, the frequency of jaundice was 2.24 times higher among late premature newborns. Although there is a limited number of studies in the literature, available data show that late premature babies are re-admitted to the hospital more frequently than terms due to jaundice¹⁹.

Lubow et al.²⁰ reported that the length of stay in the NICU among LPIs born at 34, 35, 36 weeks of gestation were 8 ± 7 , 3 ± 4 , and 3 ± 4 days, respectively. Melamed et al.²¹ reported hospitalization time to be 9.4 ± 8.8 days for 34-week, 6.5 ± 6.3 days for 35-week, and 4.7 ± 3.9 days for 36-week LPIs. Similarly, in our study, the mean length of stay at the hospital was calculated as 9.45 ± 5.78 days in LPIs and 6.65 ± 4.38 days in term infants. These data demonstrate that LPIs have more extended hospitalization compared to terms, and the gestational week is also an important factor that contributes to the length of stay.

The large 2013 study performed in the US reported that the mortality rates of neonatal infants according to a gestational week of birth were as follows: 1.75% at 40 weeks, 2.41% at 37–39 weeks, 7.23% at 34–36 weeks. Risk factors for mortality included bronchopulmonary dysplasia, brain injury, sepsis, and NEC²². Tomashek et al.²³ reported that the risk of mortality in preterm infants is three times higher than term babies. In our study, neonatal mortality was 1.6% (4 patients) in LPIs, and mortality in term infants was 0.4% (1 patient). Clinical sepsis was found to contribute to the increase in mortality risk.

There are some limitations to our study. Firstly, infants were not followed in the long-term. Secondly, this study was a case-control study. It may not reflect the effects of all parameters involved in the differences among newborns, such as physicians' approach, which may be directly affected by gestational week and could have caused a more cautious approach to LPIs. However, the inclusion of all LPIs that were born at our center during the study period and the fact that the control group was randomly selected by SPSS randomization are factors that increase the objectivity of our results.

Similar to other studies in the literature, late premature subjects were found to have a higher frequency of significant respiratory problems as well as nutritional problems, hypothermia, hypoglycemia, NEC, jaundice, hospital stay, and mortality compared to term newborns. These results indicate that LPIs (born between 34 0/7 and 36 6/7 weeks of gestation) have higher possibilities for many problems that cause significant morbidity and mortality. As a result, late premature babies, who constitute 84% of all premature babies, should be considered at higher risk for morbidities, and it is important to acknowledge that these patients may have higher treatment costs compared to term newborns. At the time of delivery, the obstetrician and neonatal

specialists should consider these characteristics and decide for birth about the health of the mother and baby as a whole. Also, we believe there may be benefits in extending the follow-up duration of LPIs, or they should be monitored closely after discharge, especially during the first week.

References

1. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauvé R, Liston R, et al. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. *JAMA* 2000;284:843–9.
2. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006;118:1207–14.
3. Leone A, Ersfeld P, Adams M, Meyer Schiffer P, Bucher H, Arlettaz R. Neonatal morbidity in singleton late preterm infants compared with full-term infants. *Acta Paediatr* 2012;101: e6-e10.
4. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. "Late-preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics* 2007;120:1390–401.
5. Teune MJ, Bakhuizen S, Bannerman CG, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenaer AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:374. e1-. e9.
6. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, et al. Births: final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep* 2007;56:1–103.
7. Engle WA. Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics* 2004;114:1362–4.
8. Yamashita M, Hayashi S, Endo M, Okuno K, Fukui O, Mimura K, et al. Incidence and risk factors for recurrent spontaneous preterm birth: A retrospective cohort study in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41:1708–14.
9. Laughon SK, Albert PS, Leishear K, Mendola P. The NICHD Consecutive Pregnancies Study: recurrent preterm delivery by subtype. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:131. e1-. e8.
10. Lykke JA, Paidas MJ, Langhoff-Roos J. Recurring complications in second pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;113:1217–24.
11. Davidoff MJ, Dias T, Damus K, Russell R, Bettogowda VR, Dolan S, et al. Changes in the gestational age distribution among US singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Semin Perinatol*; 2006: Elsevier.
12. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017.
13. Scheuchenegger A, Lechner E, Wiesinger-Eidenberger G, Weissensteiner M, Wagner O, Schimetta W, et al. Short-term morbidities in moderate and late preterm infants. *Klin Padiatr* 2014;226:216–20.

14. Celik IH, Demirel G, Canpolat FE, Dilmen U. A common problem for neonatal intensive care units: late preterm infants, a prospective study with term controls in a large perinatal center. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:459–62.
15. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J, et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics* 2008;121: e223-e32.
16. Mally PV, Hendricks-Muñoz KD, Bailey S. Incidence and etiology of late preterm admissions to the neonatal intensive care unit and its associated respiratory morbidities when compared to term infants. *Am J Perinatol* 2013;30:425–32.
17. Korkmaz A, Yiğit Ş, Yurdakök M. Surfactant therapy in late preterm infants: respiratory distress syndrome and beyond. *Turk J Pediatr* 2012;54.
18. Telatar B, Narter F, Binarbaşı P, Ağzıkuru T, Akın Y. Geç preterm yenidoğanlarda hastalık ve ölüm oranları. *Turk Pediatr Ars* 2013;48.
19. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Weiss J, Kotelchuck M, Barfield W, Evans S, et al. Early discharge among late preterm and term newborns and risk of neonatal morbidity. *Semin Perinatol*; 2006: Elsevier.
20. Lubow JM, How HY, Habli M, Maxwell R, Sibai BM. Indications for delivery and short-term neonatal outcomes in late preterm as compared with term births. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200: e30-e3.
21. Melamed N, Klinger G, Tenenbaum-Gavish K, Herscovici T, Linder N, Hod M, et al. Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. *Obstet Gynecol* 2009;114:253–60.
22. Barfield WD, Lee KG. Late preterm infants. *Up to Date* 2010;18.
23. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Davidoff MJ, Petrini JR. Differences in mortality between late-preterm and term singleton infants in the United States, 1995–2002. *J Pediatr* 2007;151:450–6.



Gossypin'in L929 Fibroblast Hücrelerindeki Hidrojen Peroksit Hasarına Karşı Koruyucu Etkilerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Protective Effects of Gossypin against Hydrogen Peroxide Damage in L929 Fibroblast Cells

İrfan Çınar

Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

ABSTRACT

Aim: In this study, we evaluated the capacity of Gossypin in H_2O_2 -induced oxidative stress and wound healing model in mouse L929 fibroblast cells.

Material and Method: In vitro wound healing activity, cell viability and cytotoxicity indexes of Gossypin (5–200 $\mu g/mL$) and H_2O_2 (0.3–0.9 mM) were evaluated in the mouse fibroblast cell line L929 using the MTT assay. Migration test was performed as an in vitro wound healing test model. The concentration of H_2O_2 (0.5 mM) was used to evaluate the antioxidant activity. SOD activity and MDA level were determined. We also analyzed IL-1 β and TNF- α mRNA expression levels in L929 cells using real-time PCR to assess whether Gossypin doses could reduce H_2O_2 -induced damage.

Results: H_2O_2 (0.3–0.9 mM) was dose-dependent and gossypin (5–200 $\mu g/mL$) inhibited proliferation to L929 cells after 75 $\mu g/mL$. 25 and 50 $\mu g/mL$ doses of Gossypin protected L929 cells at 48 and 72 hours against the administration of H_2O_2 (0.5 mM). These results were confirmed by migration test. Gossypin administration significantly increased antioxidant activity and decreased MDA formation. especially 50 $\mu g/mL$ group and increased the SOD compared to H_2O_2 group. Gossypin doses significantly decreased IL-1 β and TNF- α mRNA expression compared to the evaluated H_2O_2 group.

Conclusion: In this study, a strong effect on fibroblast viability and migration by protecting against oxidative stress induced by H_2O_2 in L929 cells was demonstrated. This indicates the potential effect of Gossypin on the prevention of oxidative stress-related diseases caused by H_2O_2 . This shows that gossypin can be used in the treatment of diseases caused by oxidative stress-like damage caused by H_2O_2 of skin tissue.

Key words: Gossypin, L929, H_2O_2 ; oxidative stress; wound healing

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, fare L929 fibroblast hücrelerinde H_2O_2 kaynaklı oksidatif stresi önlemede ve yara iyileşme modelinde Gossypin'in kapasitesini değerlendirdik.

Materyal ve Metot: Gossypin'in (5–200 $\mu g/mL$) ve H_2O_2 'nin (0,3–0,9 mM) in-vitro yara iyileşme aktivitesi, hücre canlılığı ve sitotoksosite indeksleri MTT tahlili kullanılarak fare fibroblast hücre hattı L929'da değerlendirildi. Çalışmada, in-vitro yara iyileşme testi modeli olarak migrasyon testi yapıldı. Antioksidan aktivitenin değerlendirilmesi amacı ile H_2O_2 'nin (0,5 mM) konsantrasyonu kullanıldı. SOD aktivitesi ve MDA seviyesi belirlendi. Ayrıca Gossypin dozlarının H_2O_2 'nin neden olduğu hasarı azaltıp azaltmadığını değerlendirmek için, gerçek zamanlı PCR kullanarak L929 hücrelerinde IL-1 β ve TNF- α mRNA ekspresyon seviyelerini analiz ettik.

Bulgular: H_2O_2 (0,3–0,9 mM) uygulamasının doz bağımlı olarak, Gossypin'in (5–200 $\mu g/mL$) ise 75 $\mu g/mL$ 'den sonra L929 hücrelerine proliferasyonu inhibe ettiği belirlenmiştir. Gossypin'in 25 ve 50 $\mu g/mL$ dozları H_2O_2 (0,5 mM) uygulamasına karşı 48. ve 72. saatlerde L929 hücrelerini korumuştur. Bu sonuçlar migrasyon testi ile doğrulanmıştır. Gossypin uygulanması, antioksidan aktivitesini önemli ölçüde arttırmış, MDA oluşumunu azaltmıştır. Özellikle 50 $\mu g/mL$ grubu ve H_2O_2 grubuna kıyasla SOD'u arttırmıştır. Gossypin dozları değerlendirilen H_2O_2 grubuna kıyasla IL-1 β ve TNF- α mRNA ekspresyonunu anlamlı şekilde azaltmıştır.

Sonuç: Bu çalışmada, L929 hücrelerinde H_2O_2 tarafından indüklenen oksidatif stresinden koruyarak fibroblast canlılığı ve migrasyonu üzerinde güçlü bir etki göstermiştir. Bu, Gossypin'in H_2O_2 'nin neden olduğu oksidatif stres ile ilişkili hastalıklarının önlenmesinde potansiyel etkisini ortaya koymaktadır. Buda cilt dokusunun H_2O_2 'nin neden olduğu oksidatif stres benzeri hasarlanmalara bağlı hastalıkların tedavisinde Gossypin'in kullanılabilceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Gossypin, L929, H_2O_2 ; oksidatif stres; yara iyileşmesi

İletişim/Contact: İrfan Çınar, Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Kars, Türkiye • **Tel:** 0506 303 24 90 • **E-mail:** atairfan.nar@gmail.com • **Geliş/Received:** 12.09.2019 • **Kabul/Accepted:** 09.01.2020

ORCID: İrfan Çınar, 0000-0002-9826-2556

Giriş

Deri, vücudun en büyük organıdır ve ultraviyole ışınımı, kimyasal toksikler, mikroorganizmalar ve benzeri gibi çeşitli dış etkenlerden gelen saldırılara karşı bir duvar görevi görür¹. Bu nedenle deri, eritem, ödem, kırışıklık, foto-yaşlanma, iltihaplanma ve yara iyileşmesi gibi olumsuz etkilere neden olan toksik yaralanmalardan doğrudan etkilenir^{2,3}.

Yara iyileşmesi hemostaz ile başlayan ve üç sıralı faz içeren (inflamasyon, doku oluşumu veya proliferasyonu ve doku remodelingi) dinamik ve etkileşimli bir süreçtir⁴. İyileşme yollarındaki tıkanıklık sıklıkla yara kronikliğine neden olur ve bu nedenle iyileşme oranını günlerden aylara kadar geciktirir. Yaralanma bölgesinde uzun süreli inflamasyon, fibroblast göçünü durdurur ve ekstra hücrel matriks (ECM) oluşumunu önler, sonuçta iyileşme sürecini engeller⁵. Kronik inflamasyon aynı zamanda yara bölgesine oksidatif stresin indüklenmesi ve yara kenarında bulunan sağlıklı hücrelerin yaşlanması ve göçü durdurması için etkilenmesiyle de ilişkilidir⁵. Bu nedenle, iyileşme sürecinin iltihaplanma aşaması uzatılmamalı ve kronik deri yaralarını tedavi etmek için kalıcı iltihabı önleyen terapotik tedaviler uygulanmalıdır.

L929 fibroblast hücreleri, oksidatif stres kaynaklı sitotoksitesiteyi araştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır⁶⁻⁸. Bu nedenle reaktif radikal üretiminin inhibisyonu; onarım veya yara iyileşme sürecinin proliferatif fazını başlatmak için bölgeye çekilen fibroblast alımı için önemli bir husustur. Flavonoidler, antioksidan özellikleri ile bilinen ve sadece bitkilerde sentezlenen bir grup polifenolik bileşiktir. Flavonoidlerin insan sağlığı üzerindeki yararlı etkileri, kısmen antioksidan özelliklerine göre açıklanmaktadır. Antioksidan özelliklerinden dolayı flavonoidlerin serbest radikallerin neden olduğu hastalıkların başlangıcını geciktirebileceği veya önleyebildiği öne sürülmektedir. Flavonoidlerin antienflamatuar, antioksidan, antialerjik, hepatoprotektif, antitrombotik, nöroprotektif ve antikanserjenik aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir⁹. Bu nedenle araştırmacılar, bitki kaynaklı doğal antioksidanların araştırılmasına yönelik çalışmalarını yoğunlaştırmışlardır. Gossypin ise bu bitkisel kaynaklı maddelere en iyi örnektir.

Orijinal olarak Hibiscus vitifolius'dan izole edilen Gossypin, (3,5,8,3,4-pentahidroksi-7-O-glukosil flavon 8-glukozit). Antioksidan¹⁰, antienflamatuar¹¹ ve analjezik¹² özelliklere sahiptir. Ayrıca, gossypin hem

aminolevulinat dehidrataz hem de antioksidan savunma enzimlerini aktive ederek savunma kaynaklı oksidatif strese karşı önemli bir savunma sağlar¹³. Bununla birlikte, şimdiye kadar, gossypinin, H₂O₂ kaynaklı hasara karşı etkileri araştırılmamıştır.

Bu nedenle, bu çalışmanın amacı, L929 fibroblast hücrelerinde H₂O₂ kaynaklı hasarda gossypinin olası etkilerini inceleyerek; bu etkileri biyokimyasal, moleküler ve mikroskopik yöntemler kullanarak araştırmaktır.

Materyal ve Metot

L929 Fibroblast Hücre Proliferasyonu ve Canlılık Analizi

L929 hücre hattı American Type Culture Collection (ATCC, USA) temin edilmiştir. Sıvı nitrojen tankında Cryotube de bulunan hücre hatları tanktan çıkartılarak su banyosunda 37° C de kısa bir süre çözünmesi için bekletildi. Çözünen hücreleri T75 cm² olan flaska alındı. Kırk sekiz saat sonra L929 hücreleri %10 FBS içeren DMEM'de 2×10⁵ hücre/kuyucuk olacak şekilde sayım yapıp 96 kuyucuklu well playte ekilerek %5 CO₂ içeren nemli bir atmosferde 37°C'de inkübe edildi. Yirmi dört saat sonra H₂O₂ ve Gossypin'in toksik dozlarının belirlenmesi amacı ile H₂O₂ 'nin (0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 mM) konsantrasyonları ile gossypinin (5–200 µg/mL) konsantrasyonlarının L929 hücreleri üzerindeki etkileri MTT yöntemi ile incelendi. Uygun dozlar belirlendikten sonra 96 kuyucuklu well playte tekrar ekim yapıldı. Yirmi dört saat sonra, hücreler farklı konsantrasyonlarda (5–100 µg/mL) Gossypin'e maruz bırakıldı ve üç saat sonra da H₂O₂ (0,5 mM) ortama ilave edildi¹⁴. Sonrasında 24, 48 ve 72 saattlerde hücrelere MTT yöntemi uygulandıktan sonra da mikropalak okuyucu spektrofotometre (Epoch Microplate Spectrophotometer, BioTek, USA) ile 620 nm absorbans değerinde ölçümleri üç tekrarlı olarak yapıldı. Canlılık oranları kontrol kuyucukları ile karşılaştırılarak analiz edildi.

Migrasyon Testi

Fibroblast L929'un göçü, bir yara iyileşme yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Kısaca, %10 FBS içeren DMEM içindeki L929 hücrelerine (2×10⁵ hücre/mL), altı kuyucuklu plakanın her kuyucuğuna ekilmiş ve 37°C ve %5 CO₂'de inkübe edilmiştir. L929 hücreleri kuyucukta tam tabaka oluşturulduktan sonra, steril bir pipet ucu ile yatay olarak her bir kuyucukta bir çizik oluşturuldu. Hücresel artıklar, PBS ile yıkılarak çıkarıldı ve test numuneleri eklenmeden 2 mL taze

ortam ile değiştirildi. İlk gün Leica Inverted Mikroskop (Leica, DMIL LED) kullanılarak görüntüleri çekildi, inkübatörde muhafaza edilerek kuyucukların 24, 48 ve 72 saatlerde fotoğrafları çekildi.

Antioksidan Parametrelerin (SOD, MDA) Tayini

Hücreler altı kuyucuklu plaklara 200 000/kuyucuk ekildi (SOD, MDA için ayrı ayrı) ve 37°C'de %5 CO₂ içeren nemli ortamda inkübe edildiler. Hücreler kazıma yöntemi ile 6'lık well playtlerden kaldırılarak -80°C'de saklandı. Her gruptan yaklaşık 100 mg hücre lisatı spesifik homojenat tamponunda, buz üzerinde Tissue Lyser ile homojenize edildi. Daha sonra kitteki direktiflere göre santrifüj edildiler. Biyokimyasal çalışmalar için her süpernatanttan MDA seviyeleri ve SOD aktivitesi manuel ölçüm metotlarıyla ölçüldü.

Protein Tayini

Protein konsantrasyonları ticari protein standartları kullanılarak Lowry metodu ile tespit edildi. (Sigma Aldrich, Total protein kit-TP0300-1KT-ABD).

MDA Ölçümü

Fibroblastlar %1,15 KCL soğukta homojenize edildi. Yüz elli mikrolitre damıtılmış su, 50 µL süpernatant, 50 µL SDS, 375 µL TBA ve 375 µL asetik asit karıştırıldı ve bir saat 95°C'de ısıtıldı. Soğutulduktan sonra her bir numuneye 1,250 µL n-bütanol/piridin (15:1) ilave edildi ve 4,000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Nihai ürünün pembe/kırmızı rengin yoğunluğu 532 nm'de belirlendi. Standart olarak malondialdehit bisdietil asetat kullanıldı¹⁵.

SOD Aktivite Testi

Hücreler damıtılmış su içinde homojenize edildi (1:10); 2,9 mL reaksiyon karışımı (40 mL 3 mmol/L ksantin, 20 mL 150 µmol/L Nitro mavi tetrazolium (NBT), 12 mL 400 mmol/L Na₂CO₃ ve 6 mL 1 g/L BSA), 50 µL süpernatant ve 50 µL ksantin oksidaz karıştırıldı ve oda sıcaklığında 20 dakika süreyle inkübe edildi. Kuluçkadan sonra, 1 mL 0,8 mM CuCl₂ uygulandı ve 560 nm'de spektrofotometrik olarak izlendi. Bir SOD birimi, NBT azalması oranının %50 inhibisyonuna neden olan protein miktarı olarak tanımlandı¹⁶.

Hücre Hatlarında Gen Ekspresyonlarının Belirlenmesi

Hücreler 6-kuyucuklu plaklara 200000/well ekilecek ve 37°C de %5 CO₂ içeren nemli ortamda inkübe

edildi. Hücreler tripsinizasyon yöntemi ile 6'lık well playtlerden kaldırılarak Tissue Lyser II (Qiagen) cihazında ((1*105 hücreye 350 µL RLT buffer koyularak) homojenize edildi ve QIAcube RNA izolasyon cihazında RNA ekstraksiyonu üretici firmanın tavsiye ettiği şekilde sürdürüldü.

Revers Transkriptaz Reaksiyonu ve cDNA Sentezi

High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit enzimi kullanımı ile total RNA'dan cDNA sentezi yapıldı. Her reaksiyon 10 µL RNA ile gerçekleştirilerek cDNA sentezi aşağıdaki sıcaklık değerlerine göre Veriti 96 Well Thermal Cycler (Applied Biosystem) ile sağlandı. cDNA miktarı nano drop spektrofotometri (EPOCH Take3 Plate, Biotek) ile ölçüm belirlendi ve -20°C'de saklandı.

cDNA sentez reaksiyonu:

total RNA	10 µL
10 X RT Buffer	2 µL
25 X dNTPs mix	0,8 µL
10 X RT Random Primers	2 µL
MultiScribe Reverse Transcriptase	1 µL
DEPC-H ₂ O	4,2 µL

Real Time PCR ile mRNA Ekspresyonlarının Kantitatif Olarak Belirlenmesi

TNF- α (Mm00443258_m1) ve IL-1 β (Mm00434228_m1) mRNA ekspresyonu, Taq Man Gene Expression Master Mix kiti kullanılarak kantifiye edildi. Amplifikasyon ve kantifikasyon işlemi StepOne Plus Real Time PCR System (Applied Biosystems) cihazında yapıldı. Referans gen olarak β -actin (Mm02619580_g1) kullanıldı. 200 ng cDNA için tablo halinde aşağıda verilen TaqMan Gene Expression Assays'ler yine aşağıda gösterildiği gibi pipetlendi ve 40 siklus yürütüldü. Ct değerleri cihazda otomatik olarak delta-delta Ct'ye çevrilecek ve çalışmalarımız sonucunda elde edilen bulgular istatistiksel olarak IBM SPSS 20,0 paket programında değerlendirildi.

Pipetleme:

cDNA (200 ng)	X µL
TaqMan Master Mix	10 µL
Assay	1 µL
RNase free H ₂ O ile 20 µL'ye tamamlandı.	

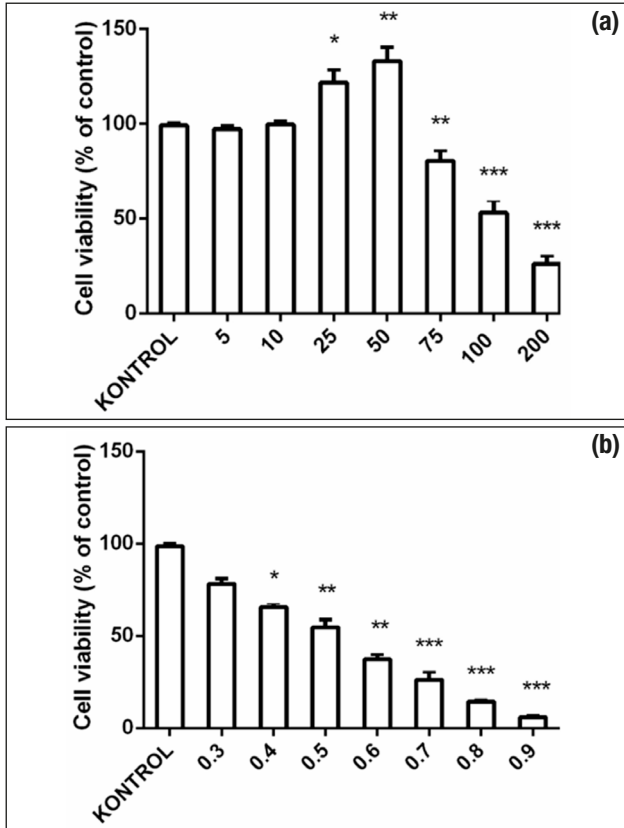
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için tüm veriler Microsoft Excel programı kullanılarak hesaplandı ve Elde edilen sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Veri analizi tek yönlü varyans analizi (ANOVA), ardından Dunnett testi ile yapıldı. $p < 0,05$ önemli olarak kabul edildi.

Bulgular

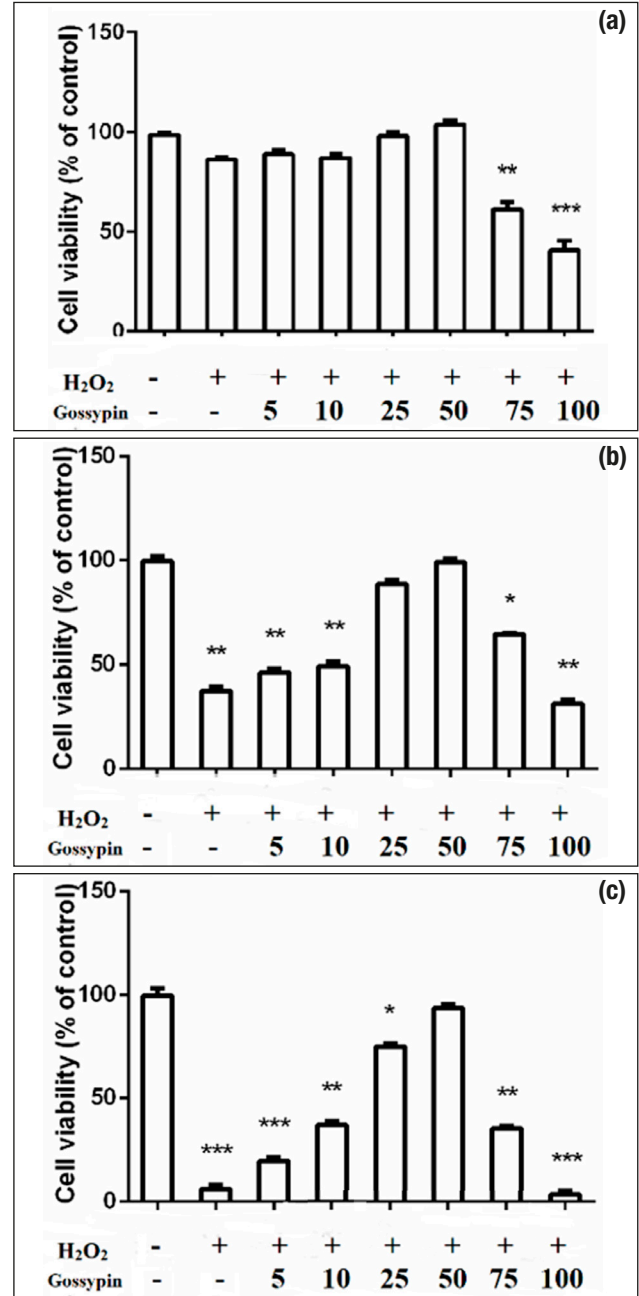
L929 Proliferasyonu ve Canlılık Analizi

0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 mM konsantrasyonlarda H_2O_2 , L929 hücrelerinin dozaj bağımlı bir şekilde canlılığını önemli ölçüde azalttı. Bu nedenle, sonraki deneylerde çalışma konsantrasyonu olarak 0,5 mM H_2O_2 konsantrasyonu kullanıldı. Gossypin dozlarında ise doz bağımlı olarak proliferatif etki ortaya çıkmış fakat bu etki 75 $\mu\text{g/mL}$ sonrasında toksisiteye dönüşmüştür (Şekil 1). Gossypin'nin H_2O_2 'ye karşı hem hücre



Şekil 1. a, b. Gossypin'in ve H_2O_2 'nin L929 fibroblast hücrelerinin canlılığı üzerindeki etkisi. Fibroblast hücrelerine farklı konsantrasyonlarda (5–100 $\mu\text{g/mL}$) Gossypin ve (0,3–0,9 mM) H_2O_2 'nin hücre canlılığına etkileri MTT tahlili kullanılarak sonuçlar kontrole göre % olarak hesaplanmıştır (a, Gossypin; b, H_2O_2 ; MTT deney grupları arasındaki anlamlı farklılıklar: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$).

proliferasyonu hem de canlılığı üzerindeki etkisi, MTT yöntemi kullanılarak 24., 48. ve 72. saatlerde L929 fare fibroblast hücre hattında farklı konsantrasyonlarda (5–100 $\mu\text{g/mL}$) incelenmiştir (Şekil 2). L929 fibroblast hücreleri oksidatif stres için bir model çalışması olarak



Şekil 2. a–c. Gossypin'in ve H_2O_2 'nin L929 fibroblast hücrelerinin canlılığı üzerindeki etkisi. Fibroblast hücrelerine farklı konsantrasyonlarda (5–100 $\mu\text{g/mL}$) Gossypin ile üç saat sonra 0,5 mM H_2O_2 eklenmiş ve işlemten sonra hücrelerin canlılığı MTT tahlili kullanılarak sonuçlar kontrole göre % olarak hesaplanmıştır (a, 24. saat; b, 48. saat; c, 72. saat; MTT deney grupları arasındaki anlamlı farklılıklar: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$).

0,5 mM H₂O₂ ile muamele edildi ve 24 saatlik maruz kalmadan sonra hücre canlılığının H₂O₂ grubunda azalmasına karşın anlamlı bir fark görülmemiştir. Fakat 48 ve 72. saatlerde H₂O₂ L929 hücreleri üzerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak inhibisyon yapmıştır. Gossypin'in antioksidan potansiyeli, Şekil 2'de gösterildiği gibi, Gossypin'in 5 ve 10 µg/mL dozları H₂O₂'nin inhibitör etkisine karşı yetersiz kalırken, 75 ve 100 µg/mL dozları ise L929 fibroblast hücreleri üzerinde toksik etki göstermiştir. Hatta 100 µg/mL Gossypin grubunda 72 saatte canlılık yaklaşık olarak %8'e düşmüştür (p<0,01). Fakat 25 ve 50 µg/mL dozları H₂O₂'nin inhibitör etkisini hem 48. hem de 72. saatlerde ortadan kaldırarak canlılık oranlarını korumuşlardır (sırası ile %75 ve %93). Buradan yola çıkarak sonraki aşamalarda mRNA ekspresyon seviyesi ve migrasyon testlerinde 25 ve 50 µg/mL dozlarını seçtik.

Migrasyon Testi Sonuçları

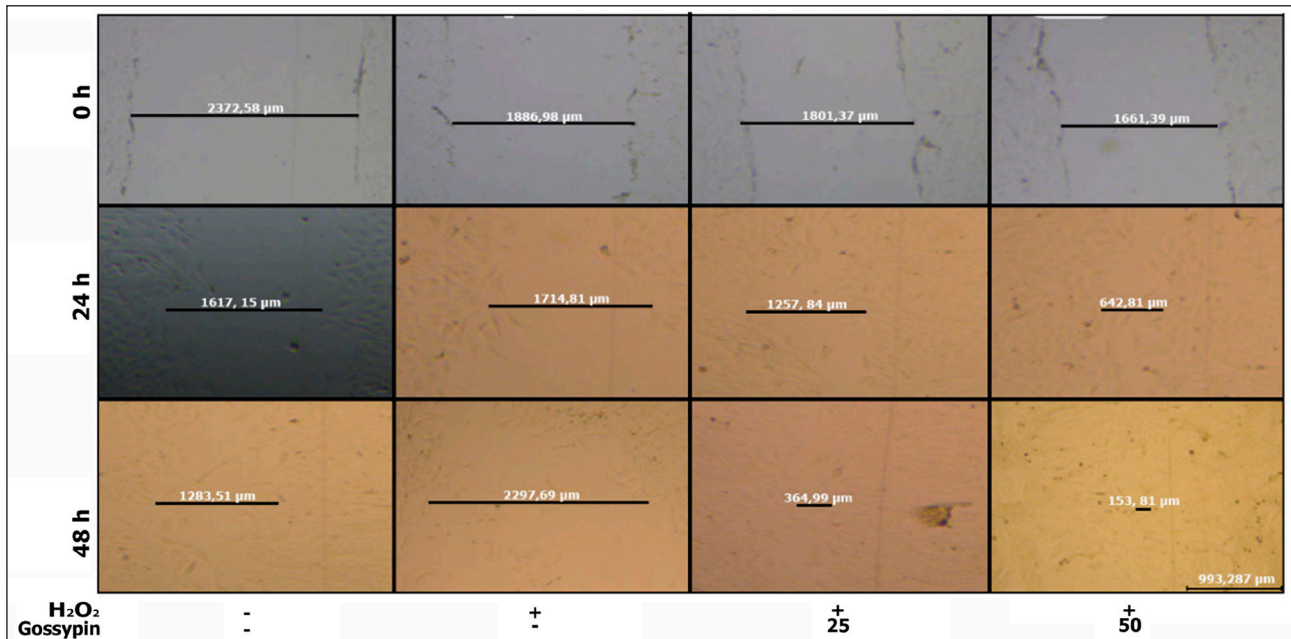
Gossypin'in L929 hücrelerinin çizilen alana, yaralı bölüm adı verilen bölgeye göçü üzerindeki etkisini araştırmak için standart bir in vitro yöntem olan Migrasyon testi (yara iyileşme testi) yapılmıştır. Sonuçlara göre, gossypin, 25 ve 50 µg/mL'lik dozlarda, fibroblast hücrelerinin yaralı bölgeye göçünü önemli ölçüde arttırabilmiştir. Hata 50 µg/mL'lik dozu yara bölgesini tama yakın kapatmıştır. Migrasyon testi sonuçları Şekil 3'te görülmektedir.

Antioksidan Parametrelerin (SOD, MDA) Analizi

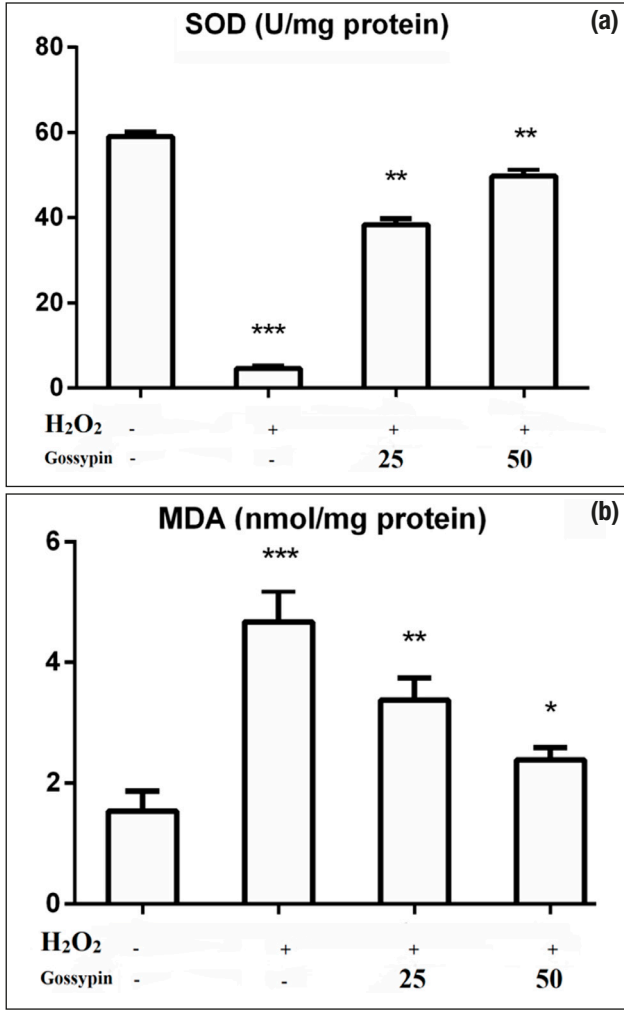
Hidrojen peroksit kaynaklı oksidatif stres, ekstrenin hücrelerde antioksidan aktivitesini değerlendirmek için iyi bir alternatif olarak sıkça kullanılmaktadır. Oksidatif stresin düzenlenmesinin gossypin için L929 hücrelerinde H₂O₂ kaynaklı hasarı inhibe etmesinin önemli yollarından biri olduğunu göstermektedir. Burada, gossypinin, L929 hücrelerinde H₂O₂ kaynaklı hasarı oksidatif stres üzerindeki etkisini göstermek için oksidatif stresin derecesi değerlendirildi. Sonuçlar, H₂O₂, antioksidan kapasitede anlamlı bir düşüşe neden olduğunu, MDA'yı arttırdığını ve kontrol grubuna kıyasla SOD'ü azalttığını göstermiştir. Buna karşılık, 25 ve 50 µg/mL gossypin ile ön muamele edilen gruplar, antioksidan aktivitesini önemli ölçüde arttırmış, MDA oluşumunu azaltmıştır. Özellikle 50 µg/mL grubu ve H₂O₂ grubuna kıyasla SOD'ü arttırmışlardır (Şekil 4).

Hücre Hatlarında İnflamatuar Gen Ekspresyonlarının Analizi

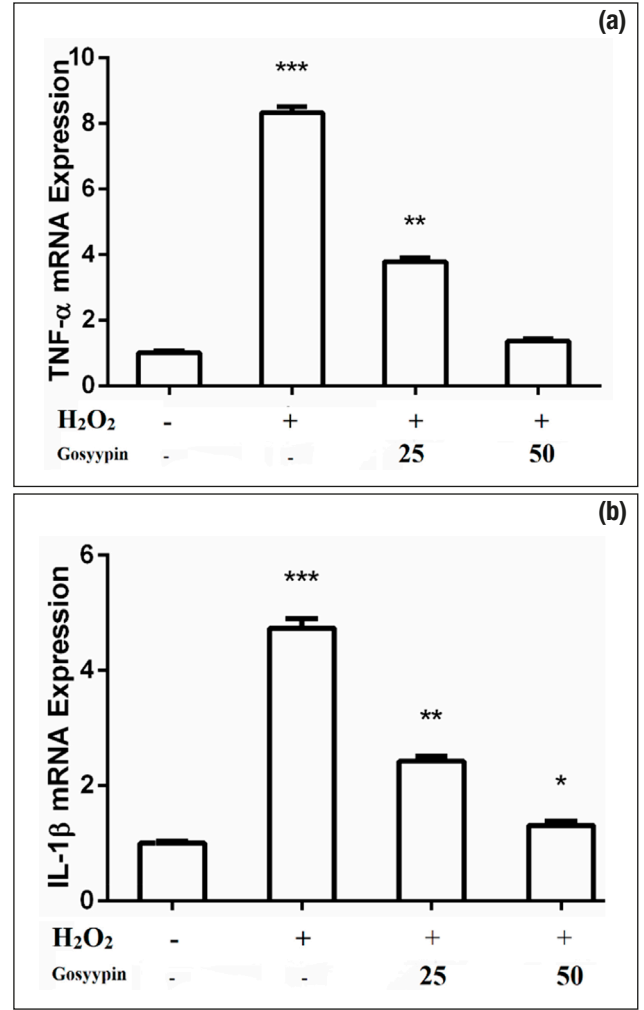
Gossypinin 25 ve 50 µg/mL dozlarının H₂O₂'nin neden olduğu hasarı azaltıp azaltmadığını değerlendirmek için, gerçek zamanlı PCR kullanarak L929 hücrelerinde IL-1β ve TNF-α mRNA ekspresyon seviyelerini analiz ettik. Grupların IL-1β ve TNF-α mRNA ifadeleri, Şekil 5'te gösterilmektedir. IL-1β ve TNF-α mRNA ifadeleri, H₂O₂ grubunda kontrol



Şekil 3. L929 fibroblast hücrelerinin 0., 24. ve 48. saatlerdeki migrasyon testi mikroskopi görüntüleri.



Şekil 4. a, b. L929 hücrelerinde H₂O₂ ve Gossypin tedavisinin SOD enzim aktivitesi (a) ve MDA düzeyleri (b) üzerine etkileri (SOD enzim aktivitesindeki deney grupları arasındaki anlamlı farklılıklar: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,005).



Şekil 5. a, b. Tüm deney gruplarının 24 saatlik TNF-α (a) ve IL-1β (b) mRNA ekspresyon seviyeleri (TNF-α ve IL-1β mRNA ekspresyon seviyelerinde deney grupları arasındaki anlamlı farklılıklar: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,005).

grubuna kıyasla anlamlı şekilde artmıştır ($p<0,05$). Gossypin her iki doz tedavisi de, değerlendirilen H₂O₂ grubuna kıyasla IL-1β ve TNF-α mRNA ekspresyonunu anlamlı şekilde azaltmıştır ($p<0,05$). Özellikle, Gossypin 50 µg/mL uygulaması, TNF-α mRNA ekspresyon seviyesini düşürerek ($p<0,05$) kontrol grubu seviyesine getirmiştir (Şekil 5a).

Tartışma

Bu çalışmada, fare L929 fibroblast hücrelerinde H₂O₂ kaynaklı oksidatif stresi önlemede ve yara iyileşme modelinde gossypinin kapasitesini değerlendirdik. Oksidatif stres, membran lipid peroksidasyonuna¹⁷, proteinlere ve nükleik asitlere doğrudan zarar verir.

H₂O₂, vücudun redoks reaksiyonunda¹⁸ önemli bir ara maddedir ve bir hücreyi tedavi etmek için eksojen H₂O₂ kullanmak, hücre içi reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve hücre hasarını etkin bir şekilde indükleyebilen oksidatif stres hasarı modelini oluşturmak için en yaygın yöntemlerden biridir^{14,19}.

Hidrojen peroksit, süperoksit anyonu ve hidroksil radikalleri gibi ROS'lar biyolojik olarak moleküllere kolayca zarar verir, bu durum sonuçta apoptik veya nekrotik hücre ölümüne yol açabilir²⁰⁻²². Bu nedenle, aşırı ROS'un hücre dışına çıkarılması veya üretimlerinin antioksidanlar tarafından bastırılması oksidatif hücre ölümünün önlenmesinde etkili olabilir.

Gossypin'in en iyi bilinen özelliklerinden birisi güçlü bir antioksidan madde olmasıdır ve Gossypin'in güçlü anti-inflamatuar ve antioksidan özelliklere sahip olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir^{11,13,23,24}.

Çalışmamız ilk kez Gossypin ön işleminin L929 hücrelerini H₂O₂'nin neden olduğu oksidatif strese karşı koruyabildiğini ve yara iyileşmesinde etkili olduğunu; gen düzeyinde, protein düzeyinde ve mikroskopik görüntüleme teknikleri ile gösteriyor. Bu, L929 fibroblast hücrelerinde gossypinin etkilerinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

Çalışmamızda ilk önce, Gossypin'in farklı konsantrasyonlardaki L929 hücrelerinin canlılığı üzerindeki etkilerini tespit ettik. Çünkü fibroblastların, doku onarımı mimarisinin temel taşları olarak büyük önem taşımaktadır. İyileşme sürecinin ilk günlerinde, fibroblastlar çoğalır ve yaralı bölgeye göç eder. Daha sonra, yaralanmadan sonraki üçüncü günden itibaren, fibroblastlar yaklaşık üç haftaya kadar devam eden yeni bir kollajen üretimi sorumluluğunu alır^{25,26}. Sonuçlarımız, Gossypin'in, konsantrasyon değeri belirli bir seviyenin üzerinde olduğunda L929 hücrelerinin büyümesi üzerinde inhibe edici etkiler gösterebileceğini göstermiştir. Flavonoidlerin, hücrelerin büyümesinde, farklılaşmasında ve hayatta kalmasında genellikle önemli rol oynayan bazı protein kinaz ve lipid kinaz sinyal yollarını modüle etmek için sinyal molekülleri görevi gördüğü bildirilmiştir²⁷. Bu nedenle, yüksek dozlarda, Gossypin önemli sinyal yollarını aşırı baskılayarak veya aktive ederek L929 hücrelerinin büyümesini inhibe edebilir. Ek olarak, sonuçlarımız hastalıkların tedavisi için kesin ilaç dozunun önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda Gossypin, konsantrasyonu 75 µg/mL'den düşük olduğunda sitotoksiste göstermedi. Daha sonra, H₂O₂'nin farklı konsantrasyonlardaki L929 hücrelerinin canlılığı üzerindeki etkilerini inceledik ve sonuçlar benzer çalışmalar ile uyumluluk göstererek H₂O₂'nin, hücre konsantrasyonunda 0,3–0,9 mM arasında değişen stimülasyon konsantrasyonları ile doza bağlı inhibitör bir etkiye sahip olduğunu gösterdi²⁸. Bununla birlikte, yüksek H₂O₂ seviyelerinin neden olduğu hücre sağ kalım oranının düşmesi, hücrelerin gossypin ile ön işleme tabi tutulmasıyla önlenildi, bu da gossypinin oksidatif hasar kaynaklı hücre ölümüne karşı güçlü koruyucu etkileri olduğunu gösterir. Gossypin'in muhtemelen hücre içi ROS seviyelerini değiştirerek L929 hücrelerini oksidatif hasardan koruduğunu varsaydık. Daha önceki in-vitro çalışmalar da bu hipotezi desteklemektedir²⁹. Mevcut hipotezimizi

test etmek için, Gossypin'in ön tedavisi olsun ya da olmasın H₂O₂ ile uyarılmış L929 hücrelerinde oksidatif hasar belirteçlerindeki değişiklikleri belirledik. Bunlar MDA ve SOD aktivite seviyeleri ile gerçek zamanlı PCR kullanarak L929 hücrelerinde IL-1β ve TNF-α mRNA ekspresyon seviyelerini analiz ettik.

Hücre proliferasyonu ve göç, yara iyileşmesinde ve doku oluşumu aşamasında son derece önemli iki özelliktir. Migrasyon testi, bir yarayı in vitro taklit etmek ve hücre göç oranını değerlendirmek için kullanılan bir formdur. Hücre tek tabakası bozulduktan sonra, hücre-hücre etkileşiminin kaybı, hücrelerin göçünü ve çoğalmasını başlatarak, yara kenarındaki büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin konsantrasyonunun artmasına neden olur²⁶. Çalışmamızdaki migrasyon testi bulgularına göre gossypin, 25 ve 50 µg/mL'lik dozlarda, fibroblast hücrelerinin yaralı bölgeye göçünü önemli ölçüde arttırabilmiştir. Gossypin'in 50 µg/mL'lik dozu yara bölgesini tama yakın kapatmıştır. Bu mitojenik etki, yara iyileşmesi süreci için olumlu bir olaydır, çünkü fibroblastlar, yara büzülmesinde ve ekstraselüler matris üretiminde önemli hücrelerdir³⁰.

İn-vitro çalışmalarda çeşitli toksik maddelerin uyarımı ile oksidan ve antioksidan sistemler üzerinde değişimler meydana gelmektedir. Örneğin bu çalışmalarda; MDA seviyesi yükselirken SOD enzim aktivitesi düşmüştür. Flavonoid ve benzeri bitkisel kökenli aktif maddeler ile hücre hatlarındaki bu değişimler normalize edilebilmiştir^{31–33}. MDA, serbest radikallerin biyomembran çoklu doymamış yağ asitleri ile lipit peroksidasyonunun ürünüdür ve içeriği, oksijensiz radikallerin seviyesini ve lipit peroksidasyon derecesini yansıtmaktadır. Ek olarak, MDA nükleik asit ve proteinlerle çapraz bağlanır ve onlara zarar verir. MDA bu nedenle yalnızca hücre hasarının metabolitlerinden biri değil aynı zamanda hücre hasarına yol açan maddelerden biridir³⁴. SOD, H₂O₂ ve diğer serbest radikalleri bozabilen ve çıkarabilen ana antioksidan enzimdir. Bu çalışma, H₂O₂'nin, MDA içeriğini arttırabileceğini ve SOD aktivitesini azaltabileceğini, gossypinin H₂O₂ ile indüklenen oksidatif hasarda, MDA içeriğini azalttığını ve SOD aktivitesini arttırabileceğini tespit etti. Bu, H₂O₂'nin L929 üzerinde zararlı bir etkisi olduğunu gösterirken, Gossypin, H₂O₂ tarafından oluşturulan oksidatif strese karşı koruyucu bir rol üstlendiğini göstermiştir.

Birçok faktör, bağışıklık ve inflamasyonun yanı sıra serbest radikallerin üretilmesi ve mikrobiyal enfeksiyon üretimi gibi yara onarımı sürecini önleyerek ve

geciktirerek yara iyileşmesini etkiler³⁵. Bunları göz önünde bulundurarak, anti-enflamatuar aktivite üzerine etkilerini değerlendirdik. Çalışmamızda, H₂O₂ pro-enflamatuar sitokinlerin IL-1 β ve TNF- α mRNA ekspresyon seviyelerini önemli ölçüde artırdığı gözlemlendi. Yapılan in-vitro çalışmalarda hücrelerin H₂O₂ ile muamelesi sonucunda benzer sonuçlarla karşılaşılmaktadır³⁶. Gossypin 25 ve 50 μ g/mL doz tedavisi de, değerlendirilen H₂O₂ grubuna kıyasla IL-1 β ve TNF- α mRNA ekspresyonunu anlamlı şekilde azaltmışlardır. Özellikle, Gossypin 50 μ g/mL uygulaması, TNF- α mRNA ekspresyon seviyesini düşürerek kontrol grubu ile aynı seviyeye getirmiştir.

Sonuç

Bu çalışmada, H₂O₂ tarafından indüklenen oksidatif stresin, cilt fibroblastlarının canlılığı ve migrasyonu üzerinde güçlü bir olumsuz etkisi olduğunu gözlemlerken, gossypinin fibroblastları oksidatif hasardan koruyarak muhtemel aşırı ROS birikimine bağlı oksidatif stresi etkili bir şekilde azalttığını gözlemledik. Ayrıca, gossypin, yara iyileşmesi sürecinde önemli bir özellik olan fibroblastların mitojenik aktivitesini indüklemiştir. Gossypin'in koruyucu etkileri iki faktörü içerir: serbest radikal temizleme aktiviteleri ve bazı antioksidan-anti-inflamatuar ile ilgili genlerin ekspresyonunu düzenlemesini destekleyen sinyal benzeri özelliklere işaret eder. Buda cilt dokusunun çeşitli nedenlerle hasarlanmasına bağlı hastalıkların tedavisinde gossypinin kullanılabilirliğini göstermektedir. Etkili Gossypin'in L929 hücreleri üzerindeki H₂O₂'ye karşı etki mekanizmalarını daha ayrıntılı olarak incelemek için daha ileri çalışmalar gerekecektir.

Kaynaklar

1. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol* 2008;17:1063–72.
2. Nachbar F, Korting HC. The role of vitamin E in normal and damaged skin. *J Mol Med (Berl)* 1995;73:7–17.
3. Parihar A, Parihar MS, Milner S, Bhat S. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury. *Burns* 2008;34:6–17.
4. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999;341:738–46.
5. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med* 2014;6:265sr6.
6. Takeyama N, Miki S, Hirakawa A, Tanaka T. Role of the mitochondrial permeability transition and cytochrome C release in hydrogen peroxide-induced apoptosis. *Exp Cell Res* 2002;274:16–24.
7. Berendji D, Kolb-Bachofen V, Meyer KL, Kroncke KD. Influence of nitric oxide on the intracellular reduced glutathione pool: different cellular capacities and strategies to encounter nitric oxide-mediated stress. *Free Radic Biol Med* 1999;27:773–80.
8. Gardner A, Xu FH, Fady C, Sarafian T, Tu Y, Lichtenstein A. Evidence against the hypothesis that BCL-2 inhibits apoptosis through an anti-oxidant effect. *Cell Death Differ* 1997;4:487–96.
9. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006;160:1–40.
10. Katary M, Salahuddin A. Ameliorative effect of gossypin against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Life Sci* 2017;176:75–81.
11. Cinar I, Sirin B, Aydin P, Toktay E, Cadirci E, Halici I, Halici Z. Ameliorative effect of gossypin against acute lung injury in experimental sepsis model of rats. *Life Sci* 2019;221:327–334.
12. Viswanathan S, Thirugnanasambantham P, Ramaswamy S, Bapna JS. A study on the role of cholinergic and gamma amino butyric acid systems in the anti-nociceptive effect of gossypin. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993;20:193–6.
13. Gautam P, Flora SJ. Oral supplementation of gossypin during lead exposure protects alteration in heme synthesis pathway and brain oxidative stress in rats. *Nutrition* 2010;26:563–70.
14. Sudsai T, Wattanapiromsakul C, Tewtrakul S. Wound healing property of isolated compounds from *Boesenbergia kingii* rhizomes. *J Ethnopharmacol* 2016;184:42–8.
15. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95:351–8.
16. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry* 1988;34:497–500.
17. Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurol Res* 2017;39:73–82.
18. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, Colombo PC, Basner RC, Factor P, LeJemtel TH. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008;117:2270–8.
19. Starke PE, Farber JL. Endogenous defenses against the cytotoxicity of hydrogen peroxide in cultured rat hepatocytes. *J Biol Chem* 1985;260:86–92.
20. Gorman AM, McGowan A, O'Neill C, Cotter T. Oxidative stress and apoptosis in neurodegeneration. *Journal of the Neurological Sciences* 1996;139 Suppl:45–52.
21. Fiers W, Beyaert R, Declercq W, Vandenabeele P. More than one way to die: apoptosis, necrosis and reactive oxygen damage. *Oncogene* 1999;18:7719–30.
22. Gardner AM, Xu FH, Fady C, Jacoby FJ, Duffey DC, Tu Y, Lichtenstein A. Apoptotic vs. nonapoptotic cytotoxicity induced by hydrogen peroxide. *Free Radic Biol Med* 1997;22:73–83.
23. Chandrashekhar VM, Ganapaty S, Ramkishan A, Narsu ML. Neuroprotective activity of gossypin from *Hibiscus vitifolius* against global cerebral ischemia model in rats. *Indian J Pharmacol* 2013;45:575–80.

24. Kunnumakkara AB, Nair AS, Ahn KS, Pandey MK, Yi Z, Liu M, Aggarwal BB. Gossypin, a pentahydroxy glucosyl flavone, inhibits the transforming growth factor beta-activated kinase-1-mediated NF-kappaB activation pathway, leading to potentiation of apoptosis, suppression of invasion, and abrogation of osteoclastogenesis. *Blood* 2007;109:5112–21.
25. Schafer M, Werner S. Transcriptional control of wound repair. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007;23:69–92.
26. Liang CC, Park AY, Guan JL. In vitro scratch assay: a convenient and inexpensive method for analysis of cell migration in vitro. *Nat Protoc* 2007;2:329–33.
27. Williams RJ, Spencer JP, Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? *Free Radic Biol Med* 2004;36:838–49.
28. Cao XP, Chen YF, Zhang JL, You MM, Wang K, Hu FL. Mechanisms underlying the wound healing potential of propolis based on its in vitro antioxidant activity. *Phytomedicine* 2017;34:76–84.
29. O'Brien NM, Woods JA, Aherne SA, O'Callaghan YC. Cytotoxicity, genotoxicity and oxidative reactions in cell-culture models: modulatory effects of phytochemicals. *Biochem Soc Trans* 2000;28:22–6.
30. Balekar N, Katkam NG, Nakpheng T, Jehtae K, Srichana T. Evaluation of the wound healing potential of *Wedelia trilobata* (L.)leaves. *J Ethnopharmacol* 2012;141:817–24.
31. Hu YN, Sung TJ, Chou CH, Liu KL, Hsieh LP, Hsieh CW. Characterization and Antioxidant Activities of Yellow Strain *Flammulina velutipes* (Jinhua Mushroom) Polysaccharides and Their Effects on ROS Content in L929 Cell. *Antioxidants (Basel)* 2019;8.
32. Bian YY, Guo J, Majeed H, Zhu KX, Guo XN, Peng W, Zhou HM. Ferulic acid renders protection to HEK293 cells against oxidative damage and apoptosis induced by hydrogen peroxide. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2015;51:722–9.
33. Dash R, Acharya C, Bindu PC, Kundu SC. Antioxidant potential of silk protein sericin against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in skin fibroblasts. *BMB Rep* 2008;41:236–41.
34. Radi R, Turrens JF, Freeman BA. Cytochrome c-catalyzed membrane lipid peroxidation by hydrogen peroxide. *Arch Biochem Biophys* 1991;288:118–25.
35. Houghton PJ, Hylands PJ, Mensah AY, Hensel A, Deters AM. In vitro tests and ethnopharmacological investigations: wound healing as an example. *J Ethnopharmacol* 2005;100:100–7.
36. Okoko T. Kolaviron and selenium reduce hydrogen peroxide-induced alterations of the inflammatory response. *J Genet Eng Biotechnol* 2018;16:485–490.



Prenatal Attachment Levels and Affecting Factors of Pregnant Women Living in İstanbul and Kars

İstanbul'da ve Kars'ta Yaşayan Gebelerin Prenatal Bağlanma Düzeyleri ve Etkileyen Faktörler

Özlem Karabulutlu¹, Kerime Derya Beydağ², Merve Lazoğlu³

¹Department of Midwifery, Faculty of Health Sciences, Kafkas University, Kars; ²Okan University Faculty of Health Sciences, İstanbul;

³Atatürk University Faculty of Health Sciences, Erzurum, Turkey

ABSTRACT

Aim: This research was carried out to determine prenatal attachment grades and its effecting factors of pregnant women living in two different cities placed in the west and east sides of Turkey.

Material and Method: The research was a descriptive type and was carried out in three different hospitals, which served in İstanbul and Kars. The universe of this research has consisted of pregnant women applied to those hospitals in told above. A sampling of the research has consisted of 5173 pregnant women applied to and agreed on the research in the hospitals above between November 2014 and June 2015. Collecting data 'Personal Information Form' and 'Prenatal Attachment Inventory' were used. Evaluating data, percentage, average and standard deviation, and t-test and ANOVA test were used.

Results: Prenatal attachment grades of the pregnant women living in Kars city: 60.57 ± 9.20 ; Prenatal attachment grades of the pregnant women living in İstanbul: 59.16 ± 10.82 . Average prenatal attachment of all pregnant women involved in the research 59.89 ± 10.03 . Prenatal attachment grades of the pregnant women who are above 40 years of age, the primary school graduated, are not working, whose income is lesser than their outcomes, live in a crowded house and whose marriage time is more than 11 years, is lower than other participants ($p < 0.05$). Pregnancy numbers of pregnant women, situation whether the pregnancy is planned or not, that who decided the pregnancy, living children numbers, having disabled children and the case of getting pregnant with treatment has got meaningful differences with the prenatal attachment of pregnant women ($p < 0.05$); there are no meaningful statistical differences with pregnancy month and prenatal attachment grades. ($p > 0.05$). Prenatal attachment grades of the pregnant women who go to controls in fewer times, have no education, and do not make sufficient controls during their pregnancies are stated lower ($p < 0.05$).

Conclusion: It was found that prenatal attachment increased as perceived social support increased in pregnant women. In order to increase prenatal attachment, it is recommended to continue social support to pregnant women.

Key words: pregnancy; prenatal attachment; women; nursing

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, Türkiye'nin doğusunda ve batısında iki farklı ilde yaşayan gebelerin prenatal bağlanma düzeylerini ve etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metot: Tanımlayıcı nitelikteki araştırma, İstanbul ve Kars'ta hizmet veren üç farklı hastanede yapılmıştır. Araştırmanın evrenini, araştırmanın yapıldığı yılda adı geçen hastanelerin polikliniklerine başvuran gebeler oluşturmaktadır. Araştırmanın örneklemini Kasım 2014 - Haziran 2015 tarihleri arasında çalışmanın yapıldığı hastanelere başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden 5173 gebe oluşturmuştur. Verilerin toplanmasında, "Kişisel Bilgi Formu" ve "Prenatal Bağlanma Ölçeği" kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde yüzdelik, ortalama, standart sapma, t testi ve ANOVA testi kullanılmıştır.

Bulgular: Kars ilinde yaşayan gebelerin prenatal bağlanma düzeyi puan ortalaması $60,57 \pm 9,20$; İstanbul'da yaşayan gebelerin prenatal bağlanma düzeyi $59,16 \pm 10,82$ olarak bulunmuştur. Araştırmaya dâhil olan tüm gebelerin prenatal bağlanma düzeyi puan ortalaması $59,89 \pm 10,03$ 'tür. Kırk yaş ve üzeri yaş grubunda olan, ilköğretim mezunu, bir işte çalışmayan, geliri giderinden az olan, kalabalık ailede yaşayan ve evlilik süresi 11 yıl ve üzeri olan gebelerin prenatal bağlanma düzeyleri daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Gebelerin gebelik sayısı, gebeliğin planlı olma durumu, gebelik kararını kimin verdiği, yaşayan çocuk sayısı, engelli çocuğu olma durumu ve gebeliğin tedavi ile olma durumu ile prenatal bağlanma ölçeği puan ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ($p < 0,05$); gebelik ayı ile prenatal bağlanma ölçeği puan ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). Gebeliği süresinde az kontrole giden, eğitim almayan ve gebelik boyunca gerekli testleri yaptırmayanların prenatal bağlanma ölçeği puan ortalamaları daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$).

Sonuç: Gebelerde algılanan sosyal destek arttıkça, prenatal bağlanmanın arttığı tespit edilmiştir. Prenatal bağlanmanın artırılması için gebelere verilen sosyal desteğin sürdürülmesi önerilir.

Anahtar kelimeler: gebelik; prenatal bağlanma; kadın; hemşirelik

İletişim/Contact: Özlem Karabulutlu, Department of Midwifery, Faculty of Health Sciences, Kafkas University, Kars, Turkey • Tel: 0532 178 10 81 • E-mail: okarabulutlu@gmail.com • **Geliş/Received:** 17.10.2019 • **Kabul/Accepted:** 20.03.2020

ORCID: Özlem Karabulutlu, 0000-0001-7477-3450 • Kerime Derya Beydağ, 0000-0002-7251-4882 • Merve Lazoğlu, 0000-0002-0376-532X

Introduction

The most crucial decision of humans in their lifetime is having a baby. A wish of being a mother bears great importance in women's life. Having babies provides continuing human generations. Whereas pregnancy is a physiological process in which women live important biological differences, it is also a process that can be defined as a sociological, physiological, complex crisis. It is important that adopting a mother role in the future in the meantime¹.

Muller^{2,3} defines prenatal attachment as an absolute relationship between a mother and her unborn baby.

Rubin researched gaining the mother role of women and reported that the importance of the prenatal process in having an instant relationship between mother and her baby after birth is excellent levels. In this research, he detected that the relationship between a mother and her baby is a behavior that develops after the prenatal process. Based on his observations, he defines that there are four different duties of women before birth. According to him, these are searching for a safe transition both for baby and mother, providing expecting as a special one by other individuals, bonding to baby, and giving herself to baby⁴.

According to Cranley⁵, the definition of maternal-fetal bonding is that; a woman who creates a close relationship with her unborn baby by her behaviors. Peppers and Knapp⁶ offer that bonding of woman and the unborn baby started in the prenatal process, not in the neonatal process, and they contribute to the development of the process.

The most critical stage of bonding of mother and an unborn baby starts in just before the birth, and it continues in the following times after birth. Bonding a safe relationship between mother and baby bears great importance in the social and emotional development of baby^{7,8}. In a bonding relationship, the mother is a key factor. In a mother-baby relationship, the more mother and baby react against their behaviors, the more the quality of their relationship is. Some researchers offer that consistency of mother and baby relationship also creates the base of future lives. The earlier and healthier the relationship between mother and baby starts, the stronger the emotion of mothers are. This special bondings of a mother with a baby are the most important determinant in baby's spiritual development^{9,10}.

Forming of mother and baby bondings, it is stated that there are planning of pregnancy, wishing for

pregnancy, trusting emotion of mother, socio-economical and cultural situation of the family, spousal relations, spouse supports, family, and social relations of woman factors¹¹.

It is essential to detect the mother-fetus bonding level. Because it is possible to help pregnant ones who bear weak bonding risk, act recklessly, or have no information about bonding by education and motivation. Nurses have got significant pay in adopting positive pregnancy and birth experience on pregnant. Effective prenatal caregiving to pregnant increases the positive fetal results by raising the prenatal process and, afterward, life quality. Nurse helps pregnant women by decreasing the concerns of mother candidates, giving a positive perspective about being a mother and overcoming prejudices about mother behaviors. These cases make learning the mother's behavior process easier. Detecting risky mother candidates during pregnancy and helping mother candidates about emotional bondings are essential inside of nurses¹².

There are some researches about the prenatal attachment of mother and baby in after birth times in our country. However, researches about maternal-fetal bondings in the prenatal era are limited. The aim of this study was carried out to determine prenatal attachment grades and its effecting factors of pregnant living in two different cities placed in the west and east sides of Turkey.

Material and Method

Before the beginning of the research, permission from Dereli Yilmaz¹² was requested. After that, an approval from University Ethical Council was received (17.12.2014/56). Application permission was received regarding hospitals. In the scope of research, before collecting data from pregnant, the scope and aim of the research were told. The research is definer and relationship-seeking featured. The research was carried out with volunteer pregnant in three government hospitals between November 2014-June, 2015. The environment of the research has consisted of pregnant who applied the hospitals and clinics above between told dates and places. Annual and monthly numbers of applied pregnant regarding hospitals for prenatal controls. As so, 5173 patients who applied to regard hospitals regarding dates becomes the environment of the research. Two thousand nine hundred sixty of those live in Kars, and 2483 of those live in Istanbul. Criteria involving in sampling are capable of reading and writing, speaking

in Turkish, and having no risks in pregnancy. Socio-demographical features and obstetrical features create the independent variables of the research. The prenatal attachment inventory point average creates the dependent variables of the research.

Data Collecting Instrument

Personal data form: This form was prepared according to regarding literature information by researchers. There is 21 question about demographical and obstetrical features of pregnant.

Prenatal attachment inventory: The scale was prepared in 1993 by Muller², and was adapted to Turkish in 2013 by Kizilkaya Beji and Dereli Yilmaz¹². This scale has consisted of 21 articles and four Likert scales. Every article is marked between 1 and 4, then a minimum of 21 and a maximum of 84 points can be got at the end of the test. The more point the pregnant gets from the scale, the more she can bond to her baby. These numbers are pointed as follows. 1: Never, 2: Sometimes, 3: Frequently, 4: Always. Dereli Yilmaz and Kizilkaya Beji¹² determined the total Cronbach alfa coefficient as 0.84. In Metin's¹³ research, the coefficient of the scale was determined as 0.86.

Regarding form and scales were applied by meeting with pregnant face to face without not intervening in their pregnancy treatment process.

Statistical Analyses

Data were evaluated in SPSS 21 statistic package software. Evaluating data, percentage, average standard deviation, t-test, and ANOVA test were used.

Results

36.6% of the pregnant in the research are between 22–27 years group, 61.5% of them are primary school graduated, 79.6% of them do not work, and 70.3% of whose income and the outcome is equal. 54.9% of them live with 1–4 persons in their house, 35.5% of them have been married for 1–5 years, 97.2% of them have got official marriage with their husbands (Table 1).

37.6% of pregnant have experienced three times, and above giving birth, 37.5% of them have got no living child. 2.2% of them have got a disabled child. 84.8% of whose pregnancy was planned, 75.7% of them gave the decision of pregnancy with their husbands 66.5% of them are in 7–9 months of their

pregnancy. 2.8% of them got pregnant after medical treatment, 47.2% of them went for control for 1–5 times during their pregnancy, and 52.4% of them have got some information from their doctor/nurse or midwife. 66.1% of pregnant prefer natural birth, 84.5% of them want to give birth in a public hospital, and 79.1% of them make their test done during their pregnancy (Table 1).

Prenatal attachment grades of pregnant in the scope of research was illustrated in Table 2. Average prenatal attachment grades of pregnant living in Kars 60.57 ± 9.20 ; Average prenatal attachment grades of pregnant living in Istanbul 59.16 ± 10.82 . Average points of prenatal attachment grades of pregnant who attend the research 59.89 ± 10.03 (Table 2).

Age groups, education level, and working situations and comparisons of prenatal attachment inventory point average were given in Table 3. A meaningful difference was detected between features with prenatal attachment ($p < 0.05$). Prenatal attachment levels of the pregnant who are in 40 and above years group, the primary school graduated, not working and having less income than outcome, living in a crowded house, and whose marriage times is more than 11 years are lower (Table 3).

Comparison of prenatal attachment scale point average according to pregnancy based features of pregnant and whether having children were given in Table 3. Giving birth times of pregnant, planning situation of pregnancy, who decided the pregnancy, living children numbers, having disabled children and pregnancy with medical treatment has got a meaningful statistical difference with prenatal attachment point average ($p < 0.05$); and there are no meaningful statistical differences with pregnancy month and prenatal attachment scale point average ($p > 0.05$) (Table 3).

Comparison of prenatal attachment inventory point average according to number of doctor controls during pregnancy, having education during pregnancy, and making necessary tests done were given in Table 3. There are meaningful differences between prenatal attachment scale point average and how many times she went for control, having an education, and making necessary tests done during her pregnancy ($p < 0.05$). Lesser number of doctor controls, ones having no education and are not making necessary tests have got lower prenatal attachment scale point average.

Table 1. *Introducer, pregnancy and birth features of pregnant*

Variables		Numbers	Percentage
Age groups	16–21	882	17.1
	22–27	1892	36.6
	28–33	1424	27.5
	34–39	816	15.8
	40 and above	159	3.1
Education level	Primary	3179	61.5
	High school	1244	24.0
	College and above	750	14.5
Working situation	Working	1054	20.4
	Not Working	4119	79.6
Economical situation	Less income than outcome	952	18.4
	Equal income and outcome	3637	70.3
	More income than outcome	584	11.3
Individuals living with in the house	1–4	2841	54.9
	5–9	2018	39.0
	10 and above	314	6.1
Marriage time	Less than 1 year	992	19.2
	1–5 years	1835	35.5
	6–10 years	1322	25.6
	11 years and above	1024	19.8
Official marriage	Yes	5030	97.2
	No	143	2.8
Giving birth times	First	1855	35.9
	Second	1371	26.5
	Third and above	1947	37.6
Numbers of living children	No	1938	37.5
	1	1400	27.1
	2	831	16.1
	3 and above	1004	19.4
Having disabled children	Yes	114	2.2
	No	5059	97.8
Is it a planned pregnancy?	Planned	4387	84.8
	Not planned	786	15.2
Who decided the pregnancy?	Women herself	266	5.1
	Husband	470	9.1
	Together	3914	75.7
	Parents	69	1.3
	Unplanned pregnancy	454	8.8
Recent pregnancy month	1–3	586	11.3
	4–6	1147	22.2
	7–9	3440	66.5
Pregnancy with medical treatment	Pregnancy with treatment	144	2.8
	Natural pregnancy	5029	97.2
How many times did she go for control during pregnancy?	1–5 times	2443	47.2
	6–10 times	2405	46.5
	11 times and above	325	6.3
Having education about pregnancy	No education	1823	35.2
	Having education from doctor/nurse/midwife	2710	52.4
	Having education from internet, TV or newspaper	432	8.4
	Other (occupational educations)	208	4.0
Preferred giving birth way	Natural birth	3421	66.1
	Caesarean birth	1506	29.1
	Not sure	246	4.8
Where she wants to give birth	Home	71	1.4
	Private hospital	729	14.1
	Public hospital	4373	84.5
Make necessary tests during pregnancy?	She made.	4091	79.1
	She didn't make because she expect it is unnecessary.	249	4.8
	She didn't make because she didn't know.	382	7.4
	She didn't make because she didn't want abortion if necessary.	237	4.6
	She didn't make because test time hasn't come yet.	214	4.1
Total		5173	100.0

Table 2. Prenatal attachment scale point average of the pregnant

Living city	numbers	Min. and max. points from scale	Average of points from scale X ± SS
Kars	2690	23–84	60.57±9.20
Istanbul	2483	25–84	59.16±10.82
Scale Total	5173	21–84	59.89±10.03

Table 3. Comparison of prenatal attachment scale point averages of pregnant according to introducer, pregnancy and birth features of pregnant

Features		Prenatal attachment scale X ± SS	Test and p value
Age group	16–21	60.68±9.36	F: 8.512
	22–27	60.13±9.78	p: 0.007
	28–33	60.16±10.09	
	34–39	58.53±10.91	
	40 and above	57.21±10.41	
Education level	Primary school	59.04±10.16	F: 30.448
	High school	61.11±9.44	p: 0.000
	College or above	61.48±9.91	
Working	Yes	61.25±9.85	t: 4.944
	No	59.54±10.05	p: 0.000
Economical situation	Less income than outcome	58.54±10.44	F: 19.220
	Equal income and outcome	59.94±9.91	p: .000
	More income than outcome	61.79±9.82	
Persons who live with	1–4	60.51±9.92	F: 12.771
	5–9	59.04±10.17	p: 0.000
	10 or above	59.78±9.76	
Marriage time	Less than 1 year	61.11±9.78	F: 15.256
	1–5 years	60.42±9.38	p: 0.000
	6–10 years	59.38±10.27	
	11 years	58.42±10.85	
Giving birth times	First	61.28±9.48	F: 40.132
	Second	60.12±9.54	p: 0.000
	Third or above	58.40±10.67	
Planned or not planned pregnancy	Planned	60.39±9.58	t: 8.519
	Not Planned	57.10±11.89	p: 0.000
Who decided the pregnancy?	Woman herself	60.49±10.38	F: 32.035
	Husband	59.57±10.62	p: 0.000
	Together with husband	60.53±9.47	
	Parents	56.85±9.03	
	Unplanned pregnancy	55.11±12.42	
Recent pregnancy months	1–3	59.35±11.10	F: 2.238
	4–6	60.37±10.13	p: .107
	7–9	59.82±9.80	
Living children	No	61.13±9.45	F: 21.509
	1	59.96±9.76	p: 0.000
	2	58.75±10.29	
	3 or above	58.35±10.93	
Having disabled children	Yes	58.36±11.24	t: 1.643
	No	59.92±10.00	p: 0.039
Pregnancy with a medical treatment	With a treatment	62.94±11.51	t: 3.702
	Natural pregnancy	59.80±9.97	p: 0.005
How many times did she go to doctor control?	1–5 times	59.45±10.29	F: 6.968
	6–10 times	60.12±9.82	p: 0.001
	11 times and above	61.47±9.47	
Having any education about pregnancy	No education	59.01±10.15	F: 12.391
	Education from doctor/nurse/midwife	60.25±10.00	p: 0.000
	Education from internet, TV, newspaper	61.89±9.96	
	Other (occupational education)	58.83±8.65	
Making necessary test done during pregnancy	Yes	60.38±9.80	t: 6.801
	No	58.06±10.67	p: 0.000

Discussion

36.6% of pregnant women are in the 22–27 age group, 61.5% of them are primary school graduates, 79.6% of them are not working, and 70.3% of whose income and the outcome are equal. 54.9% of pregnant women are living with 1–4 persons in their house, 35.5% of them have been married for 1–5 years, and 97.2% of them have got official marriage (Table 1). These discoveries show that mothers in this research have got a lower education level, have got no economic income, have got a medium-income level, and newly married.

37.6% of pregnant women had three, and above births, 37.5% of them have got no living children, 2.2% of them have got disabled children. 84.8% of pregnant women have planned pregnancy, 75.7% of them made the pregnancy decision with their husband, 66.5% of them are in the 7–9 month period of pregnancy. 2.8% of pregnant women became pregnant after medical treatment, 47.2% of them went for control 1–5 times during their pregnancy, and 52.4% of them obtain information from their doctor/nurse or midwife. 66.1% of pregnant women prefer normal birth, 84.5% of them prefer giving birth in a public hospital, and 79.1% of them make their necessary tests done during their pregnancy (Table 1).

In Metin's¹³ research, 44.5% of pregnant women had three and above giving births, and 74.9% of them want pregnancy. In AluřTokat, Okumuş and Dennis's¹¹ research, 69.3% of participants give normal birth. Willing to be pregnant is considered beneficial both for mother in psychological ways and then milking baby consistently.

Prenatal bonding grades of pregnant women were given in Table 2. Prenatal attachment grades of the pregnant women living in Kars city 60.57 ± 9.20 ; prenatal attachment grades of the pregnant women living in Istanbul 59.16 ± 10.82 . Average prenatal attachment of all pregnant women involved in the research 59.89 ± 10.03 (Table 2). There are some similar researches in literature. In Metin's research¹³, prenatal attachment scale point average is 61.409 ± 11.785 ; In Dereli Yılmaz's and Kızılkaya Beji¹² research, prenatal attachment scale point average is high as 60.71 ± 10.12 and 61.72 ± 10.7 . In Armstrong and Edward's¹⁴ research, prenatal attachment scale point average is 60.7 ± 10.1 .

Age groups, education level, and working situations and comparisons of prenatal attachment scale point average were given in Table 3. A meaningful difference

was detected between features with the prenatal attachment scale ($p < 0.05$). Prenatal attachment levels of the pregnant women who are in 40 and above years group, the primary school graduates, not working and having less income than outcome, living in a crowded house, and whose marriage times is more than 11 years are lower (Table 3).

There are some similar researches in literature. In Metin's¹³ research, a difference of prenatal attachment scale point average according to education level and marriage time is meaningful ($p < 0.05$). Pregnant women having education in primary school level have got lower prenatal bonding scale point average. Regarding research, Dereli Yılmaz and Kızılkaya Beji¹² cited that pregnant women who graduated from high school and university have got higher prenatal scale point average than primary school graduates. In light of these data, it can be said that higher education level effects prenatal bonding levels in a positive way. By continuing, it was detected that that prenatal bonding grade in 1–2 years of marriage times are higher is caused by their first birth¹³. In Lerum ve LoBiondo-Wood's¹⁵ research, income level and planning of pregnancy have got an effect on bonding. In Günay's¹⁶ research, the education level of pregnant women shows differences according to prenatal attachment grades.

Apart from the discovery of this research, in Metin's¹³ research, the difference between point average is not statistically meaningful according to pregnant women's age groups, working situations, and incomes ($p > 0.05$). Lerum and LoBiondo-Wood¹⁵, cited that the age of a mother does not affect the prenatal bondings. In Dereli Yılmaz and Kızılkaya Beji's¹² research, there are no differences between prenatal attachment according to economic status of pregnant woman, so it was evaluated like economic factors have got no effect on creating bonds between baby and mother. In the same research, there are no differences in prenatal attachment according to family types.

Comparison of prenatal attachment scale point average according to pregnancy based features of pregnant women and whether having children were given in Table 3. Giving birth times of pregnant women, planning situation of pregnancy, who decided the pregnancy, living children numbers, having no disabled children and pregnancy with medical treatment has got a meaningful statistical difference with prenatal attachment scale point average ($p < 0.05$); and there is no meaningful statistical difference with pregnancy month and prenatal bonding

scale point average ($p > 0.05$). Pregnant ones whose first birth, decide pregnancy with a plan and made this decision with her husband have got higher prenatal attachment grades.

In literature, some researchers are showing parallel discoveries. In Dereli Yılmaz and Kızılkaya Beji's¹² research, there are meaningful statistical differences between prenatal attachment grades of pregnant women, women who give her first birth have got higher prenatal attachment than others. In the same research, in planned pregnancies and ones who have no living children have got high prenatal bondings, the week of birth does not affect prenatal bondings. It was interpreted like a woman who planned and chose to have the right time for both herself and her husband's high prenatal bondings. Women have got any child yet follow her pregnancy sensitively, try to interpret every behavior acted by her child, and this case increases the relations and bondings. Similarly, In Günay's¹⁶ research, it is seen that prenatal bonding levels of pregnant show differences according to giving birth times and how many children they have got.

Apart from discoveries, Condon and Esuvaranathan¹⁷ determined that parity was not important in bondings. The first time carried out in couples has got second time experiences. Similarly, Berryman and Windridge¹⁸, in their researches carried out on prenatal bonding grades of 35 years old and above pregnant, the parity was not important. Just because women who got pregnant with assistant reproduction ways had been waiting for pregnancy for a long time, may have high prenatal bondings grades. Unlike discoveries of the study, in Hjelmstedt, Widström, and Collins' s¹⁹ studies, a woman who got pregnant with in-vitro fertilization have got similar prenatal attachment with other mothers. Similarly, Hjelmstedt et al. ¹⁹ suggest that there are no statistical differences between natural pregnancy and pregnancy with medical treatment.

Comparison of Prenatal Attachment Inventory Point Average according to doctor controls times during pregnancy, having education during pregnancy and making necessary tests done were given in Table 3. There are meaningful differences between prenatal bonding scale point average and how many times she went for control, having an education, and are not making necessary tests done during her pregnancy ($p < 0.05$). Lesser number of doctor controls, ones having no education and is not making necessary tests have got lower prenatal bonding scale point average (Table 3).

That pregnant going for control, and having education about pregnancy and making necessary controls done provides an opportunity to track her baby's health closer, thus mother candidate who knows that her baby is raising healthy and bondings increases. A mother becomes aware of her baby in this way. The process of acceptance of the baby gets faster. Supporting the discoveries of the study, Lumley's²⁰ study, becoming apparent after using ultrasound during pregnancy, claims an increase in recognizing baby as a person. Laxton-Kane and Slade²¹, claims that scanning test is an opportunity for mother for seeing her baby first time, and it increases the prenatal bondings.

Unlike this discovery, Kleinveld et al. ²² offers that prenatal scanning ways increase the bondings a little, but there are no differences between ultrasound or blood tests in bondings. Similarly, in Baillie, Hewison, and Maso's²³ study offers that, making necessary ultrasound scanning tests does not affect prenatal bondings.

Consequently, increasing family planning counseling is suggested in order to prevent unplanned pregnancies, especially for married and sexually active women, firstly in first-grade medical organizations. Widening pre-birth preparation classes, providing participating all pregnant to these class', thus meeting education and periodical controls needs. Evaluating prenatal bonding grades since the detection of pregnancy and tracking closely of whom prenatal bondings are lower.

References

1. Okanlı A, Tortumluoğlu G, Kırpınar İ. The relationship between pregnant women perceived social support from family and problem solving skill. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2003;4(2):98-105.
2. Muller ME. The development and testing of the prenatal attachment inventory. *Western Journal of Nursing Research* 1993;15(2):199-211.
3. Muller ME. Prenatal and Postnatal Attachment: A Modest Correlation. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing* 1996;25(2):161-6.
4. Sitrin L. Parental coping after miscarriage, stillbirth, neonatal death and infant death. Doctorate Dissertation. The California School of Professional Psychology, Alameda, 1994.
5. Cranley MS. Development of a tool for the measurement of maternal attachment during pregnancy. *Nursing Research* 1981;30(5):281-4.
6. Peppers LG, Knapp RJ. Maternal reactions to involuntary fetal/ infant death. *Psychiatry* 1980;43(2):155-9.

7. Eswi A, Khalil A. Prenatal Attachment and Fetal Health Locus of Control among Low Risk and High Risk Pregnant Women. *World Applied Sciences Journal* 2012;18(4):462–71.
8. Abbasoğlu A, Atay G, İpekçi AM, Gökçay B, Candoğan ÇB, Şahin E et al. The relationship between maternal-infant bonding and infantile colic. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2015;58:57–61.
9. Van de Rijt-Plooijs HC, Plooijs PX. Distinct periods of mother infant conflict in normal development: Sources of progress and germs of pathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1993;34:229–45.
10. Pearson JL, Cowan PA, Cowan CP. Adult attachment and adult child-order parent relationships. *American Journal of Orthopsychiatry* 1993;63(4):606–13.
11. Aluş Tokat M, Okumuş H, Dennis CL. Translation and psychometric assessment of the Breast-feeding Self-Efficacy Scale-Short Form among pregnant and postnatal women in Turkey. *Midwifery* 2010;26(1):101–8.
12. Dereli Yılmaz S, Kızılkaya Beji N. Turkish Version of Prenatal Attachment Inventory: A Study of Reliability and Validity. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2013;16(2):103–9.
13. Metin A. Examination of the relationship between perceived social support and prenatal self- assessment in pregnant. Atatürk University Programme of Nursing Master Thesis, Erzurum, 2014.
14. Armstrong K, Edwards H. The effects of exercise and social support on mothers reporting depressive symptoms: a pilot randomized controlled trial. *International Journal of Mental Health Nursing* 2003;12(2):130–8.
15. Lerum CW, LoBiondo-Wood G. The relationship of maternal age, quickening, and physical symptoms of pregnancy to the development of maternal-fetal attachment. *Birth* 1998;16(1):13–7.
16. Günay P. Examine the variables of Pregnant women associated with prenatal attachment level. Haliç University Institute of Social Sciences Master Thesis, 2015.
17. Condon JT, Esuvaranathan V. The influence of parity on the experience of pregnancy: a comparison of first- and second-time expectant couples. *The British Journal of Medical Psychology* 1990;63(Pt 4):369–77.
18. Berryman JC, Windridge KC. Pregnancy after 35 and attachment to the fetus. *J Reprod Infant Psychol* 1996;14(2):133–43.
19. Hjelmstedt A, Widström AM, Collins A. Attachment in women who conceived after in vitro fertilization and women who conceived naturally. *Birth* 2006;33(4):303–10.
20. Lumley JM. Through a glass darkly: Ultrasound and prenatal bonding. *Birth* 1990;17(4):214–7.
21. Laxton-Kane M, Slade P. The role of maternal prenatal attachment in a woman's experience of pregnancy and implications for the process of care. *Journal of Reproductive and Infant Psychology* 2002;20(4):253–66.
22. Kleinveld JH, Timmermans DR, Van den Berg M, Van Eijk JT, Ten Kate LP. Does offering and performing prenatal screening influence women's attachment to their unborn child? A longitudinal randomized controlled trial. *Prenatal Diagnosis* 2007;27(8):757–64.
23. Baillie C, Hewison J, Maso NG. Should ultrasound scanning in pregnancy be routine? *Journal of Reproductive and Infant Psychology* 1999;17(2):149–57.



Perinatal Dönem Otopsilerinde Üriner Sistem Malformasyonları ve Eşlik Eden Ekstrarenal Anomaliler

Urinary System Malformations and Associated Extrarenal Anomalies in Perinatal Autopsies

Ömer Ertekin¹, Zuhâl Akçören²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği; ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ABSTRACT

Aim: Pediatric developmental and genetic renal anomalies are a known cause of mortality in the perinatal/neonatal period. These anomalies are associated with a wide range of extrarenal congenital malformations that influence the outcome of patients. This study aims to analyze the prevalence of congenital urinary system anomalies, the correlation between antenatal ultrasound findings and postmortem autopsy findings, chromosomal test results, the spectrum of developmental and genetic renal lesions, and associated congenital malformations.

Material and Method: We reviewed the perinatal autopsies performed at Hacettepe University Faculty of Medicine Pediatric Pathology Unit, from January 2000 to December 2012 retrospectively.

Results: 1412 perinatal autopsies were evaluated, and 113 cases (8.0%) with urinary system anomalies were found. These 113 cases were grouped as developmental (89 cases, 6.3%) and renal genetic anomalies (24 cases, 1.7%). The age range was from 13 weeks of gestation to 1 month of life. Renal agenesis was the most frequent developmental renal anomaly. Autosomal recessive polycystic kidney disease was the most frequent genetic lesion. At least one or more extrarenal anomalies were observed in cases with developmental and hereditary/genetic urinary malformations (108/113=95.5%). Malformations of the lower urinary tract and genital tract were the most common anomalies with a rate of 52.2%. This was followed by musculoskeletal malformations by 38.9%, respiratory system malformations by 34.5%, central nervous system malformations by 27.6%, gastrointestinal system malformations by 26.5%, and cardiovascular system malformations by 11.5%. We detected a good correlation between the antenatal ultrasound and autopsy results in 58 cases (51.3%). Chromosomal abnormality was found in 9 of the cases (8%). They were associated with renal agenesis, renal dysplasia, and horseshoe kidney.

Conclusion: Associated congenital malformations were seen in 95.5% of the cases. In terminated cases, prenatally diagnosed as urinary system anomaly, detailed autopsy, and chromosomal evaluation will be useful for genetic counseling to families.

Key words: perinatal autopsy; urinary system anomaly; extrarenal malformation

ÖZET

Amaç: Çocuklarda gelişimsel ve genetik böbrek anomalileri perinatal/neonatal dönemdeki mortalite sebeplerinin başında gelmektedir. Bu anomalilere hastanın prognozunu etkileyen çok fazla ekstrarenal konjenital bozukluk da eşlik etmektedir. Bu çalışmanın amacı, perinatal dönem otopsilerinde konjenital üriner sistem malformasyonlarının sıklığını, antenatal dönemdeki ultrason bulgularıyla postmortem bulguların arasındaki korelasyonu, üriner sistem anomalisi olan olguların kromozom analiz sonuçlarını, gelişimsel ve genetik genitoüriner sistem patolojilerinin tipleri ve eşlik eden konjenital malformasyonları değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: Ocak 2000-Aralık 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Patoloji Ünitesi'nde yapılan postmortem inceleme verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: 1412 perinatal dönem otopsi arasında 113 (%8,0) üriner sistem patolojisi olan olgu saptandı. Bunlar da gelişimsel (89 olgu, %6,3) ve renal genetik (24 olgu, %1,7) anomaliler olarak gruplandı. Olguların en küçüğü 13 haftalık fetus, en büyüğü ise 20 günlük yenidoğan bebektir. Böbrek agenezisi en fazla bulunan gelişimsel renal anomaliydi. Genetik üriner sistem patolojileri grubunda en sık otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı saptandı. Gelişimsel ve herediter/genetik böbrek anomalisi olan olguların hemen hemen hepsinde (108/113= %95,5) en az bir veya daha fazla böbrek dışı patoloji olduğu saptandı. Genitoüriner sistem anomalileri %52,2 oranla en çok birliktelik gösteren patolojilerdi. Daha sonra %38,9 ile kas ve iskelet sistemi anomalileri, %34,5 ile solunum sistemi anomalileri, %27,6 ile merkezi sinir sistemi anomalileri, %26,5 ile gastrointestinal sistem anomalileri ve %11,5 ile dolaşım sistemi anomalileri yer almaktaydı. Olguların 58'inde (%51,3) antenatal ultrason bulgularının otopsi bulgularıyla uyumlu olduğu görüldü. Kromozom anomalisi dokuz olguda (%8) saptandı. Bunlar böbrek agenezisi, displastik böbrek ve atnalı böbrek ile ilişkiliydi.

Sonuç: Çalışmamızda incelenen olguların %95,5'inde birliktelik gösteren konjenital malformasyonlar tespit edilmiştir. Prenatal dönemde üriner sistem anomalisi saptanarak termine edilen vakalarda ayrıntılı otopsi incelemesinin ve kromozomal değerlendirmenin yapılması ailelere genetik danışma verilmesi için faydalı olacaktır.

Anahtar kelimeler: perinatal dönem otopsi; üriner sistem anomalisi; ekstrarenal anomaliler

İletişim/Contact: Ömer Ertekin, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği, Ankara, Türkiye • Tel: 0535 300 30 52 • E-mail: omerrtekin@yahoo.com • Geliş/Received: 22.10.2019 • Kabul/Accepted: 25.12.2019

ORCID: Ömer Ertekin, 0000-0002-7846-7634 • Zuhâl Akçören, 0000-0001-7108-6129

Giriş

Üriner sistem, embriyogenez sırasında, gelişimi en karmaşık organ sistemlerinin başında gelmektedir¹. Bu süreçte gelişimin ileri evresinde gelişen yapıya taslak görevi gören farklı böbrek sistemleri oluşarak kaybolurlar². Üriner sistemin en küçük fonksiyonel birimi olan nefronlar metanefrik blastemden gelişirken, toplayıcı kanallar, üreterler ve mesane üreter tomurcuğu adı verilen farklı embriyolojik kökene sahip yapıların karşılıklı etkileşimi sonucunda birlikte oluşurlar³. Bu esnada ortaya çıkan olumsuzluklar sonucu renal agenezi, renal disgenezi, ektopik böbrek ve atnalı böbrek, hidroüreteronefroz, çift üreter, hipoplastik mesane, posterior üretral valv gibi doğumsal anomaliler olarak karşımıza çıkar⁴. Bu yüzden konjenital anomaliler arasında üriner sistemin anomalilerine sık olarak rastlanır⁵.

Üriner sistem gelişimsel anomalilerinin görülme sıklığı canlı doğan bebeklerde %3–4 olarak bildirilmiş olmakla birlikte, bu oranın otopsilerin dahil edildiği serilerde %10'a kadar çıktığı görülmektedir^{6,7}. Bu bozuklukların bir çoğunda neden belli değildir. Bir kısmı semptom vermeksizin rastlantısal olarak tanı alırken, bazıları da intrauterin fetus kayıplarına veya doğum sonrası dönemde böbrek yetmezliğine ve mortaliteye neden olur. Üriner sistemin konjenital anomalileri tek başına görülebilmekle birlikte, farklı sistemlerin anomalileri ile de birlikte olabilir. En sık genitouriner sistem, solunum sistemi, kas-iskelet sistemi, gastro-intestinal sistem ve merkezi sinir sistemi anomalilerinin birliktelik gösterdiği saptanmıştır⁸.

Böbrek ve üriner sistem anomalilerinin doğumdan önce ultrason gibi non-invaziv tanı yöntemleriyle saptanması ve tiplendirilmesi gebeliğin takibi ve sonlandırma kararının verilmesinde yol gösterici olmaktadır⁹. Terminasyon sonrasında yapılacak olan fetus ve yenidoğan otopsileri hem tanının doğrulanmasında hem de alta yatan kromozomal anomali gibi diğer bozuklukların gösterilmesinde önemli bir yere sahiptir. Ayrıca aileye genetik danışmayla birlikte ve bebeğin neden kaybedildiği ile ilgili de bilgilendirilmesini sağlar. Literatüre bakıldığında fetus ve yenidoğan otopsi incelemelerinde üriner sistem malformasyonlarının sıklığını, yerleşim yeri ve tipini, diğer sistem anomalileriyle ilişkisini inceleyen çok az sayıda araştırmanın olduğu görülmektedir^{10–12}.

Bu çalışmada, 2000 ile 2012 arasında, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatri ve Perinatal Patoloji Ünitesi'nde perinatal

dönemde yapılmış olan otopsilerde üriner sistem anomalilerinin toplumdaki sıklığı, tipleri, antenatal ultrason raporları ile otopsi bulgularının karşılaştırılması, sendromik olan olgular, kromozom testlerinin sonuçları ve eşlik eden böbrek dışı organ sistemlerindeki gelişim anomalileri bakımından retrospektif olarak değerlendirilmesi planlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışmamızda Ocak 2000 ile Aralık 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik Patoloji Ünitesi'nde yapılan ve kayıtlı olan perinatal dönem (intrauterin ve doğum sonrası ilk 30 günlük dönem) otopsilerinin verilerini geriye dönük olarak değerlendirdik. 1622 postmortem inceleme arasından perinatal dönemle ilişkili 1412 dosya renal ve alt üriner sistem bozuklukları bakımından gözden geçirildi. Gelişimsel renal ve idrar yolu bozukluğu olan dosyalar seçildi ve otopsi kayıtlarındaki makroskopik bulgular incelendi. Vakalara ait hepatik, renal ve pankreatik doku örneklerine mikroskopik olarak tekrar bakıldı. Postmortem kayıtların haricindeki veriler yenidoğan dosyalarından ve anne dosyalarındaki bilgilerden elde edildi.

Böbrek ve idrar yolu anomalisi tespit edilen otopsi vakaları ayrıca gebelik haftası, antenatal ve doğum sonrası ultrason ile otopsi bulgularının uyuşup uyuşmadığı; kromozomal analiz sonuçları; birlikte olabileceği başka organ sistemlerindeki doğumsal anomaliler açısından da değerlendirildi. Pulmoner hipoplazi, amniyon sıvı anormallikleri ve umbilikal arteri tek olarak gözlenen olgular kaydedildi. Postmortem arşiv tutanakları ve hastane dosyalarındaki veriler dikkate alınarak herediter/sendromik (Meckel-Gruber sendromu, Fryns sendromu, Joubert sendromu gibi) vakalar ayrıca değerlendirildi.

Renal agenezi; üreter ve unilaterale renal dokunun gözlenmemesi olarak ifade edildi. Gebelik haftasına göre böbrek ağırlığının -2 standart deviasyondan küçük olması ve mikroskopik olarak böbreğin daha az lob içermesi renal hipoplazi; mikroskopik bulgularına göre primitif yapıların, immatür mezenşim dokusunun, lob anomalisinin, kıkırdak dokunun varlığı renal displazi; böbrek pelvis ve kalikslerinde dilatasyon olması hidroüreteronefroz; böbreklerin anormal yerleşimde bulunması ektopik böbrek; böbreklerin arasında yapışıklık olması atnalı böbrek olarak kabul edildi.

Saptanan tüm patolojiler Hill's sınıflaması ve 1980'de Amerikan Pediatri Akademisi'nin modifiye ettiği sınıflandırma kullanılarak, gelişimsel ve genetik/herediter böbrek bozuklukları olarak gruplandırıldı^{13,14}.

Bulgular

İncelenen 1412 perinatal dönem postmortem incelemesinin 113 tanesinde (%8,0) üriner sistem patolojisi saptandı. Bunların 19'u (%16,8) yenidoğan bebek, 94'ü (%83,2) fetus otopsi incelemesiydi. Fetus vakalarının 8'i (%8,5) intra-uterin kayıp, 1'i (%1) düşük, 85'i (%90,5) de gebeliğin tıbbi sonlandırmasıydı. Olguların en küçüğü 13 haftalık fetus, en büyüğü ise 20 günlük yenidoğan bebektir.

Fetus otopsis yapılan olgularının antenatal ultrason raporları değerlendirildiğinde 113 olgunun 58 tanesinin (%51,3) antenatal veya doğum sonrası ultrason incelemesiyle tespit edildiği görüldü.

Bulgular analiz edildiğinde, 89 olgunun gelişimsel böbrek ve üriner sistem anomalisi grubunda olduğu görüldü (Tablo 1). Yirmi dört olgu da herediter/genetik böbrek anomalisi grubundaydı (Tablo 2).

Hem gelişimsel böbrek anomalisinde (51 erkek, 38 kız) hem de herediter/genetik böbrek anomalisinde (14 erkek, 10 kız) erkek olgular çoktu.

Otopsi kayıtları ve annelerin yatış kayıtlarına bakıldığında; herediter/genetik böbrek anomalisi grubunda anne-baba akrabalığı %20,8 (5/24), gelişimsel böbrek anomalisi grubunda da %7,8 (7/89) olarak bulundu.

Antenatal ultrason değerlendirmesinde 113 olgunun 52'sinde oligo/anhidramniyoz, ikisinde polihidramniyoz saptanmıştı. Oligo/anhidramniyoz tespit edilen olguların 41 tanesi gelişimsel böbrek anomalisi grubundaydı. Bunların birçoğu çift taraflı multistik displazi, çift taraflı böbrek agenezisi, çift taraflı hidroüretonefroz idi. Oligo/anhidramniyoz saptanan vakaların 11 tanesi herediter/genetik böbrek anomalisi grubundan idi. Bunların da bir çoğu Meckel-Gruber sendromu, otozomal resesif polistik böbrek, herediter böbrek adisplazisi, Fryns sendromu idi. Polihidramniyoz bulunan olguların bir tanesinde çift taraflı üretero-pelvik bileşkede darlık ve beraberinde pilor darlığı, ikincisinde ise atnalı böbrek ve beraberinde özofageal atrezi vardı.

Tablo 1. Gelişimsel üriner sistem anomalilerinin dağılımı (89/1412=%6,3)

	Sayı	Genel yüzde (n: 1412)	Vaka (n: 113) yüzdesi
Multistik Displazi Bilateral	19	1,34	
Unilateral	5	0,35	21,2
Renal Agenezi Bilateral	13	0,92	
Unilateral	12	0,85	22,1
Renal Hipoplazi Bilateral	5	0,35	4,4
Hidronefroz Bilateral	15	1,06	
Unilateral	2	0,14	15
Atnalı Böbrek	14	0,99	12,3
Ektopik Böbrek	4	0,28	3,5

Tablo 2. Genetik üriner sistem anomalilerinin dağılımı (24/1412=%1,7)

	Sayı	Genel yüzde (n: 1412)	Vaka (n: 113) yüzdesi
Otozomal Resesif Polistik Böbrek Hastalığı	5	0,35	4,4
Meckel Gruber Sendromu	4	0,28	3,5
Herediter Renal Adisplazi	2	0,14	1,7
Fryns Sendromu	2	0,14	1,7
Trizomiler (Trizomi 13, Trizomi 18)	3	0,21	2,6
Joubert Sendromu	2	0,14	1,7
Zellweger Sendromu	2	0,14	1,7
Megasistis-mikrokolon-intestinal hipoperistalsis Sendromu	4	0,28	3,5

Üriner anomalisi bulunan 113 olgudan kromozom incelemesi olan 19 olgunun (%16,8) sonuçları elde edilebildi. Kromozom test raporları elde edilen olguların 6'sında karyotipik incelemesinin normal olduğu, dördünde kültürde üreme olmadığı, ikisinde trizomi-13, birinde trizomi-18, birinde Turner sendromu, birinde mozaik tetraploidi ve dördünde dengesiz translokasyon tespit edildiği görüldü. Trizomi-13 olgularında hidroüreteronefroz ve kortekste glomerül kistleri vardı. Turner sendromunda atnalı böbrek, trizomi-18 olgusunda tek taraflı böbrek agenezisi, mozaik tetraploidide atnalı böbrek bulunmaktaydı. Dengesiz translokasyonlara ise atnalı böbrek ve tek taraflı böbrek agenezisi vardı.

Çalışmamızda, gelişimsel ve herediter/genetik böbrek anomalisi olan olguların hemen hemen hepsinde (108/113= %95,5) en az bir veya daha fazla böbrek dışı patoloji olduğu saptandı. Genitoüriner sistem anomalileri %52,2 oranla en çok birliktelik gösteren patolojilerdi. İkinci sırada %38,9 ile kas ve iskelet sistemi anomalileri, üçüncü sırada %34,5 ile solunum sistemi anomalileri, daha sonra %27,6 ile merkezi sinir sistemi anomalileri, %26,5 ile gastrointestinal sistem anomalileri ve %11,5 ile dolaşım sistemi anomalileri yer almaktaydı.

Üreter atrezisi ve mesane hipoplazisi/agenezisi renal sistemde en sık saptanan bozuklukların başında gelmekteydi. Müller agenezisi/anomalisinin dokuz olguda (9/113= %7,96) üriner sistem anomalileriyle birliktelik gösterdiği belirlendi. Renal patolojilerle birliktelik gösteren kas-iskelet sistemi anomalilerinden en sık görüleni 13 olguda olan ekin deformitesi idi. Bu patolojinin en fazla böbrek agenezisi olgularında (üç çift taraflı, iki tek taraflı) olduğu görüldü. Kraniofasial anomali olarak 113 olgunun 25'inde Potter yüz görünümü (düşük kulaklar, basık burun, basık alın, retrognati) vardı. En çok çift taraflı böbrek agenezisi olgularında (10 olgu) tespit edildi. Hipoplazik akciğer solunum sistemi anomalilerinden en çok bulunan patolojiydi ve 113 renal sistem malformasyonu olan olgunun 38'inde vardı. Çoğunlukla 13 olguda bulunan çift taraflı böbrek agenezisi sonucu oluşmaktaydı. 113 olgunun 31'inde (%27,4) merkezi sinir sistemine ait patolojiler bulunmaktaydı. Displastik böbrek ve böbrek agenezisi en fazla merkezi sinir sistemi anomalisinin eşlik ettiği genitoüriner anomali grubu idi. 10 olgudada saptanan korpus kallosum agenezisi en çok bulunan merkezi sinir sistemi patolojisiydi. 113 olgunun 30'unda (%26,5)

gastrointestinal sistem patolojisi tespit edildi. 14 olguda da gösterilen duktal plate patolojisi en fazla saptanan gastrointestinal sistem bozukluğuydu. Diğer en çok anomali anal atrezi idi ve dokuz olguda eşlik ediyordu. En çok saptanan dolaşım sistemi patolojisi ventriküler septal defekt (VSD) idi ve sekiz olguda bulunmaktaydı. Trizomi-13 ve Fryns Sendromu olgularının hepsinde VSD olduğu gösterildi.

Tartışma

Genetik ve gelişimsel üriner sistem patolojilerinin doğum öncesi ve yenidoğan döneminde sıklıkla mortalite ve morbiditeye yol açtığı gösterilmiştir. Bu gibi bozukluklarla çeşitli üriner sistem dışı konjenital malformasyonların birlikteliği sıktır ve bu da hastanın klinik prognozunu olumsuz etkilemektedir¹⁵.

Çalışmamızda, genetik ve gelişimsel böbrek patolojilerinin toplumdaki sıklığı %8,0 olarak hesaplandı. Hem genetik hem de gelişimsel böbrek anomalileri erkek cinsiyette fazla görülmekteydi. 24. gebelik haftası ile doğumdan sonraki ilk bir yaş arasındaki fetus ve bebeklerin postmortem incelemelerinde, gelişimsel böbrek anomali sıklığı %6,1 olarak saptanmış ve erkek cinsiyette daha fazla olduğu bildirilmiştir¹⁶. Gelişimsel/genetik böbrek patolojilerinin incelendiği Hindistan'da yapılan diğer bir araştırmada ise perinatal dönemdeki otopsilerde görülme sıklığı %3,85 olarak rapor edilmiştir¹⁷. Genetik böbrek patolojilerinin kız cinsiyette, gelişimsel böbrek patolojilerinin ise erkek cinsiyette daha fazla olduğu ifade edilmiştir.

Doğum sonrası dönemde, polikliniklere başvuran yenidoğan bebeklerde yapılan araştırmalarda doğumsal böbrek anomalilerinin %3-4 arasında olduğu saptanmıştır⁶. Otopsi bulgularını içeren çalışmalarda bu oranın %10'a kadar çıktığı tespit edilmiştir⁷. 2012 'de Türkiye' de gerçekleştirilen bir çalışmada fetus otopsilerinde de üriner sistemde anomali görülme sıklığı %11,9 olarak hesaplanmıştır¹⁸. Yaptığımız çalışmada olduğu gibi, fetus otopsilerinin de incelendiği başka çalışmalarda doğuşsal renal anomalilerin daha fazla saptandığı göze çarpmaktadır. Görülen bu farklılığın, hem üriner sistemin intrauterin çevrede amniyon sıvısının hacmini idame ettirmede önemli rolü olması, hem de üriner sistem malformasyonlarıyla başka organ patolojilerinin sık birliktelik göstermesi nedeniyle bebeklerin antenatal dönemde kaybedilmesine veya ultrasonografi ile fark edilerek gebeliğin tıbbi olarak termine edilmesine bağlı olduğu söylenebilir.

Renal agenezinin, tek taraflı ve çift taraflı olgular beraber incelendiğinde, %1,77 ile en sık gelişimsel renal patoloji olduğu anlaşılmaktadır. Hemen ardından multikistik renal displazi, tek ve çift taraflı olgular birlikte ele alındığında, %1,69'luk oranla görülmektedir. Yaptığımız çalışmada çift taraflı multikistik renal displazi sıklığının tek taraflı displaziye oranla daha fazla olduğu saptanmıştır. Çift taraflı ve tek taraflı renal agenezi olgularının da eşit oranda olduğu bulunmuştur. Bulgularımız önceki çalışmaların sonuçları ile uyumlanmaktadır^{13,14}. Önceki yayınlarda gerek multikistik renal displazide gerekse renal agenezide tek taraflı vakaların daha fazla oranda saptandığı belirtilmiştir. Bu uyumsuzluğu, çoğunlukla doğum sonrasında gerçekleştirilen önceki çalışmaların, birçoğunun fetus otopsilerinden oluşan vaka serimize oranla, çift taraflı olguların yaşam şanslarının olmaması ve daha az sayıda bilateral olgu içermesiyle açıklayabiliriz.

Renal displazi olgularında çoğunlukla alt üriner sistem bozuklukları da görülmektedir. Literatür incelendiğinde displazi olgularının büyük bölümünün alt üriner sistemdeki tıkanıklara ikincil olarak geliştiği ifade edilmektedir^{15,19}. Çalışmamızın verilerinde, çift taraflı hidroüreteronefroz vakasının 6'sında her iki tarafta renal displazi, birinde de tek böbrekte yaygın kistik displazi vardı. Bu vakaların 4'ü posterior üretral valv, biri de kloakal anomali ile birliktelik göstermekteydi.

Önceki yayınlara bakıldığında böbrek hipoplazisinin sıklığı konusunda net bir fikir birliğine rastlanılmamış olup, %0,2 ile %2 arasında değişim gösteren farklı oranlar sunulmaktadır^{5,20}. Bu yayınlardaki patolojilerin çoğunluğu da histolojik hipoplazi tanımına uymamaktadır, displazi ya da böbrekte skar dokusu varlığına sekonder olarak gelişen hipoplazidir. Bu çalışmamızda neden %0,35'lik oranla daha az olgu olduğunu açıklamaktadır.

Çalışmamızda konjenital hidroüreteronefroz sıklığı da %1,2 olarak saptanmıştır. Olguların hemen hemen hepsinin çift taraflı olduğu (16 adet çift taraflı, iki adet tek taraflı hidroüreteronefroz) tespit edilmiştir. Bu sıklık literatürdeki yayınlardan (%2–5) biraz düşük bir orandır¹⁹. Bu farklılık literatürdeki yayınlarda, hidroüreteronefrozlu olguların büyük bir kısmının yaşama şansı yüksek olduğu için, yaşayan vakaları da içermesi ve bizim çalışmamıza postmortem olguları da dâhil etmemizle açıklanabilir.

Ektopik böbrek ve atnalı böbrek vakaları da sırasıyla %0,28 ve %0,99 olarak bulundu. Çalışmamızda

yerleşim ve füzyon anomalilerinin önceki yayınlara göre (sırasıyla 2/1000 ve 5/1000) daha fazla olduğu tespit edildi^{5,7}.

İncelememizde, otozomal resesif polikistik böbrek patolojisinin sıklığı %0,35 olarak hesaplanmıştır. Bu oran yapılan yayınlarda tüm toplumda 1/20000 olarak verilen sıklıktan daha fazladır²¹. Çünkü çalışmamız postmortem vakaları da içermektedir ve gerek gelişimsel gerekse genetik böbrek patolojileri sağlıklı topluma göre daha fazla görülmektedir.

Diğer genetik/herediter üriner sistem gelişim patolojilerinin de görülme oranları sırasıyla; Meckel-Gruber sendromu %0,28, Fryns sendromu %0,14, Joubert sendromu %0,14, Zellweger sendromu %0,14, herediter renal adisplazi %0,14, trizomi 13 ve trizomi 18 toplam %0,21 olarak bulundu. Önceki araştırmalarla kıyasladığımızda bu anomalilerin de çalışmamızda daha sık olduğu anlaşılmaktadır¹⁷.

Çocuklarda gelişimsel/genetik böbrek patolojileri bazen diğer sistemlere ait malformasyonlar ile birlikte görülebilmekte ve bu birliktelik hastanın klinik prognozuna olumsuz bir şekilde yansımaktadır¹⁷. Araştırmamızda üriner sistem anomalilerine başta solunum sistemi, kas-iskelet sistemi ve merkezi sinir sistemi anomalileri olmak üzere %95,5'lik bir oranla çeşitli malformasyonların eşlik ettiğini gördük. Hindistan bölgesinden yayınlanan bir makalede 36 tane renal displazi olgusunun verileri analiz edilmiş ve ekstrarenal patolojilerin %99 oranında eşlik ettiği belirlenmiştir¹⁶. Olguların %77,7'sinde genito-üriner, %50'sinde kas-iskelet, %36'sında gastrointestinal, %27'sinde kardiyovasküler, %19,4'ünde merkezi sinir, %13,3'ünde solunum sisteminin bozukluklarının bulunduğu ifade edilmiştir. Araştırmamıza göz attığımızda, ilk iki sıralamanın aynı olduğunu ancak üçüncü sıra ile birlikte sonraki sıralamadaki anomali görülen organ sistemlerin yerlerinin değiştiğini görülmektedir. Ortaya çıkan bu farklılığın, Hindistan'da yapılan araştırmada yalnızca displastik böbrek olgularının incelenmesi, bunun dışındaki gelişimsel/genetik böbrek patolojilerinin çalışmaya alınmaması nedeniyle oluştuğu düşünülebilir.

Antenatal dönemdeki ultrasonografi raporları ile postmortem otopsi bulguları arasındaki korelasyona baktığımızda, 113 olgudan 58'inin (%51,3) doğum öncesi yada doğum sonrası dönemde ultrason yardımıyla tanı aldığı görüldü. Üriner sistem patolojisi dışındaki gebeliğin sonlandırılma sebepleri arasında merkezi sinir sistemi anomalileri, kas-iskelet sistemi anomalileri ve

ciddi yapısal kalp defektları çoğunlukta yer almaktaydı. Şimdiye kadar bu alanda yayınlanmış makaleler incelendiğinde en ayrıntılı araştırmanın 2012'de Lomax ve ark.'nın²² yaptığı görülmektedir. Bu çalışma 2005 ile 2009 arasında yapılmış olup, gebeliğin ikinci trimesterinde konjenital yapısal anomaliye bağlı olarak tıbbi terminasyon uygulanan 71 fetal otopsinin verileriyle antenatal dönemdeki ultrasonografi raporları karşılıklı incelenmiştir. Antenatal ultrasonografi raporlarıyla otopsi sonuçlarının en fazla uyumluluk gösterdiği sistem %100'lük oranla merkezi sinir sistemi olmakla birlikte, ikinci sırada %71 oranla kas-iskelet sistemi, sonrasında %63 oranla kardiyovasküler sistem ve %48 oranla genitoüriner sistemin izlediği açıklanmıştır. Vakaların hepsi birlikte incelendiğinde, ultrasonografi raporlarının %44'lük bölümünün otopsi sonuçlarıyla birebir uyumlu olduğu, %46'luk bölümünün ise kısmen uyduğu ve kalan %10'luk kısmının da uyumsuz olduğu tespit edilmiştir. Giordano ve arkadaşları'nın²³ renal anomalilerde otopsinin önemine dikkat çektikleri 14 vakanın değerlendirildiği serilerinde ayrıntılı postmortem incelemenin %42,8'sinde antenatal değerlendirmede fark edilemeyen renal patolojileri ortaya çıkardığını, %50'sinde ek bilgiler verdiğini görmüşlerdir. Yaptığımız çalışmada da üriner sistemin gelişimsel ve genetik anomalileri bakımından benzer bulgulara ulaştık. Bu durumda; antenatal ultrasonografik değerlendirmeye ek olarak ayrıntılı otopsi değerlendirmesinin, hem tanıyı doğrulamada hem de başka değerli veriler sağlamada ne kadar önemli bir yerinin olduğunu görmekteyiz.

Üriner sistem malformasyonu olan 113 vaka, genetik/herediter grup başta olmak üzere, kromozomal tetkik sonuçlarına dikkate alınarak incelendiğinde, 19 olgunun (%16,8) kromozom verileri elde edilebildi. Brumfield ve ark.²⁴ obstrüktif tip üropatisi bulunan 30 fetal örnek üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada %23 kromozomal anormallik bulmuşlardır. Başka bir çalışmada Oliveira ve arkadaşları²⁵, 41 adet üriner sistem anomalisi olan fetusu incelemiş ve kromozomal anormallik bulunanlar (%21), genetik sendromlarla alakalı olanlar (%24) ve sporadik vakalar (%55) olarak üç gruba ayırmışlardır. Kromozomal anomalilerinden en fazla trizomi 13, 18, 21 tespit edilmiş, bunlarda en çok görülen renal anomalinin hidroüretonefroz olduğu, trizomileri renal displazi ve agenezinin takip ettiği gösterilmiştir. Üriner sistem malformasyonuna başka sistemlerin anomalilerinin eşlik ettiği obstrüktif renal patoloji belirlenmesi durumunda, kız cinsiyette özellikle kromozomal tetkiklerin yapılması önerilmiştir.

Araştırmamızda da, kromozom raporlarına elde edilen olguların 9'unda (%8) kromozomal anormallik ortaya çıkarıldı. Bu vakaların ikisinde trizomi 13,1'inde trizomi 18,1'inde mozaik tetraploidi, birinde Turner sendromu ve dördünde dengesiz translokasyon saptandı. Kromozomal bozukluğu olan olgularda renal patolojilerden en fazla hidroüretonefroz, atnalı böbrek ve tek taraflı böbrek agenezisi olduğu gösterildi. Kromozomal analizi yapılan veya sonucu elde edilen örnek sayısı çok olmadığından, çalışmamızda tespit edilen kromozom bozukluğu oranı önceki yayınlarla karşılaştırıldığında görece olarak az bulunmuş olabilir.

Dengesiz translokasyonların üriner sistemde çoğunlukla renal agenezi oluşumuna neden olduğu ortaya konmuştur, ayrıca displastik böbrek anomalilerinin de oluşabileceği ifade edilmektedir. Froster ve ark.'nın²⁶ çift taraflı renal agenezili vakada buldukları del (15) (q26.1) del (18) (q21.3) t (15;18) translokasyon bu duruma örnek olarak gösterilmektedir. Yaptığımız çalışmada da dört adet dengesiz translokasyon saptadık ve ikisinde tek taraflı agenezi, ikisinde füzyon anomalisi (atnalı böbrek) olduğunu belirledik.

Tek umbilikal arter, üriner sistem patolojileri de başta olmak üzere çeşitli anomalilerle birlikte göstermektedir. Bu konuda Lee ve ark.²⁷ tek umbilikal arteri bulunan 61 fetal örneği incelemiş ve %6,5 gelişimsel böbrek anomalisi olduğunu görmüşlerdir. Biz de incelemelerimizde 113 olgunun 14'ünde (%12,3) umbilikal arterin tek olduğunu belirledik.

Sonuç olarak; üriner sistem anomalisi gösterilerek tıbbi terminasyon uygulanan fetal otopsi vakalarında ve renal anomali nedeniyle kaybedilen yenidoğan bebeklerde, ayrıntılı otopsi ve kromozomal anomali açısından inceleme yapılması, genetik danışma verilecek ailelere ek ve faydalı veriler sunmaktadır.

Kaynaklar

1. Clapp WL, Abrahamson DR. Development and gross anatomy of the kidney. In: Renal Pathology: With Clinical and Functional Correlations(2nd ed.) vol 1. Tisher CC, Brenner BM (eds). Philadelphia: J. B. Lippincott Company 1994:3-59.
2. Risdon RA, Woolf AS. Development of the kidney. In: Heptinstall's Pathology of the Kidney, vol 1. Jennette JC, Olsen JL, Schwartz MM, and Silver FG, eds. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998:67-84.
3. Risdon RA. The urinary system. In: Fetal and Neonatal Pathology(3rd ed.). Keeling J. (eds). London: Springer Verlag 2001:525-551.

4. Risdon RA. Development defects and cystic diseases of the kidney. In: Heptinstall's Pathology of the Kidney, vol 2. Jennette JC, Olsen JL, Schwartz MM, and Silver FG, eds. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998:1149–1206.
5. Gilbert-Barnes E, Lacson A, Bernstein J, Risdon RA. Renal system. In: Potters Pathology of the Fetus, Infant and Child(2nd ed.), vol 2. Gilbert Barnes E. (eds). Mosby Elsevier Inc 2007:1281–1344.
6. Dighe M, Moshiri M, Phillips G, Biyyam D, Dubinsky T. Fetal genitourinary anomalies: a pictorial review with postnatal correlation. *Ultrasound Q* 2011;27:7–21.
7. Bernstein J, Gilbert-Barnes E. Congenital malformations of the kidney. In: Renal Pathology: With Clinical and Functional Correlations(2nd ed.) vol 2. Tisher CC, Brenner BM (eds). Philadelphia: J. B. Lippincott Company 1994:1355–1386.
8. Gilbert-Barnes E. Renal genetic disorders in malformation syndromes. In: Potters Pathology of the Fetus, Infant and Child(2nd ed.), vol 2. Gilbert Barnes E. (eds). Mosby Elsevier Inc 2007:1355–1373.
9. Vogt BA, Dell KMC. The kidney and urinary tract. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant (9th ed). ST. Louis: Mosby, 2011:1681–1703.
10. Kerecuk L, Schreuder MF, Woolf AS. Renal tract Malformations: perspectives for nephrologists. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:312–325.
11. McPherson E. Renal anomalies in families of individuals with congenital solitary kidney. *Genet Med* 2007;9:298–302.
12. Bronshtein M, Bar-Hava I, Lightman A. The significance of early second-trimester sonographic detection minor fetal renal anomalies. *Prenat Diagn* 1995;15:627–632.
13. Hill GS. Cystic and Dysplastic diseases of kidney: developmental lesions. In *Urothology*, vol 1. Hill GS (eds). Edinburgh, New York: Churchill Livingstone 1989:81–133.
14. Glassberg KI, Stephens FD, Lebowitz RE, Braren V, Duckett JW, Jacobs EC, et al. Renal dysgenesis and cystic disease of the kidney: a report of the committee on terminology, nomenclature and classification, section on urology, American Academy of Pediatrics. *J Urol* 1987;138:1085–1092.
15. Kumar P. Renal Malformations: Renal Agenesis, Horseshoe Kidney, Renal Cystic Diseases and Posterior Urethral Valve. In *Congenital Malformations: Evidence-Based Evaluation and Management*(1st ed). Kumar P, Burton BK (eds). McGraw-Hills Companies, Inc. 2008:251–282.
16. Singh ZN, Dinda KA. Renal dysplasia: an autopsy study of associated congenital malformations. *Ind J Paed* 1998;65:311–318.
17. Kakkar N, Menon S, Radotra B. D. Spectrum of pediatric developmental and genetic lesions and associated congenital malformations- an autopsy study from North India. *Fetal and Pediatric Pathology* 2006;25:35–49.
18. Hakverdi S, Güzelmansur İ, Güngören A, Toprak S, Yıldız M, Hakverdi AU, et al. Evaluation of fetal autopsy findings in the Hatay region:274 cases. *Turk Patoloji Derg* 2012;28:154–161.
19. Chevalier RL, Peters CA. Obstructive uropathy. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds). *Pediatric Nephrology*(6th ed). Berlin: Springer Verlag, 2009:1337–1377.
20. Churg J, Bernstein J, Risdon RA. Renal disease: classification and atlas-II- Developmental and hereditary diseases. Tokyo: Igoku-Shoin; 1987:135.
21. Bisceglia M, Galliani CA, Senger C, Stallone C, Sessa A. Renal cystic diseases, a review. *Adv Anat Pathol* 2006;13:26–56.
22. Lomax L, Johansson H, Valentin L, Sladkevicius P. Aggrement between prenatal ultrasonography and fetal autopsy findings: a retrospective study of second trimester terminations of pregnancy. *Ultraschall in Med* 2012;33:31–37.
23. Giordano G, Fellegara G, Brigati F, Gramellini D, Magnani C. Value of autopsy in renal malformations: comparison of clinical diagnosis and post-mortem examination. *Acta Biomed* 2011;82:230–243.
24. Brumfield CG, Davis RO, Joseph DB, Cosper P. Fetal obstructive uropathies. Importance of chromosomal abnormalities and associated anomalies to perinatal outcome. *J Reprod Med* 1991;36:662–666.
25. Oliveira EA, Cabral AC, Pereira AK, Machado IN, Diniz JSS, Lana AMA. Outcome of fetal urinary tract anomalies associated with multiple malformations and chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2001;21:129–134.
26. Froster UG, Horn LC, Holland H, Strenge S, Faber R. Prenatal diagnosis of del(15)(q26.1) and del(18)(q21.3) due to unbalanced de novo translocation: ultrasound, molecular cytogenetic and autopsy findings. *Prenat Diagn* 2000;20:992–995.
27. Lee CN, Cheng WF, Lai HL, Cheng SP, Shih JC, Shyu MK, et al. Perinatal management and outcome of fetuses with single umbilical artery diagnosed prenatally. *J Matern Fetal Investig* 1998;8:156–159.



İdiyopatik Parkinson Hastalığında Tiyol-disülfid Homeostazisi

Thiol-disulfide Homeostasis in Idiopathic Parkinson's Disease

Aybala Neslihan Alagöz¹, Nimet Uçaroğlu Can², Hayrullah Yazar³, Sıdıka Sinem Taşdemir⁴

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kocaeli; ²Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği; ³Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Biyokimya Anabilim Dalı; ⁴Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Sakarya

ABSTRACT

Aim: Idiopathic Parkinson's Disease (PD) is a neurodegenerative disease caused by progressive neuronal degeneration in specific locations of the central nervous system. The organisms have developed complex antioxidant systems to regulate the effects and eliminate the damage of free radicals, which plays a role in the etiology of many neurodegenerative diseases. Oxidative stress is thought to play a pathophysiological role in PD. In this study, it was aimed to explore the role of dynamic thiol-disulfide homeostasis as an oxidative stress marker in PD pathophysiology as well as its relation with the characteristics of the disease.

Material and Method: The study was conducted with 36 PD patients and 22 healthy individuals. Total Thiol (TT) ($\mu\text{mol/L}$) and Native Thiol (NT) ($\mu\text{mol/L}$) were measured, total thiols were measured, and thiol/disulfide balance was detected as a new oxidative marker.

Results: NT values were found lower in PD group ($p < 0.05$). NT and TT levels were found in (-) relation with UPDRS scores similar to TT level relation with H-Y stage ($p < 0.05$).

Conclusion: Based on these findings indicating that thiol-disulfide homeostasis is disrupted in favor of the oxidative process, the importance of this mechanism in both PD pathophysiology and progress can be emphasized.

Key words: Parkinson's disease; thiol; thiol disulfide homeostasis; oxidation; neurodegeneration

ÖZET

Amaç: İdiyopatik Parkinson Hastalığı (PH) santral sinir sisteminin belli bölgelerinde, ilerleyici nöron kaybı ile seyreden nörodejeneratif bir hastalıktır. Pek çok nörodejeneratif hastalığın etiolojisinde rolü olan serbest radikallerinin etkilerini azaltmak ve oluşturdukları hasarları ortadan kaldırmak için; organizmalar, kompleks antioksidan sistemler geliştirmişlerdir. Parkinson Hastalığı'nda oksidatif stresin patofizyolojik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmada,

dinamik tiyol-disülfid homeostazisinin PH patofizyolojisinde bir oksidatif stres belirteci olarak oynadığı rolün ve hastalığın özellikleri ile ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Materyal ve Metot: Bu çalışma 36 PH ve 22 sağlıklı kontrol ile yapılmıştır. Serumda Total Tiyol (TT) ($\mu\text{mol/L}$) ve Native Tiyol (NT) ($\mu\text{mol/L}$) ölçümleri yapılarak, tiyollerin bütüncül ölçümleri yapılmış ve yeni bir oksidatif belirteç olan tiyol/disülfid dengesi tespit edilmiştir.

Bulgular: NT düzeyleri hasta grubunda daha düşük bulundu ($p < 0,05$). NT ve TT düzeyleri UPDRS skorları ile ve TT düzeyi H-Y evresi ile (-) ilişki içinde saptandı ($p < 0,05$).

Sonuç: Tiyol-disülfid homeostazisinin oksidatif süreç lehine bozulduğunu düşündüren bu bulgular ile PH patofizyolojisinde ve ilerleyişinde bu mekanizmanın önemi vurgulanabilir.

Anahtar kelimeler: Parkinson hastalığı; tiyol; tiyol disülfid homeostazisi; oksidasyon; nörodejenerasyon

Giriş

İdiyopatik Parkinson hastalığı (PH) santral sinir sisteminin belli bölgelerinde, ilerleyici nöron kaybı ile seyreden nörodejeneratif bir hastalıktır^{1,2}. PH'nın ana belirtileri; bradikinezi, istirahat tremoru, rijidite ve postüral instabilitedir³. Nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde; oksidatif hasar, enflamasyon gibi pek çok etken olduğu ve etiolojik olarak serbest radikal oluşumunun önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Alzheimer hastalığından sonra görülen en yaygın nörodejeneratif hastalık olan PH ile ilgili günümüze kadar elde edilen bilgiler, hastalığın oluşmasının tek neden değil, multifaktöriyel bir etiolojisi olduğuna işaret etmektedir⁴.

İletişim/Contact: Aybala Neslihan Alagöz, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmit, Kocaeli, Türkiye • Tel: 0533 617 48 04 • E-mail: aybalaalagoz@hotmail.com • Geliş/Received: 31.10.2019 • Kabul/Accepted: 12.02.2020

ORCID: Aybala Neslihan Alagöz, 0000-0003-4498-4817 • Nimet Uçaroğlu Can, 0000-0003-1307-3578 • Hayrullah Yazar, 0000-0001-9447-6322 • Sıdıka Sinem Taşdemir, 0000-0003-1924-4956

Oksijen; hem yaşam için gerekli hem de metabolizmanın normal işleyişinde ortaya çıkan bazı reaktif oksijen türleri ile zararlı olabilecek bir moleküldür. Bu reaktif oksijen türlerinin çoğu serbest radikallerdir. Bunlar; dış atomik orbitallerinde bir veya daha fazla çift oluşturmamış elektron içeren yüksek enerjili, stabil olmayan, kimyasal reaktivitesi daha yüksek oksijen formlarıdır. Bu durum; protein, lipid, DNA ve nükleotid koenzimler gibi birçok biyolojik materyale zarar vermelerine neden olmaktadır⁵.

Organizmalar serbest radikallerin etkilerini azaltmak ve oluşturdukları hasarları ortadan kaldırmak için kompleks antioksidan sistemler geliştirmişlerdir. Tiyoller; hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik bir role sahip sülfhidril (-SH) grubunu içeren merkaptanlar olarak bilinen organik bileşiklerin bir sınıfıdır⁶. Organizmada oluşan reaktif oksijen türleri gibi oksidatif ürünler fazla elektronlarını tiyol içeren bileşiklere aktararak indirgenirken tiyol grupları okside olur. Tiyol gruplarının okside olması disülfid bağlarının oluşmasına neden olur. Ancak reversibl bir reaksiyondur ve oluşan disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir. Böylece dinamik tiyol-disülfid homeostazı sağlanmış olur. Dinamik tiyol-disülfid homeostazı antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi ve hücrel sinyal iletiminde kritik rol oynamaktadır⁷.

Oksidatif stresin PH'nda patofizyolojik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Biz çalışmamızda, dinamik tiyol-disülfid homeostazisinin PH patofizyolojisinde, bir oksidatif stres belirteci olarak oynacağı rolü ve hastalığın özellikleri ile ilişkisini belirlemekte kullanılıp kullanılmayacağını araştırmayı hedefledik.

Materyal ve Metot

Hasta Seçimi

Çalışmaya Nöroloji Polikliniğinde takipli 36 PH ve yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 22 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere, toplam 58 katılımcı alındı. Çalışmanın etik kurul onayı (26.02.2018; No: 71522473/050.01.04/61) ve katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı. Hastaların tanıları nörolog tarafından, United Kingdom Brain Bank kriterlerine uygun olarak konuldu. Çalışmaya, oksidatif stres ile ilişkilendirilebilecek PH dışında başka hastalığı olanlar dahil edilmedi. Kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, kronik karaciğer ve akciğer hastalığı, enflamatuvar eklem hastalığı, malignite, immün sistem yetersizliği olanlar, klinik hiper/hipo tiroidi, inatçı sistemik

hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, metabolik sendrom tanısı olan, son 1 yıl içerisinde serebrovasküler olay geçirmiş ve son 14 gün içinde geçirilmiş travma/enfeksiyon öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı.

Biyokimyasal Analizler

Çalışmada, serumlardaki Total Tiyol (TT) ($\mu\text{mol/L}$) ve Native Tiyol (NT) ($\mu\text{mol/L}$) ölçümleri yapılarak, tiyollerin bütüncül ölçümleri yapılmış ve yeni bir oksidatif belirteç olan tiyol/disülfid dengesi tespit edilmiştir. Hasta serumları biriktirme işlemi yapılırken, numuneler sarı kapaklı jelli (biyokimya) tüplerine alınıp soğuk zincire uyularak laboratuvara transfer edilmiş, 30 dakika bekletildikten sonra santrifüj işlemine tabi tutulmuştur (soğutmalı, 4000 rpm 10 dakika). Takiben, ayrılan serumlar -80°C'de kapaklı eppendorf (isolab centrifuge tubes 2,0 mL, flat cap - without skirt) tüplerde saklanmıştır. Çalışma gününde; Rel Assay Diagnostics marka kitler, tam otomatik (Beckman Coulter, AU 680, serial number: 2016024580, Mishima K. K, Made in Japan) otoanalizörde kullanılmıştır.

Yeni Yöntemin Özellikleri

Analitik Kurtarma

Yeni yöntemin kurtarma yüzdesi, plazma numunelerine 200 μM oksidize glutasyon eklenmesiyle belirlenmiştir. Ortalama kurtarma yüzdesi %98–100'dür.

Doğrusallık

Native tiyol ölçümünün doğrusallığı, Ellman'ın ayıraç tahliliyle aynıydı. Glutasyon çözeltilisinin seri seyreltileri üretildi. Native tiyol ölçümü için üst doğrusallık sınırı 4000 μM 'dir. Total tiyol ölçümünün doğrusallığı da NaBH₄ ve formaldehit konsantrasyonlarının miktarlarına bağlıdır. Oksidize glutasyon çözeltilisinin seri seyreltileri de üretilmiştir. Disülfür ölçümü için üst doğrusallık sınırı 2000 μM 'dir. Plazma numunelerinin seyreltilmesi yeni tahlili etkilememiştir.

Alt Tespit Sınırı

Tahlilin tespit sınırı, sıfır kalibratörünün 10 kez değerlendirilmesiyle belirlenmiştir. Sıfır kalibratörünün ortalama değeri +3 standart sapma (SS) olarak tanımlanan tespit sınırı 2,8 μM 'dir.

Analitik Hassasiyet

Kalibrasyon çizgisinin eğimi açısından, analitik hassasiyet $7,9 \times 10^{-4}$ Absorbans/Miktar, $[A \times (\mu\text{M}) - 1]$ olarak bulunmuştur.

Etkileşim

Hemoglobin, EDTA, sitrat ve oksalatın geliştirilen tahlille etkileşime girmediği, fakat bilirubinin tahlille olumsuz etkileşime girdiği görülmüştür. Lipemik ve üremik plazma numuneleri de tahlille etkileşime girmemiştir.

Kesinlik

Katsayı varyasyonu yüzdesi (%CV) yüksek seviyeler için: 4 ($\bar{X}=29,12$ ve $\sigma X=1,2$), orta seviyeler için: 5 ($\bar{X}=16,03$ ve $\sigma X=0,79$) ve düşük seviyeler için: 13'tür ($\bar{X}=7,15$ ve $\sigma X=0,98$).

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası

karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, Fisher-Freeman-Halton Testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma; yaşları 46 ile 85 arasında değişmekte olan, 21'i (%36,2) kadın ve 37'si (%63,8) erkek olmak üzere toplam 58 olgu üzerinde yapılmıştır. Yaş ortalaması $68\pm 9,09$ yıldır. Olgular "Hasta" (n=36) ve "Kontrol" (n=22) olmak üzere iki grup altında incelenmiştir. Demografik özellikleri Tablo 1'de verilmektedir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, hipertansiyon görülme oranları, vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamaları, sigara ve alkol/madde kullanım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

İdiopatik Parkinson hastalarının hastalık başlangıç yaşları 42 ile 79 arasında değişmekte olup, ortalaması

Tablo 1. Grupların demografik özellikler açısından değerlendirilmesi

	Hasta	Kontrol	p
Yaş _{Ort±SS}	68,80±9,67	66,68±8,11	0,393 ¹
VKİ _{Ort±SS}	26,45±3,40	26,80±3,79	0,721 ¹
Cinsiyet _{n (%)}			
Kadın	12 (%33,3)	9 (%40,9)	0,763 ²
Erkek	24 (%66,7)	13 (%59,1)	
Hipertansiyon _{n (%)}	18 (%50)	14 (%63,6)	0,459 ²
Sigara Kullanımı _{n (%)}			
Hiç içmemiş	14 (%38,9)	9 (%40,9)	0,692 ³
İçmiş bırakmış	15 (%41,7)	7 (%31,8)	
Aktif içici	7 (%19,4)	6 (%27,3)	
Alkol/Madde Kullanımı _{n (%)}			
Kullanmıyor	34 (%94,4)	21 (%95,5)	1,000 ⁴
Daha önce kullanıp bırakmış	1 (%2,8)	1 (%4,5)	
Kullanıcı	1 (%2,8)	0 (%0)	

¹Student t test.

²continuity (Yates) düzeltmesi.

³ki-kare test.

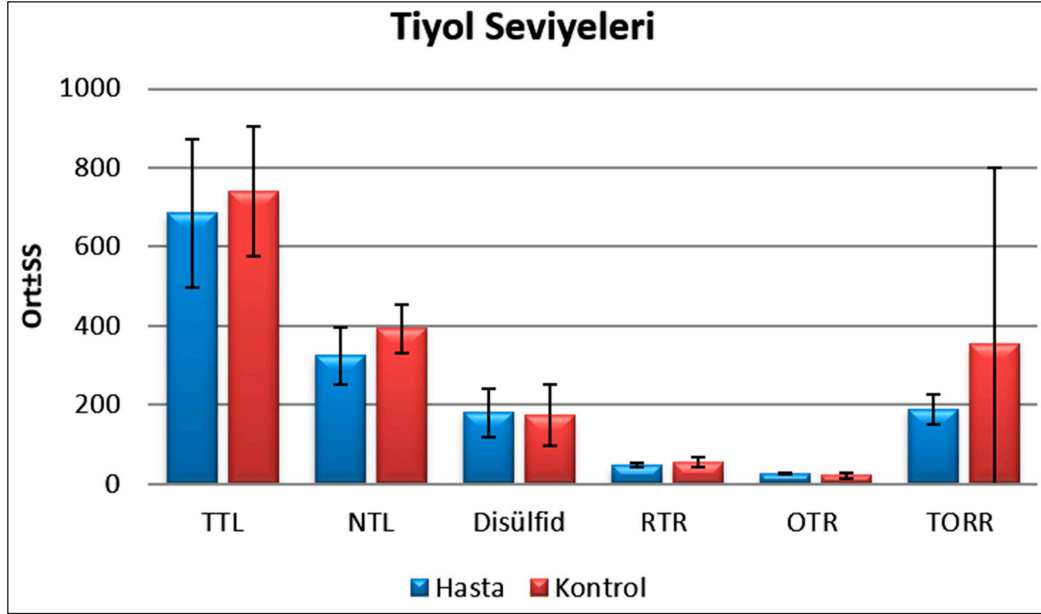
⁴Fisher-Freeman-Halton testi.

VKİ, vücut kitle indeksi; Ort±SS, ortalama±standart sapma.

Tablo 2. İdiopatik Parkinson hastalarına ilişkin genel bilgiler

	Başlangıç yaşı	Hastalık süresi (yıl)	UPDRS	H-Y evre	MMT
Minimum	42	1	12	1	11
Maksimum	79	20	106	5	30
Ort	63,25	5,56	47,56	2,72	24,42
SS	10,64	5,27	19,54	1,20	4,42
Medyan	63,5	3,5	50	3	25,5

UPDRS, unified Parkinson's disease rating scale; H-Y evre, Hoehn-Yahr evre; MMT, mini mental test; Ort, ortalama; SS, standart sapma.



Şekil 1. Gruplara göre tiyol seviyeleri (TTL, total tiyol düzeyi; NTL, native tiyol düzeyi; RTR, reduced tiyol oranı; OTR, oksidize tiyol oranı; TORR, tiyol oksidasyon redüksiyon oranı; Ort±SS, ortalama±standart sapma).

63,25±10,64, medyan yaş 63,5'tir. Hastalık süreleri 1 ile 20 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 5,56±5,27 yıl, medyan süre 3,5 yıldır. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) skorları 12 ile 106 arasında değişmekte olup, ortalaması 47,56±19,54, medyanı 50'dir. Hoehn-Yahr (H-Y) evresi 1 ile 5 arasında değişmekte olup, ortalaması 2,72±1,20, medyanı 3'tür. Mini mental test (MMT) puanı 11 ile 30 arasında değişmekte olup ortalaması 24,42±4,42, medyanı 25,5'tir (Tablo 2).

Parkinson hastaları arasında; Native Tiyol (NT) düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0,000; p<0,05). Hasta ve kontrol grubu arasında Total tiyol (TT), Disülfid, Reduced tiyol oranı (RTR), Oksidize tiyol oranı (OTR) ve Tiyol oksidasyon redüksiyon oranı

(TORR) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Şekil 1).

PH'larının tiyol düzeyleri ile arasındaki ilişki Tablo 3'te gösterilmektedir. TT düzeyi ile hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05). TT düzeyi ile; UPDRS skoru arasında ters yönlü, %35,9 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı (p=0,031; p<0,05); H-Y evresi arasında ters yönlü, %32,9 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı (p=0,045; p<0,05); MMT puanı arasında pozitif yönlü, %34,3 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı (p=0,008; p<0,05) bir ilişki bulunmaktadır (Şekil 2). NT düzeyi ile hastalık başlangıç yaşı ve H-Y evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05). NT düzeyi ile hastalık süresi arasında ters

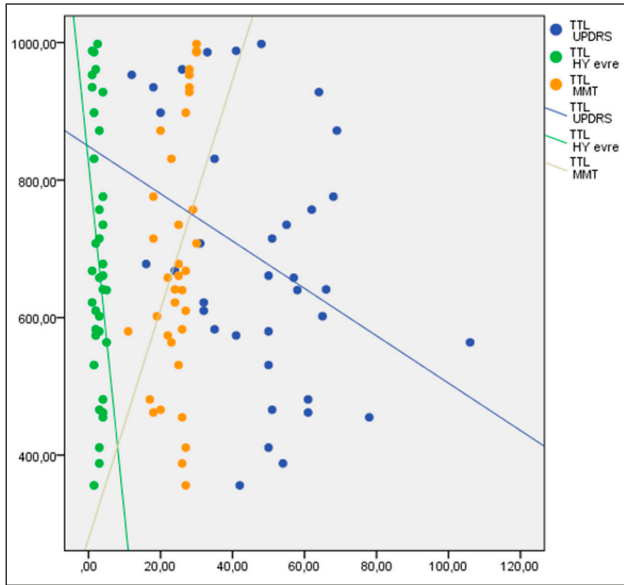
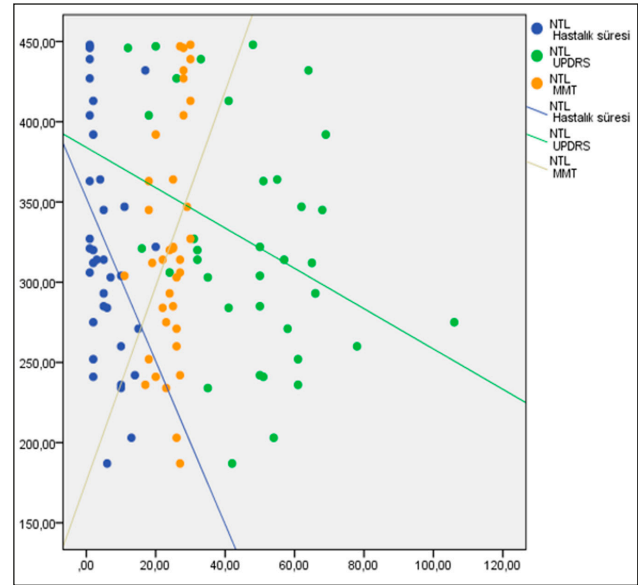
Tablo 3. İdiopatik Parkinson hastalarına ilişkin özellikler ile tiyol seviyeleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi

		TTL ¹	NTL ¹	Disülfid ¹	RTR ²	OTR ²	TORR ²
Hastalık başlangıç yaşı	r	-0,313	-0,276	-0,311	0,140	-0,140	0,140
	p	0,063	0,103	0,065	0,415	0,415	0,415
Hastalık süresi (yıl)	r	-0,312	-0,367	-0,254	0,258	-0,258	0,258
	p	0,064	0,028*	0,135	0,129	0,129	0,129
UPDRS	r	-0,359	-0,336	-0,345	0,162	-0,162	0,162
	p	0,031*	0,045*	0,040*	0,346	0,346	0,346
H-Y evre	r	-0,329	-0,288	-0,327	0,129	-0,129	0,129
	p	0,045*	0,089	0,046*	0,452	0,452	0,452
MMT	r	0,343	0,405	0,228	-0,162	0,162	-0,162
	p	0,008*	0,002*	0,085	0,223	0,223	0,223

¹Pearson Korelasyon Analizi.²Spearman's rho korelasyon analizi.

* p<0,05.

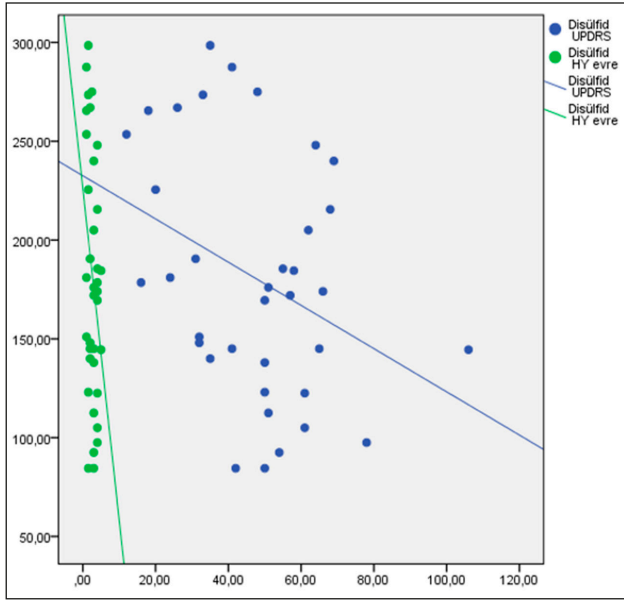
TTL, total tiyol düzeyi; NTL, native tiyol düzeyi; RTR, reduced tiyol oranı; OTR, oksidize tiyol oranı; TORR, tiyol oksidasyon redüksiyon oranı; UPDRS, unified Parkinson's disease rating scale; H-Y evre, Hoehn-Yahr evre; MMT, mini mental test.

**Şekil 2.** TT düzeyi ile UPDRS skoru, H-Y evresi ve MMT puanı arasındaki korelasyon grafiği (TTL, total tiyol düzeyi; UPDRS, unified Parkinson's disease rating scale; H-Y evre, Hoehn-Yahr evre; MMT, mini mental test).**Şekil 3.** NT düzeyi ile hastalık süresi, UPDRS skoru ve MMT puanı arasındaki korelasyon grafiği (NTL, native tiyol düzeyi; UPDRS, unified Parkinson's disease rating scale; MMT, mini mental test).

yönlü, %36,7 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,028$; $p<0,05$); UPDRS skoru arasında ters yönlü, %33,6 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,045$; $p<0,05$); MMT puanı arasında pozitif yönlü, %40,5 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,002$; $p<0,05$) bir ilişki bulunmaktadır (Şekil 3). Disülfid düzeyi ile hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve MMT puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Disülfid

düzeyle UPDRS skoru arasında ters yönlü, %34,5 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,040$; $p<0,05$); H-Y evresi arasında ters yönlü, %32,7 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,046$; $p<0,05$) bir ilişki bulunmaktadır (Şekil 4).

RTR, OTR ve TORR ile hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın süresi, UPDRS skoru, H-Y evresi ve MMT puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).



Şekil 4. Disülfid düzeyi ile UPDRS skoru ve H-Y evresi arasındaki korelasyon grafiği (UPDRS, unified Parkinson's disease rating scale; H-Y evre, Hoehn-Yahr evre).

Tartışma

Dejeneratif hastalıkların oluşumunda rol oynayan önemli mekanizmalar arasında; oksidatif stres büyük yer almaktadır. Nöronlarda meydana gelen oksidatif stres sonucunda nörodejeneratif hastalıklar oluştuğuna inanılmaktadır. Eğer serbest radikaller nötralize edilmezlerse, oksidatif stres ve son olarak da hücre ölümüne (apoptozis) sebep olabilir. PH'nda substantia nigra (SN) nöron kaybına neden olan faktörler arasında serbest radikal aktivitesi sonucu lipid peroksidasyonunun uyarılması ve antioksidan enzimlerin eksikliği ileri sürülmüştür. PH'nda nörodejenerasyon oluşumu ve ilerlemesi sırasında; hücre yapısındaki (mitokondriler, endoplazmik retikulum ve çekirdek membranı) serbest radikallerin aracılık ettiği oksidatif stres önemli rol oynamaktadır⁸.

Tiyol grubu içeren bileşikler indirgeyici özellikleri ile oksidatif strese karşı savunmada önemli görevi olan organik maddelerdir. Plazmada bulunan başlıca tiyoller albümin tiyoller, protein tiyoller ve sistein, sisteinilglisin, glutatyon, homosistein ve γ -glutamil sisteinin yer aldığı düşük molekül ağırlıklı tiyollerdir^{9,10}. Tiyollerin azalması; yetersiz alım nedeni ile olabildiği gibi, ki bu; PH'da gastrointestinal problemlerinin sık yaşanması ile kısmen açıklanabilir; disülfidlere oksitlenme ve fenomelanin, nöromelanin gibi maddelerin sentezinde

kullanılması ile olabilir^{9,11,12}. Ancak SN'da tiyol seviyesinin düşük olması nedeni ile genel olarak tiyol seviyesindeki düşüklük bu mekanizma ile açıklanamaz¹³. PH'nın patolojisinde yer alan SN'daki nöromelanin sentezi için tiyoller gereklidir. Oksidatif metabolitler olan dopamin katabolitleri (kinon, yarı kinon vb.) ve demir, bakır, çinko, manganez gibi çeşitli metallerin ortamdan uzaklaştırılması gerekir. Nöromelaninin azalması ile hem serbest demir hem de dopamin metabolitlerinin oksidatif hasara karşı savunmasız hale gelir ve bu durum; PH için provokatif bir faktör olup, apoptozisi artırıyor olabilir^{11,14,15}.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda tiyol-disülfid homeostazının bozulmasının kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, kalp damar hastalıkları, kanser, kronik enflamatuvar eklem hastalıkları ve çeşitli nörodejeneratif hastalıklara neden olduğu bildirilmiştir. Dinamik tiyol-disülfid homeostazının ölçülmesi ile pek çok biyokimyasal süreçle ilgili bilgi elde edilebilir⁹. Bizim çalışmamızda plazma tiyol düzeyleri (NT (-SH), TT (-SS+-SH) ve Disulphide (S-S)) doğrudan kolay, hızlı ve tekrarlanabilir yeni bir yöntemle¹¹ tam olarak ölçülmüştür. Çalışmamızda; NT düzeyi, hasta grubunda kontrollere göre istatistiki olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Ayrıca TT ve NT düzeylerinde UPDRS'e göre, NT düzeyinde ayrıca H-Y evresine göre de; hastalık şiddeti arttıkça düşüş saptanmıştır. Disülfid seviyelerinde UPDRS ve H-Y evresi ile ters ilişki bulunması düşündürücüdür, oysa hasta grubunda disülfid seviyeleri kontrole göre daha yüksektir. Tiyol-disülfid homeostazisinin oksidatif süreç lehine bozulduğunu düşündüren bu bulgular ile PH patofizyolojisinde ve ilerleyişinde bu mekanizmanın önemi vurgulanabilir.

Bizim çalışmamıza benzer şekilde, Vural ve ark.¹³ tarafından PH'ları ile yapılan bir çalışmada; TT ve NT düzeyleri; hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur, disülfid seviyeleri ise hastalarda yüksek olmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı çıkmamıştır. Aynı zamanda NT düzeyi; H-Y evresi arttıkça düşmüştür. Bu çalışmada levodopanin prooksidan bir ajan olduğu ve kronik dönem etkilerinden sonuçların etkilenebileceği vurgulanmıştır. Ancak dopaminerjik nöronlar üzerine levodopanin (-) etkisi tam kanıtlanmış değildir^{16,17}. Kırbas ve ark.¹⁸ tarafından levodopa etkisini ortadan kaldırmak için evre 1 native hastalar ile yapılan bir çalışmada; total oksidan status (TOS)'un arttığı ve total antioksidan status (TAS)'un azaldığı saptanmıştır. Bu çalışmada da total değer çalışıldığı için tiyol dışı tüm moleküller

kapsama içine girmiştir. Bizim kullandığımız yöntem daha hassas ve özgündür.

Bu çalışma; hasta sayısının azlığı ve tek merkezli olması yanında levodopa tedavisinin ayrıntılı ele alınmamış olması ve de başka oksidatif belirteçler ile karşılaştırılmalı çalışılmamış olması kısıtlayıcılıklarıdır. Ancak çalışmamız; tiyol-disülfid homeostazisinin PH'nın hem patogenezi belirlemede hem de progresyonunu takip etmekte iyi bir belirteç olacağı yönünde umut vadedmektedir. Bu yeni yöntemle tiyol-disülfid homeostazisinin; PH patogeneziindeki yerini gösteren çok az sayıda çalışma olduğundan, çalışmamızın literatüre ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Dawson TM, Dawson VL. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science* 2003;302:819–22.
2. Litvan I, Chesselet MF, Gasser T, Di Monte DA, Parker D Jr, Hagg T, et al. The etiopathogenesis of Parkinson disease and suggestions for future research. Part II *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66:329–36.
3. Rubino FA. Gait disorders: Recognition of classic types. In: Adler CH, Ahlskog JE, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders: Diagnosis and Treatment Guidelines for the Practicing Physician*. Totowa: Humana Press; 2000:411–25.
4. Parkinson, J. An essay on the shaking palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14(2):223–36.
5. Diplock, A. Healthy lifestyles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients. ILSI Europe Concise Monograph Series, 1998:59.
6. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr* 2000;72:653–69.
7. Gumusyayla S, Vural G, Bektas H, Deniz O, Neselioglu S, Erel O. A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol-disulphide homeostasis. *Acta Neuropsychiatr* 2016;28(6):315–20.
8. Herdegen T. Neurobiologische Grundlagen der Funktion und degenerativen Störungen des Nervensystems. In: Herdegen T, et al. *Klinische Neurobiologie*. Spektrum Akademischer Verlag, Heilderberg, 1997:1–38.
9. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014;47(18):326–32.
10. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med* 2013;65:244–53.
11. Zecca L, Zucca FA, Wilms H, Sulzer D. Neuromelanin of the substantia nigra: a neuronal black hole with protective and toxic characteristics. *Trends Neurosci* 2003;26:578–80.
12. Durrieu G, Lau MEL, Rascol O, Senard JM, Rascol A, Montastruc JL. Parkinson's disease and weight loss: a study with anthropometric and nutritional assessment. *Clin. Auton. Res* 1992;2:153–57.
13. Vural G, Gumusyayla S, Bektas H, Deniz O, Alisik M, Erel O. Impairment of dynamic thiol-disulphide homeostasis in patients with idiopathic Parkinson's disease and its relationship with clinical stage of disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2017;153:50–55.
14. Fedorow H, Tribl F, Halliday G, Gerlach M, Riederer P, Double KL. Neuromelanin in human dopamine neurons: comparison with peripheral melanins and relevance to Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol* 2005;75:109–24.
15. Double KL, Ben-Shachar D, Youdim MBH, Zecca L, Riederer P, Gerlach M. Influence of neuromelanin on oxidative pathways within the human substantia nigra. *Neurotoxicol. Teratol* 2002;24:621–28.
16. Cotzias GC, Miller ST, Tang LC, Papavasiliou PS. Levodopa, fertility, and longevity. *Science* 1977;196:549–51.
17. Mena MA, Davila V, Sulzer D. Neurotrophic effects of L-dopa in postnatal midbrain dopamine/cortical astrocyte cocultures. *J. Neurochem* 1997;69:1398–1408.
18. Kırbas A, Kırbas S, Cure MC, Tufekci A. Paraoxonase and arylesterase activity and total oxidative/anti-oxidative status in patients with idiopathic Parkinson's disease. *J. Clin. Neurosci* 2014;21:451–55.



Comparison of Ferric Carboxymaltose and Oral Iron Treatments in Iron Deficiency Anemia

Demir Eksikliği Anemisinde Ferrik Karboksimaltoz ile Oral Demir Tedavisinin Karşılaştırılması

Muharrem Bayrak, Kenan Çadırcı

Department of Internal Medicine, Health Sciences University, Erzurum Regional Training and Research Hospital, Erzurum, Turkey

ABSTRACT

Aim: Iron deficiency anemia (IDA) is one of the most important health problems in both fertile women and children living in developing countries. This condition must be treated quickly and safely. The present study aimed to compare the efficacies of intravenous ferrous carboxymaltose treatment and oral iron treatment in reproductive-aged women with IDA.

Material and Method: This retrospective study included 202 reproductive-aged women who were diagnosed as IDA with a hemoglobin level of <11 g/dL. Patients were divided into two groups to be administered a single dose of 1000 mg intravenous ferric carboxymaltose (n=112) and 325 mg/day oral ferrous sulphate (n=90) for four weeks. All the anemia parameters of the patients were compared before and after treatment.

Results: There were significant increases in hemoglobin concentration, ferritin values, and transferrin saturation levels after treatment in both groups. However, the increases in these values were significantly higher in the group receiving ferric carboxymaltose ($p<0.001$). There was no significant difference in the side effects between the group receiving ferric carboxymaltose and the group receiving oral ferrous sulphate (6.7% vs. 8.9%, $p=0.554$).

Conclusion: Ferric carboxymaltose treatment could be used effectively and reliably in patients who could not tolerate oral iron treatment.

Key words: iron deficiency anemia; ferrous sulphate; ferric carboxymaltose; side effects; efficacy

ÖZET

Amaç: Demir eksikliği anemisi (DEA), hem doğurgan kadınlarda ve hem de gelişmekte olan ülkelerde yaşayan çocuklarda en önemli sağlık sorunlarından biridir. Bu durumun hızlı ve güvenli bir şekilde tedavi edilmesi önemlidir. Bu çalışma, demir eksikliği anemisi olan üreme çağındaki kadınlarda intravenöz ferrik karboksimaltoz tedavisi ve oral demir tedavisinin etkilerini karşılaştırmayı amaçlamıştır.

Materyal ve Metot: Bu retrospektif çalışmaya, DEA tanısı olan ve hemoglobin düzeyi <11 g/dL olan 202 reproduktif dönemde kadın hasta alındı. Hastalar, dört hafta boyunca tek bir doz 1000 mg intravenöz ferrik karboksimaltoz (n=112) ve 325 mg/gün oral demir sülfat (n=90) uygulanacak şekilde iki gruba ayrıldı. Hastaların tüm anemi parametreleri tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grupta tedaviden sonra hemoglobin konsantrasyonunda, ferritin değerlerinde ve transferrin doygunluk seviyelerinde önemli artışlar vardı. Bununla birlikte, bu değerlerdeki artışlar ferrik karboksimaltoz alan grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Ferrik karboksimaltoz alan grup ile oral demir sülfat alan grup arasında yan etkiler açısından anlamlı fark yoktu (%6,7'ye karşı %8,9, $p=0,554$).

Sonuç: Ferrik karboksimaltoz tedavisi, oral demir tedavisini tolere edemeyen hastalarda etkili ve güvenilir bir şekilde kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: demir eksikliği anemisi; ferröz sülfat; ferrik karboksimaltoz; yan etki; etkinlik

Introduction

Iron deficiency anemia (IDA) is a health problem encountered in preschool children, pregnant women, women of reproductive age, and nearly 25% of individuals of advanced age worldwide¹. IDA can be seen in some pathological conditions such as chronic diseases, bleeding, malnutrition, and chronic inflammation. It is associated with numerous symptoms like fatigue, low performance, and weakness². According to the World Health Organization, a hemoglobin level of 12 g/dL in non-pregnant women is defined as IDA³. Reduction in hemoglobin concentration by more than 2% is associated with morbidity and mortality ferrous sulphate⁴.

İletişim/Contact: Muharrem Bayrak, Health Sciences University, Erzurum Regional Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, 25240 Erzurum, Turkey • **Tel:** 0538 555 59 33 • **E-mail:** muhabayrak@hotmail.com • **Geliş/Received:** 14.11.2019 • **Kabul/Accepted:** 18.02.2020

ORCID: Muharrem Bayrak, 0000-0003-2760-4181 • Kenan Çadırcı, 0000-0002-2765-4288

Iron deficiency anemia should be treated regardless of whether it is symptomatic or not⁵. Today, oral or intravenous iron preparations are used for the treatment of IDA. The oral iron treatment has some disadvantages, such as gastrointestinal side effects, long-term treatment period, and high total cost. Gastrointestinal side effects have been reported to be encountered in 70% of IDA patients treated with oral iron preparations (especially ferrous sulphate)⁶. Although intravenous iron preparations have limited usage because of serious adverse events, they are increasingly being used in clinically necessary situations. Currently used intravenous iron preparations include iron dextran, ferric gluconate, and iron sucrose. Ferric carboxymaltose has been recently licensed by various drug licensing committees and is used in patients intolerant to oral iron treatment or in need of a rapid increase in hemoglobin concentration⁷. Although the effects of ferric carboxymaltose have been investigated in various patient groups, studies on its efficacy remain lacking. The present study aimed to compare the efficacies of intravenous ferric carboxymaltose and oral ferrous sulphate in reproductive-aged women diagnosed with IDA.

Materials and Methods

This was a retrospective registry study of 18–44-year old women diagnosed with IDA between January 1, 2015, and May 30, 2018. Women who had a hemoglobin concentration of <11 g/dL were included; however, those having any other systemic disease or other hematological pathologies and those being pregnant were excluded.

Patients were dichotomized according to the treatment they received: ferric carboxymaltose (Vifor Pharma Management Ltd. Glattbrugg, Switzerland) or oral ferrous sulphate. Patients in whom hemoglobin concentration was intended to be elevated rapidly received ferric carboxymaltose at a single dose of 1000 mg/day via intravenous infusion for 15 minutes. The remaining patients received ferrous sulphate at a dose of 325 mg once daily for four weeks. Either the patients in the intravenous ferric carboxymaltose group or the patients in the oral ferrous sulphate group had never received intravenous iron treatment before. All of the patients in the ferric carboxymaltose group had used oral iron preparations for at least one year and were developed gastrointestinal side effects such as nausea, vomiting, and diarrhea. In the ferrous sulphate group, eight patients had received oral iron therapy before.

None of the patients in both groups had a history of documented allergy.

Data of the patients on age, hemoglobin concentration, ferritin value, and transferrin saturation were recorded before the treatment. Hemoglobin concentration, ferritin value, and transferrin saturation were measured one month again after the treatment. Transferrin saturation (%) was calculated using the following formula: serum iron/total iron-binding capacity × 100. Post-treatment complications were questioned in detail and then recorded.

The study protocol was approved by the local Ethics Committee (No: 2018/16–151). The written general informed consent of the patients was obtained.

Statistical Analysis

Data were analyzed using the IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Continuous variables were expressed as the median, interquartile range (25th percentile [Q1]-75th percentile [Q3]), and categorical variables were expressed as frequency and percentage. The Shapiro Wilk test was used to determine the distribution normality of data. Comparison of categorical variables was performed using the Pearson chi-square test. In a comparison of continuous variables obtained before and after treatment, paired-samples t-test was used for normally distributed numerical variables, and the Wilcoxon signed-rank test was used for non-normally distributed numerical variables. The level of significance was predetermined to be $p < 0.05$.

Results

The present study included 202 patients, of whom 112 were in the intravenous ferric carboxymaltose group, and 90 were in the oral ferrous sulphate group. The median age of the patients was 29 years (24–37.5 years) in the intravenous ferric carboxymaltose group and 29.5 years (22–40 years) in the oral ferrous sulphate group. There was no significant difference between the treatment groups in terms of age ($p = 0.558$).

Regarding the distribution of pre-treatment and post-treatment median hemoglobin concentration, ferritin value, and transferrin saturation in the treatment groups, all parameters significantly elevated in both study groups after the treatment ($p < 0.001$ for both). Distribution of pretreatment and post-treatment biochemical parameters in the study groups are

Table 1. Distribution of pre-treatment and post-treatment biochemical parameters in the treatment groups

	Treatment groups							
	Oral ferrous sulphate				Intravenous ferric carboxymaltose			
	Pre-treatment Median (Q1-Q3)	Post-treatment Median (Q1-Q3)	Difference Median (Q1-Q3)	p*	Pre-treatment Median (Q1-Q3)	Post-treatment Median (Q1-Q3)	Difference Median (Q1-Q3)	p*
Hemoglobin	10.4 (10.2–10.7)	11.1 (10.7–11.4)	0.5 (0.4–0.9)	<0.001	9.8 (9.3–10.3)	11.5 (10.8–11.8)	1.5 (0.8–2.2)	<0.001
Ferritin	4.1 (2.7–5.8)	28 (21–33)	22.4 (16.3–28.5)	<0.001	5.3 (3.6–7)	82 (55.5–95.5)	77.0 (49.2–90.1)	<0.001
Transferrin saturation	8.1 (6.9–9.2)	20.7 (19.5–22.1)	12.7 (10.9–14.2)	<0.001	3.3 (2.3–4.15)	38.9 (35.05–42.6)	35.6 (32.4–39.6)	<0.001

Q1, 25th percentile; Q3, 75th percentile.

*Wilcoxon signed rank test.

presented in Table 1. Ferric carboxymaltose treatment was associated with a higher increase in hemoglobin concentration, ferritin value, and transferrin saturation as compared with oral ferrous sulphate treatment ($p < 0.001$ for each). The distribution of hemoglobin concentration in the treatment groups is demonstrated in Figure 1.

Side effect (mild urticaria) was seen in 6 (6.7%) of the patients receiving oral ferrous sulphate ($n=90$) and in 10 (8.9%) of the patients receiving intravenous ferric carboxymaltose treatment. There was no significant difference between the treatment groups in terms of the presence of side effects ($p=0.554$).

Discussion

Today, oral iron preparations are the first choice-of-treatment of IDA. However, gastrointestinal side effects, the need for long-term treatment as well as the requirement of long-term activity are the limitations of oral iron treatment. In the present study, we evaluated the efficacy and side effect profile of intravenous ferric carboxymaltose by comparing with oral ferrous sulphate in the reproductive-aged women with IDA, who were intolerant to oral iron treatment and in whom hemoglobin concentrations were needed to be elevated rapidly. This comparison revealed that the elevations in hemoglobin concentration, ferritin value, and transferrin saturation were significantly higher in the women receiving ferric carboxymaltose than in those receiving oral ferrous sulphate ($p < 0.001$).

A single administration of intravenous ferric carboxymaltose at high doses is one of its superiority to oral iron

treatment. Therefore, clinical studies have mostly focused on IDA during pregnancy. In the literature, studies conducted in pregnant women have presented evidence that ferric carboxymaltose is an effective option in pregnancy^{8–10}. The present study also demonstrated that ferric carboxymaltose treatment is associated with a higher increase in hemoglobin concentration, ferritin value, and transferrin saturation as compared with oral ferrous sulphate treatment. Similarly, a study of 264 geriatric patients revealed significant increases in hemoglobin concentration, ferritin value, and transferrin saturation after ferric carboxymaltose treatment¹¹. In addition, a meta-analysis of 10,605 patients reported that intravenous iron treatment increased hemoglobin level by 6.5 g/L and was associated with lower blood transfusion¹². Some studies conducted in Turkey also demonstrated favorable effects of intravenous iron preparations on clinical parameters^{13–14}. Evaluating the literature together with the results of the present study, intravenous iron treatment can be safely used in IDA patients.

Numerous gastrointestinal side effects have been reported with oral iron treatment as it is absorbed through the gastrointestinal system. A systematic review and meta-analysis study of 6,831 patients compared the efficacy of ferrous sulphate treatment with the efficacies of placebo and intravenous iron treatment and reported that oral iron treatment was associated with higher side effects than placebo and intravenous iron treatment⁶. In the present study, no significant difference was determined between the treatment groups in terms of mild allergic reactions. A meta-analysis reported that intravenous iron treatment

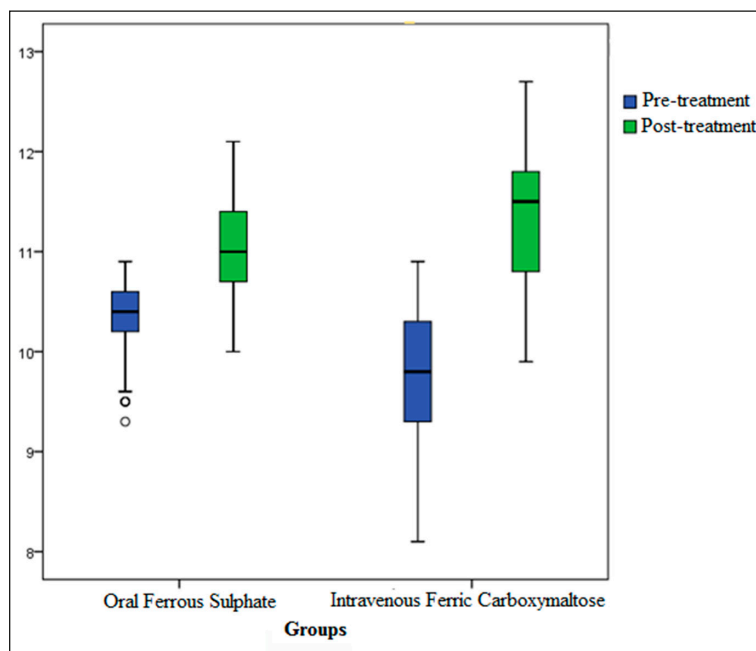


Figure 1. Distribution of hemoglobin concentration in the treatment groups.

was associated with lower transfusion and accordingly with lower transfusion-related side effects¹². Likewise, a study of 252 patients reported lower side effects with intravenous iron treatment as compared with oral iron treatment¹⁵. Although some studies have demonstrated hypophosphatemia with ferric carboxymaltose treatment, no case with permanent damage has been reported^{16,17}.

The present study has some limitations. In addition to its retrospective nature, the main limitation is not evaluating the gastrointestinal side effects of the patients. Another limitation is not investigating the symptoms such as palpitation, weakness, poor concentration, and psychosomatic alterations, which would have been affected after the treatment with oral or intravenous iron preparations.

The present study revealed that ferric carboxymaltose treatment could be effectively used in the patients who were intolerant to oral iron preparations and in whom hemoglobin concentration was intended to be elevated rapidly. We are in the opinion that a single dose of ferric carboxymaltose treatment provides patients with ease of use and reduces additional treatment costs as compared with other intravenous iron preparations. The results of the present study need to be evaluated in further studies with larger patient groups.

Conflict of Interest

The authors report no conflicts of interest and no grant support. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper. Also, no financial support was received.

References

1. Moore RA, Gaskell H, Rose P, Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC Blood Disord* 2011;11:4.
2. Rognoni C, Venturini S, Mereaglia M, Marmifero M, Tarricone R. Efficacy and safety of ferric carboxymaltose and other formulations in iron-deficient patients: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Drug Investig* 2016;36:177–94.
3. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva, Switzerland, 2011. <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf> [Accessed: 28/02/2019].
4. Shander A, Goodnough LT, Javidroozi M, Aurbach M, Carson J, Ershler WB, et al. Iron deficiency anemia-bridging the knowledge and practice gap. *Transfus Med Rev* 2014;28:156–66.
5. Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016:57–66.

6. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2015;10: e0117383.
7. Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency. *Drugs* 2015;75:101–127.
8. Christoph P, Schuller C, Studer H, Irion O, De Tejada BM, Surbek D. Intravenous iron treatment in pregnancy: comparison of high-dose ferric carboxymaltose vs. iron sucrose. *J Perinat Med* 2012;40(5):469–74.
9. Seid MH, Derman RJ, Baker JB, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(4):435. e1–7.
10. Barut A, Harma M. Intravenous iron treatment for iron deficiency anaemia in pregnancy. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2009;10:109–115.
11. Rohrig G, Steinmetz T, Stein J, Geisel T, Virgin G, Schaefer R, et al. Efficacy and tolerability of ferric carboxymaltose in geriatric patients with anemia. Data from three non-interventional studies. *MMW Fortschr Med* 2014 Jul 24;156 Suppl 2:48–53.
12. Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2013 Aug 15;347: f4822.
13. Gürbüz DÇ, Ulaş T, Paksoy F, Akgün ÖK, Tursun İ, Çakır A, et al. The effect of intravenous iron therapy on total antioxidant capacity in patients with iron deficiency anemia. *J Clin Exp Invest* 2011;2:287–91.
14. Altınbaş M, Imamoğlu I, Albayrak M, Ersoy U, Hacibekiroğlu I, Çolak D. Evaluation of intravenous iron therapy efficiency in patients with iron deficiency anemia *Ortadogu Medical Journal* 2015, 7(2):79–82.
15. Breyman C, Milman N, Mezzacasa A, Bernard R, Dudenhausen J. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med* 2017;45(4):443–453.
16. Smyth B, Ong S. Severe hypocalcaemia and hypophosphataemia following intravenous iron and denosumab: a novel drug interaction. *Intern Med J* 2016;46(3):360–3.
17. Blazevic A, Hunze J, Boots JM. Severe hypophosphataemia after intravenous iron administration. *Neth J Med* 2014;72(1):49–53.



Meme Kanseri Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of the Breast Cancer Cases

Tuba Devrim, Merva Aydemir Akkaya, Pınar Atasoy, Mahi Balcı, Canan Altunkaya, Mehmet Zengin

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

ABSTRACT

Aim: This study aimed to evaluate the clinicopathological parameters retrospectively and to investigate the molecular subtypes in women diagnosed with breast cancer.

Material and Method: In this study, 191 patients who were diagnosed as breast cancer between January 2007 and June 2019 were examined by scanning the archives of Kırıkkale University Medical Faculty Department of Medical Pathology.

Results: Among the types of histopathological tumors examined, according to the World Health Organization 2012 classification of breast tumors, the highest rate (89%) was found to be non-specific type (NST, ductal) breast cancer cases. The largest group (48.7%) in terms of tumor diameter was found to be 2–5 cm. Breast cancer grade 2 (55.5%) tumors evaluated using the modified Scarff-Bloom-Richardson system were the largest group in our study. As the age group increased, the tumor grade was increased significantly ($p < 0.001$). High levels of staining with hormone receptors (ER and PgR) were detected in the tumors. Lymph node invasion was detected in 61.2% of the patients. Patients with regional lymph node stage (pN) 0 constituted the largest group with 38.8%. In terms of molecular subtype, the luminal A (LA) type was the most common (48.2%). This was followed by luminal B (LB) (37.4%), HER2 overexpressed (HO) (10.8%), and triple-negative (TN) (4.6%). LB was found to be more advanced in terms of histological tumor grade than LA ($p < 0.001$). Tumor grade was higher in HO and TN than LA ($p < 0.005$). In terms of tumor diameter, HO was found to be higher than LA ($p < 0.05$). A higher age level was found in TN than HO ($p < 0.05$).

Conclusion: In breast cancer, which is a heterogeneous tumor, tumor grade is one of the most important prognostic factors. When our study data were evaluated together, it was concluded that the identification of breast cancer molecular subtypes would provide essential benefits for routine histopathological analysis.

Key words: breast cancer; estrogen receptor; progesterone receptor; HER2, molecular subtype

ÖZET

Amaç: Bu çalışma ile meme kanseri tanısı almış kadınlarda klinikopatolojik parametrelerin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve moleküler alt tiplerin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmamız kapsamında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivi taranarak Ocak 2007-Haziran 2019 tarihleri arasında meme kanseri tanısı verilmiş 191 hasta incelendi.

Bulgular: İncelenen histopatolojik tümör tipleri, meme tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü 2012 sınıflamasına göre, en yüksek oranda (%89) özel tip olmayan (NST, duktal) meme kanseri olgularına ait olduğu belirlendi. Tümör çapı bakımından en büyük grubu (%48,7) 2–5 cm arası olan olguların oluşturduğu anlaşıldı. Modifiye Scarff-Bloom-Richardson ile değerlendirilen meme kanseri derece 2 (%55,5) tümörler, çalışmamızdaki en büyük grubu oluşturdu. Yaş grubu arttıkça tümör derecesinin arttığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,001$) belirlendi. Tümörlerde, hormon reseptörleri (ER ve PgR) ile yüksek oranda boyanma saptandı. Hastaların %61,2'sinde lenf nodu invazyonu belirlendi. Bölgesel lenf nodu evresi (pN) 0 olan hastalar %38,8 ile en büyük grubu oluşturdu. Moleküler alt tip bakımından ise en çok (%48,2) luminal A (LA) tipi izlendi. Bunu luminal B (LB) (%37,4), HER2 overekspres (HO) (%10,8) ve triple negatif (TN) (%4,6) oranları takip etti. LB'nin, LA'ya göre histolojik tümör derecesi bakımından daha ileri olduğu ($p < 0,001$) anlaşıldı. Tümör derecesi HO ve TN'de LA'ya göre daha ileri ($p < 0,005$) düzeyde saptandı. Tümör çapı bakımından ise HO, LA'ya göre yüksek düzeyde tespit ($p < 0,05$) edildi. TN'de HO'ya göre daha büyük bir yaş düzeyi ($p < 0,05$) saptandı.

Sonuç: Heterojen bir tümör olan meme kanserinde, tümör derecesi en önemli prognostik faktörlerden biridir. Çalışma verilerimiz bir arada değerlendirildiğinde, meme kanseri moleküler alt tiplerinin belirlenmesinin rutin histopatolojik analiz için önemli yararlar sağlayacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: meme kanseri; östrojen reseptörü; progesteron reseptörü; HER2, moleküler alt tip

İletişim/Contact: Tuba Devrim, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, 71450 Kırıkkale, Türkiye • Tel: 0543 202 20 88 • E-mail: tubadevrim@gmail.com • Geliş/Received: 26.11.2019 • Kabul/Accepted: 20.02.2020

ORCID: Tuba Devrim, 0000-0002-5321-2002 • Merva Aydemir Akkaya, 0000-0002-2745-6177 • Pınar Atasoy, 0000-0002-5603-8265 • Mahi Balcı, 0000-0001-5836-2344 • Canan Altunkaya, 0000-0001-9074-6671 • Mehmet Zengin, 0000-0003-1937-2771

Giriş

Dünya çapında her yıl 450.000 ölüme neden olan ve görülme sıklığı her geçen yıl artan meme kanseri, kadınlarda kanserin sebebiyet verdiği ölümler arasında önde gelmektedir^{1,2}. Son 25 yılda, batılı ülkelerde meme kanseri insidansının yaklaşık %30 oranında arttığı bildirilmiştir³. Heterojen bir özellik sergileyen ve çeşitli histopatolojik tiplere sahip olan meme kanseri, değişken moleküler profillerde gen ifadeleri ortaya koymaktadır⁴. Günümüzde tümör boyutu, derecesi, histolojik alt tip, lenfovasküler ve aksiller lenf nodu invazyonu gibi parametreler meme kanseri prognozunu belirlemede en önemli faktörler olarak bilinmektedir. Bununla birlikte, tümör hücresindeki östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PgR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2'nin (HER-2) varlığı da bu listeye eklenmiştir⁵⁻⁷.

Meme tümörünün sahip olduğu heterojenite, uzun klinik sonuçlar ve histopatolojik bulgularla doğrulanmış ve sınıflandırmada temel oluşturmuştur. Meme kanserinde, histopatolojiye dayalı geleneksel sınıflandırmaya ilave olarak, hastalık mekanizmalarını klinik sonuçla koordine etme potansiyeline sahip farklı moleküler alt tiplerle de gruplandırılmıştır⁸.

Gen düzenleyici mekanizmaların meme kanseri alt tiplerinde klinik ile güçlü bir şekilde ilişki gösterdiği belirlenmiştir⁹. En yaygın kullanılan immünohistokimyasal markırlar olan ER, PR ve HER2 kullanılarak, invaziv meme karsinomu; luminal A (LA), luminal B (LB), HER2 overeksprese (HO) ve triple-negatif (TN) alt tiplerine ayrılır. Her ne kadar immünohistokimyasal temelli moleküler sınıflandırma çalışmaları, gen ekspresyon profiline benzer bulgular göstermiş olsa da; terminolojide ve alt tipler için kullanılan biyobelirteçlerdeki standardizasyon eksiklikleri nedeniyle hala kısıtlamalar bulunmaktadır¹⁰. Bu çalışma ile Anabilim Dalımızda meme kanseri tanısı almış olguların klinikopatolojik parametreleri bakımından retrospektif olarak değerlendirilmesi ve moleküler alt tiplerine göre gruplandırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışmamız kapsamında, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivi taranarak, Ocak 2007- Haziran 2019 tarihleri arasında meme kanseri tanısı verilmiş tüm hastalar incelenerek, tru-kat biyopsi, eksizyon ve mastektomi örnekleri çalışma kapsamına dâhil edildi. İnvaziv karsinomun; histolojik alt tipi, histolojik derecesi (modifiye

Scarff-Bloom-Richardson) ve lenfovasküler invazyon varlığını içeren histopatolojik özellikler kaydedildi. Tümörün histolojik derecesi, tubül formasyonu, mitoz sayısı ve nükleer pleomorfizmine göre ayrı ayrı değerlendirilerek, 1-3 olarak skorlandı. Toplam skor 3-5 ise grade 1, 6-7 ise grade 2, 8-9 puan ise grade 3 olarak değerlendirildi. Patoloji raporlarında, hormon reseptörleri (ER ve PR) ve HER2 durumu değerlendirilen olgular dört moleküler alt tipten biri olarak sınıflandırıldı. HER2 bakımından skor 3 düzeyinde olan olgular, HER2-pozitif olarak kabul edildi. Olgular *luminal A* (ER-pozitif ve/veya PR-pozitif, HER2-negatif), *luminal B* (ER-pozitif ve/veya PR-pozitif ve HER2-pozitif), *HER2 overeksprese* (ER negatif, PR negatif ve HER2 pozitif) ve *triple negatif* (ER, PR ve HER2 için negatif) olarak sınıflandırıldı¹¹. Çalışmanın gerçekleştirilmesi amacıyla, *Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu*'ndan 15.05.2019 tarih ve 19/09 sayılı toplantı ile 2019.05.20 numaralı izin alındı.

İstatistik analizler; *SPSS for Windows* programı kullanılarak Ki-kare, Kruskal-Wallis ve Mann Whitney U testleri ile gerçekleştirildi. Üç yaş (≤ 40 , 41-60 ve > 60) grubundaki meme kanseri hastalarının; moleküler alt tip ve klinikopatolojik özelliklere göre farklılıkları hesaplandı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Toplam 191 hastanın tanı sırasındaki ortalama yaşı 59,4 (24-91) olarak saptandı. Tümör tipi meme tümörleri Dünya Sağlık Örgütü 2012 sınıflamasına göre değerlendirildiğinde, hastalar arasında en çok (%89) özel tip olmayan (NST, duktal) meme kanseri olgusunun bulunduğu anlaşıldı. Tümör çapı bakımından en büyük grubu %48,7 ile 2-5 cm'lik çaptaki olgular oluşturmakta idi. Bunu sırası ile ≤ 2 cm (%30,9) ve > 5 cm (%20,3) olgular takip etti. Lenfovasküler invazyon olguların %36,8'sinde saptandı. Meme kanseri derece 2 (%55,5) tümörler, çalışmamızdaki en büyük grubu oluşturdu. Bunu derece 1 (%23,6) ve derece 3 (%20,9) tümörler takip etti. Yaş seviyesi ilerledikçe tümör derecesinin istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$) düzeyde arttığı saptandı. Histopatolojik özelliklerin yaş grubuna göre dağılımı Tablo 1'de verildi. Yaş grubu ile tümör tipi, tümör çapı ve lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p > 0,05$).

Tümörlerde boyanma oranı ER ile %80,9 ve PR ile %76,7 olarak saptandı. HER2 skor 3 olarak saptanan

78 hastanın 10'u (%5,2) 40 yaş ve altı, 30'u (%15,7) 41–60 yaşlarında ve 38'i (%19,9) ise 60 yaşından büyük olarak değerlendirildi. Hastalarda yaş gruplarına göre hormon reseptörlerinin dağılımı Tablo 2'de sunuldu.

Lenf nodu invazyonu hastaların %61,2'sinde mevcut idi. Yaş dağılımları incelendiğinde, 40 yaşından küçük 4 (%5) hastada, 41–60 yaş arası 21 (%26,3) hastada ve 60 yaşından büyük 24 (%30) hastada lenf nodu invazyonu tespit edildi. Bölgesel lenf nodu evresi (pN) 0 olan hastalar %38,8 ile en büyük grubu oluşturdu. Bunu pN 1, pN 2 ve pN 3 evreleri takip etti. Hastaların pN durumlarının yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 3'te verildi.

Tümör tipi ve hormon reseptörü dağılımları incelendiğinde, tümör olgularında ER (%65,4) ve PR (%62,3) pozitifliklerinin en fazla NST tipine ait meme kanserli olgularda mevcut olduğu gözlemlendi. Hastalarda tümör tiplerinin hormon reseptörlerine göre dağılımları Tablo 4'te verildi. HER2 skor 3 olan 72 (%37,7) olgu NST, 1'er (%0,5) olgu ise invaziv lobüler ve mikst (NST ve invaziv lobüler) tip meme kanserine dâhil idi.

Moleküler alt tip bakımından %48,2 ile en çok gözlenmiş olan LA tipi, en fazla >60 yaş grubunda yer alan 43 (%24,7) hastada belirlendi. Bunu sırasıyla; LB (%37,4), HO (%10,8) ve TN (%4,6) takip etti. Hastalarda tümör moleküler alt tiplerinin yaşa göre dağılımları Tablo 5'te verildi.

LB'nin, LA'ya göre histolojik tümör derecesi bakımından daha ileride olduğu izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0,001$) saptandı. Benzer şekilde lenfovasküler invazyon varlığı açısından da LB'de, LA'ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeye yakın bir fark ($p=0,081$) belirlendi.

Tümör derecesi; HO ve TN'de, LA'ya göre daha ileri olup, istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0,005$) saptandı. Tümör boyutu bakımından da HO, LA'ya göre yüksek düzeyde tespit ($p<0,05$) edildi. TN'de HO'ya göre daha büyük bir yaş düzeyi ($p<0,05$) saptandı. LB ile TN arasında klinikopatolojik veriler bakımından istatistiksel fark saptanmamakla birlikte yaş düzeyi LB'de TN'ye göre daha ileri seviyede idi.

Tartışma

Meme kanserinin histopatolojik sınıflandırması, tümörlerin morfolojik çeşitliliğine dayanmakta olup, güncel olarak 20 ana tip bildirilmektedir¹². Viale¹³ bu

Tablo 1. İnvaziv meme kanseri vakalarının yaş grubuna göre histopatolojik özellikleri

	Yaş Grubu		
	≤40	41–60	>60
Histolojik alt tip (n=191)			
İnvaziv meme kanserine, NST	18 (%9,4)	67 (%35,1)	85 (%44,5)
İnvaziv lobüler kansinom	0 (%0)	2 (%1)	4 (%2,1)
Mikst kansinom ve diğer	2 (%1)	5 (%2,6)	8 (%4,2)
Tümör çapı (n=113)			
≤ 2 cm	1 (%0,1)	16 (%14,2)	18 (%15,9)
2 -5 cm	0 (%0)	21 (%18,6)	34 (%30,1)
> 5 cm	5 (%4,4)	7 (%6,2)	11 (%9,7)
LVI (n=106)			
var	2 (%1,9)	18 (%17)	19 (%17,9)
yok	3 (%2,8)	29 (%27,4)	35 (%33)
Tümör derecesi (n=191)			
1	5 (%2,6)	19 (%9,9)	21 (%11)
2	11 (%5,8)	38 (%19,9)	57 (%29,8)
3	4 (%2,1)	17 (%8,9)	19 (%9,9)

NST, özel olmayan tip (invaziv dukta kansinom); LVI, lenfovasküler invazyon.

Tablo 2. Hastalarda yaş gruplarına göre hormon reseptörlerinin dağılımı

	Yaş Grubu		
	≤40	41–60	>60
ER (n=173)			
pozitif	13 (%7,5)	51 (%29,5)	76 (%43,9)
negatif	4 (%2,3)	18 (%10,4)	11 (%6,3)
PgR (n=172)			
pozitif	13 (%7,6)	52 (%30,2)	67 (%38,9)
negatif	5 (%2,9)	18 (%10,4)	17 (%9,8)

Tablo 3. Mastektomi yapılan hastalarda yaş gruplarına göre pN dağılımı

	Yaş Grubu		
	≤40	41–60	>60
pN (n=80)			
0	0 (%0)	11 (%13,8)	20 (%25)
1	3 (%3,8)	12 (%15)	15 (%18,8)
2	0 (%0)	6 (%7,5)	7 (%8,7)
3	1 (%1,2)	3 (%3,8)	2 (%2,5)

Tablo 4. Hastalarda tümör histolojik alt tiplerinin hormon reseptörlerine göre dağılımı

	Tümör histolojik alt tipi		
	NST	İnvaziv lobüler	Mikst kansinom ve diğer
ER (n=173)			
pozitif	125 (%65,4)	5 (%2,6)	10 (%5,2)
negatif	30 (%15,7)	0 (%0)	3 (%1,5)
PgR (n=172)			
pozitif	119 (%62,3)	4 (%2,1)	9 (%4,7)
negatif	34 (%17,8)	2 (%1)	4 (%2)

NST, invaziv meme kanserine, özel olmayan tip (invaziv dukta kansinom).

Tablo 5. Hastalarda tümör moleküler alt tiplerinin yaşa göre dağılımı

	Yaş Grubu		
	≤40	41–60	>60
Moleküler alt tip (n=174)			
LA	6 (%3,4)	35 (%20,1)	43 (%24,7)
LB	9 (%5,2)	25 (%14,4)	31 (%17,8)
HO	1 (%0,6)	7 (%5)	9 (%5,2)
TN	2 (%1,1)	5 (%2,9)	1 (%0,6)

LA, luminal A; LB, luminal B; HO, HER2 overekspresye; TN, triple negatif.

sınıflandırmanın en büyük dezavantajının; tüm meme kanserlerinin %70 ila 80'inin, NST (invaziv duktal karsinom) veya invaziv lobüler karsinom sınıflarından birine dâhil edilmesi olduğunu bildirmişlerdir. Söz konusu araştırmacılar, aynı sınıf içinde, çok farklı biyolojik ve klinik profillerin bulunması sebebiyle, bu sınıflandırmanın meme kanserinin geniş heterojenitesini yeterince yansıtamayacağını ifade etmişlerdir¹³. Literatür¹³⁻¹⁵ ile uyumlu olarak çalışmamızda, meme kanseri tipi bakımından en fazla düzeyde (%89) NST olguları tespit edilmiş olup, bunu invaziv lobüler meme kanseri takip etmiştir.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, en çok gözlenen tümör çapı; 2-5 cm olan grup idi¹⁶. Bunu sırası ile ≤ 2 cm ve >5 cm'lik çapta olan tümör grupları takip etti. Tümör derecelendirmesi dikkate alındığında ise, Abubakar ve ark.¹⁴ ve Tekin ve Doğan¹⁵ ile uyumlu olarak derece 2 tümörler çalışmamızdaki en yaygın gözlenen grup olarak tespit edilirken, bunu derece 1 ve derece 3 tümörler takip etti. Tümör derecesi, yaş ilerledikçe istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0,001$) artış gösterdi. Literatürde sunulan yaş değerleri ile benzer olmak üzere çalışma gruplarımızdaki hastaların ortalama yaşı ise 59,4 olarak belirlendi¹⁷.

Tümör hücreindeki ER ve/veya PgR pozitifliği ile HER2 skor tespiti, tek başına veya kombinasyon halinde önemli bir prognostik faktör olarak bildirilmektedir¹⁶. Meme tümörlerinin hormon reseptörleri bakımından boyanması değerlendirildiğinde, bildirilen çalışmalarla uyumlu olarak^{11,15} çalışmamızda da hormon reseptörleri ile yüksek oranda (ER ile %80,9; PgR ile %76,7) boyanma saptanmıştır.

Son yıllarda, moleküler alt tiplendirmenin tedavinin yönlendirilmesindeki önemi giderek artmaktadır. Alternatif ve tanımlayıcı moleküler sınıflama sistemlerini geliştirme çabaları, geleneksel sınıflamanın yetersiz kaldığı durumlarda hasta takibi ve hastaya özgü tedavinin geliştirilmesine ve başarılı sonuçların elde edilmesine önemli bir katkı sunmaktadır^{18,19}. Metastatik olmayan meme kanseri olgularında sistemik tedavi alt tip tarafından belirlenmekte olup hormon reseptörü pozitif olan hastaların çoğu endokrin tedaviyi almaktadır. HER2-pozitif tümörlere sahip hastalar, HER2-hedefli antikor veya kemoterapi ile birlikte küçük molekülli inhibitör tedavisi almaktadır. TN tümörleri olan hastalara ise sadece kemoterapi verilmektedir²⁰. Son zamanlarda ise tümörün immün mikroçevresi ile ilgili gerçekleştirilen araştırmaların genişlemesinin, kanser tedavisinde immünoterapilerin

başarılı olması ve yaygınlaşmasına ve yeni immün bazlı prognostik biyobelirteçlerin geliştirilmesine olanak sağladığı bildirilmektedir²¹.

Meme kanseri hücreindeki reseptörlerin, varlığı veya yokluğunun, gen mutasyonlarına ve aşırı ekspresyon durumlarına bağlı olduğu ve bu bakımdan alt tiplerin de, gen ekspresyonunun değerlendirilmesiyle tespit edilebildiği bildirilmektedir. En sık görülen tipin ise meme kanseri hastalarının %50-72'sinde izlenen Luminal A olduğu belirlenmiştir¹⁶. Bizim çalışmamız da diğer çalışmalar ile uyumlu olarak LA tipi en fazla düzeyde gözlemlendi^{16,17,20,22-24}. Bunu sırasıyla LB, HO ve TN tümörler takip etti. Parise ve Caggiano²⁵; genç yaş, ileri evre ve derecenin, LB alt tipinde LA alt tipine göre daha ileri olduğunu bildirmişlerdir²⁵. Bu çalışmada da LB'nin, LA'ya göre tümör derecesi bakımından daha ileri olduğu izlenmiştir.

TN, hedefe yönelik tedavilerden faydalanamayan tek meme kanseri alt grubu olup; daha fazla metastaz potansiyeline ve daha kısa sağkalıma sahiptir^{22,26,27}. Ayrıca TN'nin meme kanserinde diğer alt tiplere göre daha fazla rekürrens yaptığı da bildirilmektedir²⁰. Bu çalışmada da tümör derecesi TN'de LA'ya göre daha ileri düzeyde saptandı. HO'ya göre ise TN'de daha büyük bir yaş düzeyi ($p=0,04$) belirlendi.

ER negatif ve HER2 pozitif tümörlerin daha agresif büyüme ile ilişkili olduğu ve sağkalım sonuçlarının da daha kötü olduğu bildirilmektedir^{22,28}. Bu çalışmada, HO'da LA'ya göre yüksek düzeyde tümör boyutu tespit ($p<0,05$) edildi. Ayrıca tümör derecesi bakımından da HO, LA'ya göre daha ileri düzeyde saptandı.

Sonuç olarak, heterojen bir tümör olan meme kanserinde tümör derecesi, en önemli prognostik faktörlerden biri olup, çalışmamızda moleküler alt tiplerden agresif davranışa sahip HO ve TN'de, LA'ya göre daha ileri bir histolojik tümör derecesi saptandı. Bulgularımız bir arada değerlendirildiğinde meme kanserinde dereceye ilave olarak moleküler alt tiplerin belirlenmesinin hasta izleminde önemli yararlar sağlayacağı kanısına varıldı.

Çıkar Çatışması Beyanı

Çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:359–86.
2. Network, CGA. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490:61–70.
3. Ma C, Nepal M, Kim JH, Fan P, Fei P. A new look at molecular biology of breast cancer. *Cancer Biol Ther* 2019;20(1):1–5.
4. Pérez-Rodríguez G. Prevalence of breast cancer sub-types by immunohistochemistry in patients in the Regional General Hospital 72, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir* 2015;83(3):193–8.
5. Cavalli LR, Cavalli IJ. Molecular classification and prognostic signatures of breast tumors. In: Urban C, Rietjens M, El-Tamer M, Sacchini V (eds) *Oncoplastic and reconstructive breast surgery*. Springer, Cham; 2019, pp.129–138.
6. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast* 2015;24(2):S26-S35.
7. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Modern Pathology* 2010;23:S60-S64.
8. Polyak K. Heterogeneity in breast cancer. *J Clin Invest* 2011;3;121(10):3786–3788.
9. Alcalá-Corona SA, Anda-Jáuregui G, Espinal-Enríquez J, Hernández-Lemus E. Network modularity in breast cancer molecular subtypes. *Front Physiol* 2017;8:915.
10. Tang P, Tse GM. Immunohistochemical surrogates for molecular classification of breast carcinoma: A 2015 update. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140(8):806–14.
11. Collins LC, Marotti JD, Gelber S, Cole K, Ruddy K, Kerekoglow S, et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(3):1061–6.
12. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. *WHO Classification of Tumours of the Breast*, 4th ed. Lyon, IARC Press; 2012, pp.143–7.
13. Viale G. The current state of breast cancer classification. *Annals of Oncology* 2012;23(10):x207-x210.
14. Abubakar M, Figueroa J, Ali HR, Blows F, Lissowska J, Caldas C, Easton DF, et al. Combined quantitative measures of ER, PR, HER2, and KI67 provide more prognostic information than categorical combinations in luminal breast cancer. *Modern Pathology* 2019; Apr 11.
15. Tekin L, Doğan E. Meme kanserlerinin alt tiplerine göre patolojik özelliklerinin değerlendirilmesi. *FÜ Sağ Bil Tıp Derg* 2018;32(3):129–132.
16. Kondov B, Milenković Z, Kondov G, Petrushevska G, Basheska N, Bogdanovska-Todorovska M, et al. Presentation of the molecular subtypes of breast cancer detected by immunohistochemistry in surgically treated patients. *Maced J Med Sci* 2018 6;6(6), 961–967.
17. Ünçel M, Aköz G, Yıldırım Z, Pişkin G, Değirmenci M, Solakoğlu et al. Meme kanserinin klinikopatolojik özelliklerinin moleküler alt tipe göre değerlendirilmesi. *Tepecik Eğitim Araştır Hast Derg* 2015;25(3):151–156.
18. Landry AP, Zador Z, Haq R, Cusimano MD. Reclassification of breast cancer: towards improved diagnosis and outcome. *PLoS One* 2019;22;14(5): e0217036.
19. Eliyatkin N, Yalçın E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Meme kanserinde moleküler sınıflama: gelenekselden yeni döneme yolculuk. *J Breast Health* 2015;11:59–66.
20. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment, A Review. *JAMA* 2019;321(3):288–300.
21. Giraldo NA, Peske JD, Sautès-Fridman C, Fridman WH. Integrating histopathology, immune biomarkers, and molecular subgroups in solid cancer: the next step in precision oncology. *Virchows Archiv* 2019;474(4):463–474.
22. Fallahpour S, Navaneelan T, De P, Borgo A. Breast cancer survival by molecular subtype: a population-based analysis of cancer registry data. *CMAJ Open* 2017;5(3): E734-E739.
23. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database. *Clin Breast Cancer* 2010;10(4):294–300.
24. Ihemelandu CU, Leffall LD Jr, Dewitty RL, Naab TJ, Mezgebe HM, Makambi KH, et al. Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: age-specific prevalence and survival. *J Surg Res* 2007;143(1):109–18.
25. Parise CA, Caggiano V. Differences in clinicopathologic characteristics and risk of mortality between the triple positive and ER+/PR+/HER2– breast cancer subtypes. *Cancer Causes Control* 2019, 30, 5, 417–424.
26. Prado-Vázquez G, Gámez-Pozo A, Trilla-Fuertes L, Arevalillo JM, Zapater-Moros A, Ferrer-Gómez M, et al. A novel approach to triple-negative breast cancer molecular classification reveals a luminal immune-positive subgroup with good prognoses. *Scientific Reports* 2019;9, 1538.
27. Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer: improving patient selection for treatment. *Cancer Discov* 2019;9(2):176–198.
28. Munoz DF, Plevritis SK. Estimating breast cancer survival by molecular subtype in the absence of screening and adjuvant treatment. *Med Decis Making* 2018;38(1):325-43S.



Benign Anorektal Hastalıklarda Beslenme ve Kabızlık Durumunun Değerlendirilmesi

Assessment of Nutritional and Constipation Status in Benign Anorectal Diseases

Aziz Arı¹, Cemile İdiz²

¹İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü; ²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Benign anorectal diseases are common diseases that affect the quality of life of patients. This study aimed to explore the relationship between benign anorectal diseases and nutritional status and constipation.

Material and Method: Sixteen patients with the benign anorectal disease (Group 1) and 16 healthy volunteers (Group 2) admitted to our outpatient clinic between June 2018 and December 2018 were included in the study, and a questionnaire evaluated nutritional and toilet habits.

Results: In the first group, the time spent in the toilet during defecation was 14.06 (\pm 11.07) minutes, whereas in the second group, it was 6.68 (\pm 4.39) minutes and the difference was statistically significant ($p=0.02$). Daily carbohydrate intake was 223.94 \pm 38.15 grams in the first group and 186.39 \pm 45.54 grams in the second group, and the difference was statistically significant ($p=0.02$).

Conclusion: Lifestyle change and educations could decrease the development of benign anorectal diseases and improve the quality of life of the patients.

Key words: anorectal; benign; nutrition; physical activity

ÖZET

Amaç: Benign anorektal hastalıklar sık görülen hastaların yaşam konforunu etkileyen hastalıklardır. Bu çalışmada benign anorektal hastalıkların beslenme ve kabızlık durumunu ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya Haziran 2018 ile Aralık 2018 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran benign anorektal hastalığı bulunan 16 hasta (Grup 1) ile sağlıklı 16 gönüllü (Grup 2) dâhil edilip bir anketle beslenme ve tuvalet alışkanlıklarını değerlendirilmiştir.

Bulgular: İlk grupta defekasyon sırasında tuvalette geçirilen süre 14,06 (\pm 11,07) dakika iken ikinci grupta 6,68 (\pm 4,39) dk olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,02$). Günlük karbonhidrat alımı ise ilk grupta 223,94 \pm 38,15 gram, ikinci grupta 186,39 \pm 45,54 gram olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,02$).

Sonuç: Yaşam tarzı değişikliği ve buna yönelik verilecek eğitimler benign anorektal hastalıkların gelişimini azaltıp hasta bireylerin yaşam kalitesini arttırabilir.

Anahtar kelimeler: anorektal; benign; beslenme; fiziksel aktivite

Giriş

Hemoroid, anal fissür ve anal fistül gibi benign anorektal hastalıkların etyolojisinde ve tedavisinde beslenme ve yaşam tarzının rolü olduğu düşünülmektedir. Katı dışkının anal mukozadan geçişi anal bölgeye hasar verip semptomatik hemoroide neden olabilmektedir; bu nedenle lif alımının artırılması önemlidir. Hemoroidal hastalıkların tedavisi ile ilgili klinik çalışmalarda da lif takviyesinin devam eden semptom ve kanama riskini yaklaşık %50 oranında azalttığı saptanmıştır. Yağ tüketiminin azaltılması, sıvı alımının artırılması, düzenli egzersiz yapılması, tuvaletten önce kitap vb. okunmaması, kabızlığa veya ishale neden olan ilaçlardan kaçınılması diğer yaşam tarzı önerilerindedir^{1,2}.

Hemoroid ve anal fissürün medikal veya cerrahi tedavi öncesinde ve sonrasında, anal fistülün ise cerrahi tedavi uygulanmasından sonra hem tedaviye yanıtın artırılmasında hem de rekürrensün önlenmesinde su tüketiminin artırılması, konstipasyonun engellenmesi, lifli gıdalarla beslenme, düzenli ve dengeli beslenme gibi beslenme önerileri ile fiziksel aktivitenin artırılması gibi yaşam tarzı değişikliklerinin faydalı olduğu bildirilmektedir³⁻⁵.

Bu çalışmada benign anorektal hastalıkların beslenme ve kabızlık durumunu ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

İletişim/Contact: Aziz Arı, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, İstanbul, Türkiye • **Tel:** 0505 780 27 15 • **E-mail:** azizahmetsurel@gmail.com • **Geliş/Received:** 08.12.2019 • **Kabul/Accepted:** 19.03.2020

ORCID: Aziz Arı, 0000-0002-7806-2354 • Cemile İdiz, 0000-0001-6635-5996

Materyal ve Metot

Çalışmaya Haziran 2018 ile Aralık 2018 tarihleri arasında genel cerrahi polikliniğimize başvuran benign anorektal hastalığı (hemoroidal hastalık, anal fissür ve anal fistül) bulunan 16 hasta (Grup 1) ile herhangi bir anorektal hastalığı olmayan 16 gönüllü (Grup 2) dahil edilip beslenme ve tuvalet alışkanlıkları değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı gönüllülerin demografik verilerin yanı sıra beden kitle indeksi (BKİ), sigara ve alkol alışkanlıkları, fiziksel aktiviteleri, kabızlık durumları ve beslenme alışkanlıkları yüz yüze soru cevap şeklinde kaydedilerek karşılaştırıldı.

Katılımcıların beslenme formlarının analizleri BeBis Tam 8 Versiyon sürümü programında yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen sonuçlar SPSS 21.0 (IBM, Armonk, NY, USA) %95 güven aralığında ve $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir. Gruplar arasında devamlı sayısal değişkenlerin analizi One-Way Anova testi ve Student t-testi ile, niteliksel olarak belirtilen verilerin değerlendirilmesi ise Person Chi-square testi ile yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmamıza katılan 16 hasta ve 16 sağlıklı kişinin yaş ortalamaları sırasıyla $43,68 \pm 12,58$ yıl ve $50,93 \pm 13,07$ yıl ve K/E oranları sırasıyla 4/12 ve 5/11. Çalışmamızdaki gruplar arasında yaş, cinsiyet, BKİ, Sigara ve fiziksel aktivite durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 1). İlk grupta bir hastada DM, iki hastada HT, bir hastada HL, bir hastada astım; ikinci grupta ise iki hastada hipertansiyon, iki hastada hiperlipidemi, bir hastada astım mevcuttu. Grup 1'de alkol tüketen bir kişi varken Grup 2'de iki kişi alkol tüketmekteydi. Gruplar arasında ek hastalık, alkol ve sigara alışkanlıkları açısından anlamlı bir fark yoktu.

Gruplar arasında defekasyon sıklığı, ev tuvaleti dışında defekasyon durumu, tuvalette kitap, dergi vb. okuma, defekasyon için herhangi bir ilaç veya destek kullanma durumu ve defekasyon sonrası dolgunluk açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. İlk grupta defekasyon sırasında tuvalette geçirilen süre $14,06 \pm 11,07$ dk iken 2. grupta $6,68 \pm 4,39$ dk olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,02$) (Tablo 2).

Beslenme alışkanlıklarından günlük ekmek tüketimi ilk grupta $228,12 \pm 65,47$ gram iken ikinci grupta $154,68 \pm 54,64$ gram olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Günlük karbonhidrat alımı ise ilk grupta $223,94 \pm 38,15$ gram, ikinci grupta $186,39 \pm 45,54$ gram olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,02$) (Tablo 3).

Tartışma

Hemoroidal hastalık, anal fissür, fistül ve perianal abse gibi benign anorektal hastalıklar toplumda sık görülmekte ve anal bölgede ağrı, kanama, kaşıntı, şişlik gibi birçok farklı şikâyetlere neden olabilmektedir. Tedavisi genellikle birinci basamakta yapılabilen bu hastalıklar çoğu zaman acil sağlık tehdidi oluşturmaya da hastaların yaşam konforunu önemli ölçüde etkileyebilmektedir⁶. Yaşam tarzı değişiklikleri, bazı farmakolojik ajanlar nadiren de cerrahi ile tedavileri mümkün olabilmektedir. En önemlisi bu hastalıkların gelişiminde önleyici etkenler üzerinde durmak gerekmektedir. Ancak öncelikle detaylı bir hikâye ve fizik muayene ile malignitenin dışlanmış olması gerekmektedir.

Bu hastalıkların patofizyolojileri kesin olarak aydınlatılmamış ve farklı teoriler ortaya atılmış olsa da kabızlığın önemli bir etken olduğu düşünülmektedir. Kabızlık dışkılama yaparken aşırı zorlanma, dışkılamamın başarısız olması, tam dışkılama yapamamış olma hissi, dijital manevraların kullanılması ve dışkının sert kıvamda olması gibi durumlardır. Kabızlığa yaklaşımda ilk olarak yeterli sıvı alımı, lif alımının artırılması ve düzenli egzersiz yapılması önerilmektedir⁷.

Diyete alınan lif miktarının artırılması, oral sıvı alımının artırılması, yağ tüketiminin azaltılması, düzenli egzersiz yapılması, anal hijyenin sağlanması, tuvalette uzun süre oturmaktan kaçınılması ve kabızlığa veya ishale neden olan etmenlerden uzak durulması gibi yaşam tarzı değişikliklerinin anorektal benign hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde önemli bir yerinin olduğu vurgulanmıştır¹.

Anal fissür gelişiminde sert dışkılamamın yarattığı travma etkisi en önemli neden olarak kabul edilmiştir⁸. Yine hemoroidal hastalıklarda kabızlığın ve uzun süreli tuvalette oturmanın hemoroidal yastıkçıkların destek dokularının bozulmasına ve sarkmasına neden oldukları düşünülmektedir. Bununla birlikte hemoroidal hastalık ve kabızlık arasında anlamlı bir ilişki olmadığı, ishalin hemoroidal hastalık gelişiminde bir risk faktörü olduğu gibi görüşler de öne sürülmektedir⁹.

Tablo 1. Demografik özellikler

		Grup 1 (n:16)	Grup 2 (n:16)	p
Cinsiyet	Kadın	4	5	1,00
	Erkek	12	11	
Yaş		43,68±12,58	50,93±13,07	0,18
BKİ		28,36±3,94	26,99±3,77	0,94
Sigara	Evet	4	5	1,00
	Hayır	12	11	
Günlük minimum 30 dakika düzenli egzersiz	Evet	4	4	1,00
	Hayır	12	12	

BKİ, beden kitle indeksi.

Tablo 2. Kabızlık durumu

		Grup 1 (n:16)	Grup 2 (n:16)	p
Defekasyon sıklığı	Her gün	11	14	0,39
	Haftada 2-6 arası	4	2	
	Haftada 1 veya daha az	1	0	
Her defekasyon sırasında tuvalette geçirilen süre (dk)		14,06±11,07	6,68±4,39	0,02
Ev tuvaleti dışında defekasyon durumu	Evet	7	10	0,47
	Hayır	9	6	
Tuvalette kitap, dergi vb, okuma	Evet	4	4	1,00
	Hayır	12	12	
Defekasyon için herhangi bir ilaç veya destek kullanma durumu	Var	1	1	1,00
	Yok	15	15	
Defekasyon sonrası dolgunluk	Var	7	6	1,00
	Yok	9	10	

Tablo 3. Beslenme alışkanlıkları

		Grup 1 (n:16)	Grup 2 (n:16)	p
Düzenli Kahvaltı	Evet	16	13	0,22
	Hayır	0	3	
Günlük Öğün Sayısı	2 veya daha az	9	5	0,28
	3 veya daha fazla	7	11	
Günlük Ekmek Tüketimi (g)		228,12±65,47	154,68±54,64	0,00
Ekmek Tercih	Beyaz	13	10	0,43
	Esmer	3	6	
Günlük hamur tüketimi (g)		31,19±30,18	29,25±34,28	0,83
Günlük sebze tüketimi (g)		113,56±61,29	152,33±71,53	0,08
Günlük meyve tüketimi (g)		96,18±52,38	114,23±77,40	0,59
Günlük Fastfood tüketimi (g)		19,78±10,63	16,65±16,24	0,50
Günlük enerji alımı (kkal)		1941,83±307,89	1793,56±562,00	0,37
Günlük karbonhidrat alımı (g)		223,94±38,15	186,39±45,54	0,02
Günlük protein alımı (g)		73,25±13,25	69,66±30,25	0,07
Günlük yağ alımı (g)		84,26±38,80	81,85±18,30	0,56
Günlük lif alımı (g)		15,81±5,06	18,6±6,43	0,14

Yapılan klinik çalışmalarda lif takviyesi ile hemoroidal hastalıkların devam eden semptom ve kanama risklerinin %50 oranında azaltılabildiği ancak prolapsus, ağrı ve kaşıntı semptomlarının iyileşmediği bildirilmiştir. Bu nedenle lif takviyesinin prolobe olmayan hemoroidlerde güvenli ve ucuz bir tedavi olduğu ancak iyileşme için altı haftalık bir süreye ihtiyaç olduğu bildirilmiştir^{8,10}. Yapılan başka bir çalışmada diyetle düşük miktarda lif alan ve su alımı az olan hastalarda internal hemoroidal hastalık gelişim riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir¹¹.

Bizim çalışmamızda da benign anorektal hastalığı olan hastaların herhangi bir hastalığı olmayan gönüllülere göre anlamlı olmasa da daha az düzenli günlük defekasyon yaptıkları, ayrıca anlamlı olarak defekasyon için daha uzun süre tuvalette kaldıkları gözlenmiştir. Bu da göstermektedir ki benign anorektal hastalığı olanlar daha zor defekasyon gerçekleştirmektedirler. Ayrıca hastaların kontrollere göre daha fazla ekmek ve buna bağlı daha fazla karbonhidrat tükettikleri belirlenmiştir. Hastaların anlamlı olmasa da daha fazla beyaz ekmek tercih ettiği ve beyaz ekmekteki lif oranı düşüklüğünün kabızlık ve zorlu defekasyona sebep olabileceği gözlemlenmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen hasta ve kontrol gönüllülerinin sayısının çalışmanın gücünü yansıtmaması ve gerçek manada istatistiksel anlamlılık oluşturabilmesi açısından az olması çalışmamızın kısıtlılığıdır. İlerleyen dönemde daha büyük hasta popülasyonu ile yapılacak çalışmalar ile istatistikî olarak daha sağlıklı veriler elde edilebilir.

Çalışmamızda benign anorektal hastalığı olan bireylerin anlamlı olarak daha fazla ekmek tükettikleri ve daha çok karbonhidrat aldıkları, ayrıca anlamlı düzeyinde olmasa da anorektal hastalığı olmayan bireylerden daha az posa ve daha çok yağ aldıkları; beden kitle indekslerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu konudaki farkındalığı arttırmak için

yaşam tarzına yönelik verilecek eğitimlerin benign anorektal hastalıkların gelişimini azaltabileceğini ve hasta olan bireylerin yaşam kalitesini arttırabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: From basic pathophysiology to clinical management, *World J Gastroenterol* 2012;18(17):2009–17.
2. Alonso-Coello P, Mills E, Heels-Ansdell D, López-Yarto M, Zhou Q, Johanson JF, et al. Fiber for the treatment of hemorrhoids complications: a systematic review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:181–8.
3. Sneider EB, Maykel JA. Diagnosis and management of symptomatic hemorrhoids. *The Surgical clinics of North America* 2010;90(1):17–32.
4. Johanson JF, Sonnenberg A. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation. An epidemiologic study. *Gastroenterology* 1990;98(2):380–6.
5. Nelson RL, Abcarian H, Davis FG, Persky V. Prevalence of benign anorectal disease in a randomly selected population. *Dis Colon Rectum* 1995;38(4):341–4.
6. Lohsiriwat V. Anorectal emergencies. *World J Gastroenterol* 2016;22(26):5867–78.
7. Sharma A, Rao S. Constipation: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. *Handb Exp Pharmacol* 2017;239:59–74.
8. Marsicovetere P. Examining, diagnosing, and treating benign anorectal conditions *JAAPA* 2018;31(3):32–7.
9. Johanson JF, Sonnenberg A. Constipation is not a risk factor for hemorrhoids: a case-control study of potential etiological agents. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1981–6.
10. Moesgaard F, Nielsen ML, Hansen JB, Knudsen JT. Highfiber diet reduces bleeding and pain in patients with hemorrhoids: a double-blind trial of Vi-Siblin. *Dis Colon Rectum* 1982;25:454–6.
11. Labidi A, Maamouri F, Letaief-Ksontini F, Maghrebi H, Serghini M, Boubaker J. Dietary habits associated with internal hemorrhoidal disease: a case-control study. *Tunis Med* 2019;97(4):572–8.



Foramen spinosum'un Morfometrik Olarak Değerlendirilmesi

Morphometric Evaluation of Foramen spinosum

Erengül Boduç¹, Lokman Öztürk²

¹Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Kars; ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to investigate the morphometric properties of Foramen spinosum (FS) according to the other studies in the literature by including various parameters such as measuring the number of bones, area, and circumference.

Material and Method: 98 cranium and 35 basis crani were used in the study. The normal basilaris regions of cranium and basis crani are photographed by placing a metric close to the FS. Parameters of the FS, such as length (SU), width (SG), area (SA), and circumference (SC) were measured photogrammetrically on the Image J software program.

Results: In the study, the difference between the right and left values of the SU, SG, SA, and SC measurements and the correlation were calculated. When the parameters of the right and left sides were evaluated statistically, no significant difference was observed ($p>0.05$). The weakest correlation is between the circumference measurement of the left side and the length of the right side. There is a strong correlation between the length of the left side and the width of the left side.

Conclusion: Measurement and morphological properties of the FS are essential in the diagnosis and treatment of diseases related to A. meningeae media, which is a crucial vessel passing through the FS. Also, these anatomical measurements can shed light on radiological studies and may even be supported by radiological studies.

Key words: Foramen spinosum; morphometry; image J

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Foramen spinosum'un (FS) morfometrik özelliklerinin, literatürdeki diğer çalışmalara göre, hem sayıca fazla kemikte, hem de alan ve çevre ölçümü gibi değişik parametrelere de yer verilerek araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmada 98 cranium, 35 basis crani kullanılmıştır. Cranium ve basis crani'lerin norma basilaris bölgeleri FS'ye yakın bir yere metrik konularak fotoğraflanmıştır. FS'nin uzunluk (SU), genişlik (SG), alan (SA) ve çevre (SC) gibi parametreleri fotogrametrik olarak image J yazılım programı üzerinde ölçülmüştür.

Bulgular: Çalışmada SU, SG, SA ve SC gibi ölçümlerinin istatistiksel olarak sağ ile sol değerleri arasındaki fark ve birbirleri arasındaki korelasyon durumu hesaplanmıştır. Sağ ve sol tarafın parametreleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). En zayıf korelasyon sol tarafın çevre ölçümü ile sağ tarafın uzunluğu arasındadır. Sol tarafın uzunluğu ile sol tarafın genişliği arasında ise güçlü bir korelasyon vardır.

Sonuç: FS'nin morfometrik özelliklerinin ölçülmesi ve literatüre kazandırılması, FS'nin içinden geçen ve önemli bir damar olan A. meningeae media ile ilgili hastalıkların teşhis ve tedavisinde büyük önem taşımaktadır. Bunun yanı sıra yapılan bu anatomik ölçümler, radyolojik çalışmalara da ışık tutabilir, hatta radyolojik çalışmalarla da desteklenebilir.

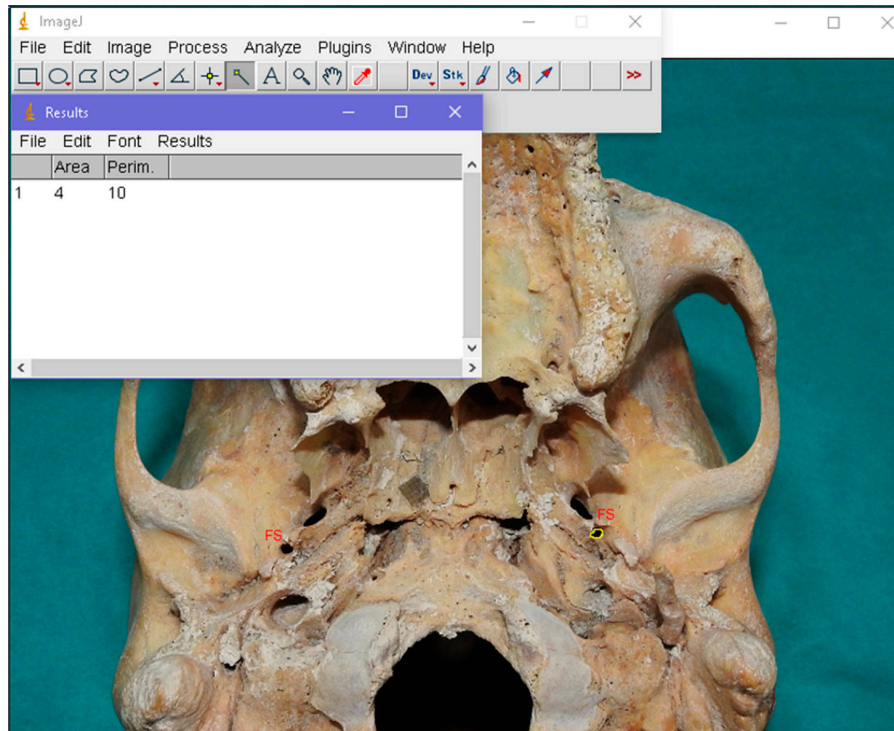
Anahtar kelimeler: Foramen spinosum, morfometri, image J

Giriş

Foramen spinosum (FS) sphenoid kemikte posteromedial olarak yerleşen bir deliktir. İçinden A. Maxillaris'in (MA) bir dalı olan A. meningeae media (MMA) ve N. mandibularis'in bir dalı olan N. meningeus geçmektedir. Spina sphenoidalis adında dikensi bir çıkıntı deliğin arkasında bulunduğu için bu deliğe 'spinosum' denilmiştir¹. FS hem fossa crani media hem de norma basilaris için rehber nokta olarak tanımlanabilen bir yapıdır². Özellikle orta kulak kemikçiklerinden Malleus'un temporal kemiğin teğmen tympani kısmında yaptığı çıkıntıyı içeren 'superior petrosal triangle' bölgesinin saptanmasında FS, adeta bir kılavuz nokta görevi görmektedir³. Bu yüzden deliğin olası varyasyonları, genişliği, uzunluğu ve simetri durumu oldukça önemlidir. Bunların yanı sıra çevresindeki anatomik yapılara olan mesafesi çeşitli cerrahi girişimler için gerek duyulan bir bilgi olabilir.

İletişim/Contact: Erengül Boduç, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Kars, Türkiye • **Tel:** 0530 784 95 86 • **E-mail:** erenboduc@gmail.com • **Geliş/Received:** 27.12.2019 • **Kabul/Accepted:** 20.02.2020

ORCID: Erengül Boduç, 0000-0001-8872-1993 • Lokman Öztürk, 0000-0003-0789-9584



Şekil 1. FS'nin (Foramen spinosum) Image J yazılım programındaki alan ve çevre hesaplanması.

Lang ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada FS'nin yeni doğandaki uzunluğu 2,25 mm iken, yetişkinde ise 2,56 mm'dir. Aynı çalışmada FS'nin genişliğinin yeni doğanda 1,05 mm iken yetişkinde 2 mm ye çıktığı gözlenmiştir⁴. FS'deki morfometrik değişimlerin yeni doğandan yetişkinlik dönemine kadar gözlenmesi aynı zamanda A. meningeal media'daki gelişim ile de ilişki kurulmasını sağlayabilir. Bu ise A. meningeal media ile ilgili hastalıkların ortaya çıkması, gelişmesi ve tedavisi gibi durumların aydınlatılmasında faydalı olabilir⁴⁻⁶.

Bu çalışmada FS'nin morfometrik özellikleri ve bilateral simetrisi ile asimetrisi gibi morfolojik özellikleri üzerinde durulmuştur. Fossa crani media ve fossa infratemporalise yapılacak girişimler için FS'nin uzunluğu, genişliği, çevresi, alanı ve simetrisi gibi özelliklerinin bilinmesi yapılması planlanan cerrahi prosedürleri kolaylaştırabilir. Bu anlamda çalışmanın literatüre kazandırılmasının hem teşhis hem de tedavide etkili bir veri olacağı hedeflenmektedir.

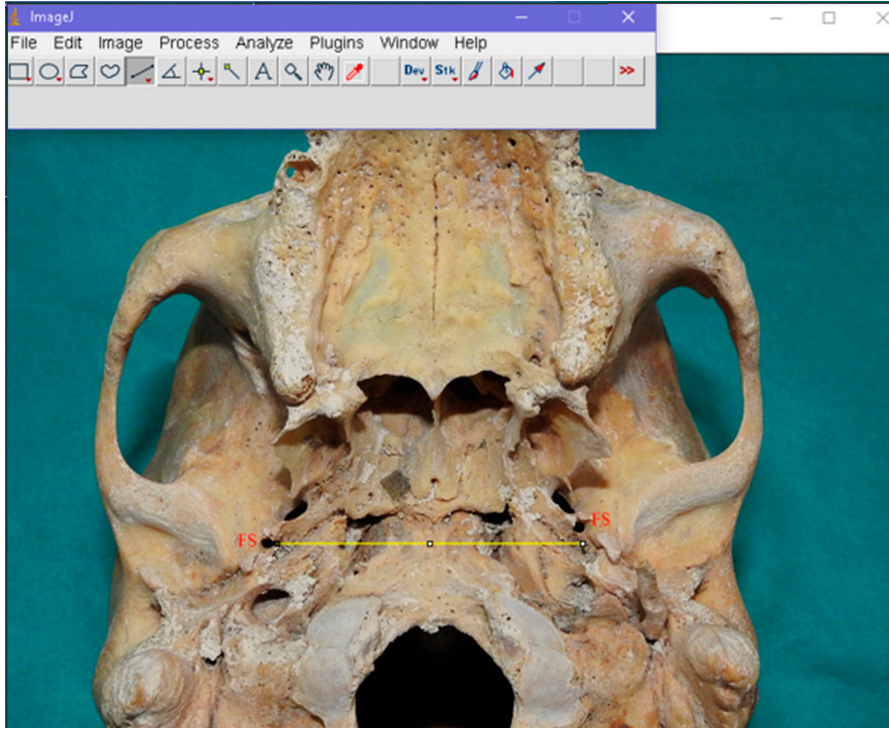
Materyal ve Metot

Çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'na ait 98 cranium ve 35 basis

cranium kullanılmıştır. Cranium norma basilaris bölgeleri Nikon coolpix P610 (60x wide optical zoom ED VR, 4,3–258 mm, f; 3,3–8,2) ile FS'ye yakın bir yere metrik konularak fotoğraflanmıştır. Elde edilen fotoğraflar Image J adlı yazılım programına yüklenerek her bir fotoğrafın metrik ile ölçüm kalibrasyonu sağlanmıştır. Kalibrasyondan sonra her bir FS'nin uzunluğu (SU), genişliği (SG), alanı (SA) ve çevresi (SC) ölçülmüştür (Şekil 1). Ölçümlerden sonra bu parametrelerin birbirleri ile olan korelasyon durumları ve sağ ile sol tarafın birbiri ile karşılaştırılması SPSS (versiyon 20,0) istatistik paket programı ile hesaplanmıştır. Bunların yanı sıra deliğin sağ ve sol taraftaki simetri ve asimetri durumu da analiz edilmiştir (Şekil 2).

Bulgular

Yüz otuz üç norma basilaris'te çalışılan FS'lerin sağ taraftakilerin SU ölçümlerinin ortalama değeri $2,49 \pm 0,70$ mm (max-min: 5,34–0,61 mm), sol taraftakilerin ise $2,56 \pm 0,72$ mm (max-min: 5,21–0,33 mm)'dir. Sağ taraftaki FS'lerin SG ölçümlerinin ortalama değeri $1,81 \pm 0,62$ mm (max-min: 3,31–0,16 mm), sol taraftakilerin ise $0,81 \pm 0,61$ mm (max-min: 3,42–0,29 mm)'dir.



Şekil 2. FS'nin (Foramen spinosum) asimetri durumu.

Sağ taraftaki FS'lerin SA ölçümlerinin ortalama değeri $2,83 \pm 1,48 \text{ mm}^2$ (max-min: $8,49 - 0,32 \text{ mm}^2$), sol taraftakilerin ise $3,04 \pm 1,70 \text{ mm}^2$ (max-min: $7,98 - 0,29 \text{ mm}^2$)'dir. Sağ taraftaki FS'lerin SC ölçümlerinin ortalama değeri $8,63 \pm 2,64 \text{ mm}$ (max-min: $20,11 - 1,54 \text{ mm}$), sol taraftakilerin ise $9,08 \pm 3,05 \text{ mm}$ (max-min: $17,68 - 1,1 \text{ mm}$)'dir. Sağ ve sol taraflardaki FS'lerin istatistiksel olarak t testine göre SU, SG, SA ve SC ölçümlerinin 'p' değerleri sırasıyla p: 0,42, p: 0,98, p: 0,27, p=0,19'dur (Tablo 1). Ortaya çıkan 'p' değerlerine göre, sağ ve sol taraf değerleri arasında bir anlamlılık durumu yoktur ($p > 0,05$). FS'nin, hem sağ, hem de sol taraftaki alan (SA), çevre (SC), uzunluk (SU) ve Genişlik (SG) ölçümü parametrelerinin birbirleri ile olan korelasyon durumu da (Tablo 2) verilmiştir. Tabloya göre en zayıf korelasyon sol tarafın çevre ölçümü ile sağ tarafın uzunluğu arasındadır. Sol tarafın uzunluğu ile sol tarafın genişliği arasında ise güçlü bir korelasyon vardır. Toplam 133 tane basis crani externa bölgesinin 14 tanesinde FS simetriktir. Geriye kalanlarda ise FS asimetriktir.

Tartışma

FS sphenoid kemiğin ala major bölgesinde yer alan, fossa crani media ile fossa infratemporalis arasındaki

bağlantıyı sağlayan yapılardan bir tanesidir³. Duplike olması, unilateral veya bilateral eksikliği, gibi varyasyonlarının yanı sıra bilateral simetri durumu, uzunluğu, genişliği, alanı ve çevresi gibi parametreler de oldukça önemlidir⁷. Çünkü FS'nin morfolojisi ve morfometrik yapısı ile içinden geçen MMA arasında bir ilişki vardır³. Anatomi kitaplarından bilindiği üzere MMA, MA'nın bir dalıdır ve dura mater cranialis'in kanlanmasını sağlar^{1,8}. MAA, dural arteriovenöz fistül ve meningioma durumlarının yol açtığı endovasküler embolizasyon döngüsünde yer almaktadır. Dahası anevrizma ve travmatik arteriovenöz fistül gibi patolojiler MAA'da meydana gelebilir. Ayrıca moyamoya hastalığı ve tekrarlayan kronik subdural hematom hastalıklarının gelişmesi ve tedavisinde MMA önemli bir rol oynamaktadır⁶. Yapılan bir çalışmada 'Moyamoya' hastalığı olan bireylerin FS ve MMA'larının boyutlarının radyolojik ölçümlerle kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha geniş olduğu gözlemlenmiştir⁵. Buradan anlaşıldığı üzere FS'nin anatomik yapısı MMA'yi oldukça önemli bir şekilde etkilemektedir. FS'nin unilateral veya bilateral olarak bulunmaması gibi çeşitli varyasyonlarda ise MMA'nın MA yerine A. ophthalmica, A. stapedia, A. carotis interna ve A. basilaris arterlerinden

Tablo 1. FS ile ilgili istatistiksel değerler

Parametre	Grup	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	'p' değeri
SU	sağ	133	2,4914	0,70735	0,424
	sol	133	2,5604	0,72280	
SG	sağ	133	1,8149	0,62647	0,986
	sol	133	1,8136	0,61386	
SA	sağ	133	2,8369	1,48402	0,271
	sol	133	3,0494	1,70676	
SC	sağ	133	8,6313	2,64715	0,192
	sol	133	9,0809	3,05195	

SU, Foramen spinosum'un uzunluğu; SG, Foramen spinosum'un genişliği; SA, Foramen spinosum'un alanı; SC, Foramen spinosum'un çevresi.

Tablo 2. FS'nin ölçülen parametrelerinin birbirlerine olan korelasyon değerleri

Parametre	'r' ve 'p' değerleri	SUSA	SGSA	SUSO	SGSO	SASA	SASO	SCSA	SCSO
SUSA	r	-	0,658	0,180	0,203	0,242	0,107	0,153	0,034
	p	-	0,000	0,035	0,017	0,004	0,213	0,073	0,692
SGSA	r	0,658	-	0,269	0,370	0,465	0,355	0,143	0,209
	p	0,000	-	0,001	0,000	0,000	0,000	0,095	0,014
SUSO	r	0,180	0,269	-	0,701	0,195	0,309	-0,017	0,300
	p	0,035	0,001	-	0,000	0,022	0,000	0,840	0,000
SGSO	r	0,203	0,370	0,701	-	0,312	0,470	0,054	0,322
	p	0,017	0,000	0,000	-	0,000	0,000	0,532	0,000
SASA	r	0,242	0,465	0,195	0,312	-	0,680	0,541	0,396
	p	0,004	0,000	0,022	0,000	-	0,000	0,000	0,000
SASO	r	0,107	0,355	0,309	0,470	0,680	-	0,230	0,644
	p	0,213	0,000	0,000	0,000	0,000	-	0,007	0,000
SCSA	r	0,153	0,143	-0,017	0,054	0,541	0,230	-	0,267
	p	0,073	0,095	0,840	0,532	0,000	0,007	-	0,002
SCSO	r	0,034	0,209	0,300	0,322	0,396	0,644	0,267	-
	p	0,692	0,014	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002	-

SUSA, sağ taraftaki FS uzunlukları; SGSA, sağ taraftaki FS genişlikleri; SUSO, sol taraftaki FS uzunlukları; SGSO, sol taraftaki FS genişlikleri; SASA, sağ taraftaki FS alan ölçümleri; SASO, sol taraftaki FS alan ölçümleri; SCSA, sağ taraftaki FS çevre ölçümleri; SCSO, sol taraftaki FS çevre ölçümleri.

orijin alması durumları ortaya çıkabilmektedir^{9,10}. Bu gibi varyasyonel durumlar, MMA'yı etkileyen herhangi bir yaralanma durumunda kanamanın çok olması veya MMA'nın yapabileceği olası anastomoz durumlarında ise kanamanın durdurulamaması gibi tehlikeli travmalara sebep olabilmektedir¹¹.

Bu çalışmada FS'nin uzunluğu, genişliği, alanı ve çevre ölçümlerine bakılmıştır. Aynı zamanda deliğin bilateral olarak simetri ve asimetri durumu da gözden geçirilmiştir. Yüz otuz üç tane norma basilaris'in 14 tanesinde FS simetrik durumda iken geriye kalanlarda FS asimetrik (Şekil 2). FS'deki asimetrisinin yüksek sayıda olması, aynı bireylerde sağ ve sol taraftaki

A. meninge media'nın lokalizasyonunu da etkilemektedir. A. meninge media cerrahilerinde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmada SU'nun en yüksek değeri, 5,21 mm, en düşük değeri ise 0,33 mm'dir. SG'nin en yüksek değeri 3,42 mm, en düşük değeri ise 0,16 mm'dir. Osunwoke ve ark. Nigerian popülasyonunda yapmış oldukları bir çalışmada (n: 87) SU'nun en yüksek değeri 4 mm, en düşük değeri ise 1 mm'dir. SG'nin en yüksek değeri 2 mm, en düşük değeri ise 1 mm'dir¹². Sophia ve Kalpana'nın yapmış oldukları çalışmada (n: 40) ise SU'nun en yüksek değeri 4,25 mm, en düşük değeri ise 0,94 mm'dir. SG'nin en yüksek değeri 2,21 mm, en düşük değeri ise 0,92 mm'dir³.

Literatürde foramen ovale'nin (FO) alan ve çevre hesaplamasını içeren yayınlar yer almasına rağmen¹³ FS nin alan ve çevre hesaplamasına dair bir yayına rastlanılmamıştır. FS ile ilgili çalışmalarda, genellikle FS'nin bilateral veya unilateral olarak bulunmaması ile asimetri ve morfometrisi üzerinde durulmuştur^{14,15}. O yüzden bu çalışmanın FS'nin alan ve çevre hesaplanmasını içermesi, aynı zamanda ölçüm yapılan sayının literatürde yer alan diğer yayınlara göre yüksek olması gibi parametrelerin çalışmaya özgün bir nitelik kazandırabileceği düşünülmektedir. Literatürde yer alan çalışmalarda genellikle FO üzerinde durulmuştur. FS'nin morfometrisine ve morfolojisine özgü çalışmalar oldukça az sayıdadır. Bundan başka literatürde yer alan çalışmalarda ölçüm yöntemi olarak 'digital caliper' kullanılmıştır. Bu çalışmada bir yazılım programı olan 'Image J' kullanılarak fotogrametrik olarak ölçüm gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmanın literatüre kazandırılmasının FS ile ilgili anatomik çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Çalışmadaki ölçüm değerleri A. meningeal media ile ilgili çalışmalara ışık tutabilir. Bununla beraber radyolojik çalışmalar da bu çalışmayı destekleyebilir.

Kaynaklar

- Gardner E, Gray DJ, O'rahilly R. Anatomy-a Regional Study of Human Structure. Academic Medicine 1960;696.
- Krayenbühl N, Isolan GR, Al-Mefty O. The foramen spinosum: a landmark in middle fossa surgery. Neurosurgical review 2008;31:397.
- Sophia MM, Kalpana R. A Study on Foramen spinosum. IJHSR 2015;5:187-193.
- Lang J, Maier R, Schafhauser O. Postnatal enlargement of the foramina rotundum, ovale et spinosum and their topographical changes. Anatomischer Anzeiger 1984;156:351-387.
- Matsukawa H, Fujii M, Murakata A, Shinoda M, Takahashi O. Foramen spinosum and middle meningeal artery in moyamoya disease: Preliminary results of a pilot study. Brain injury 2015;29:1246-1251.
- Yu J, Guo Y, Xu B, Xu K. Clinical importance of the middle meningeal artery: a review of the literature. International journal of medical sciences 2016;13:790.
- Zdilla MJ, Laslo JM, Cyrus LM. Bilateral duplication of the foramen spinosum: a case report with clinical and developmental implications. Anat Physiol 2014;4:2161-0940.
- Arıncı, K, A. Elhan. "Anatomi 2. cilt, 4. baskı." Ankara, Türkiye, Güneş Kitabevi 2006;30-31.
- Royle G, Motson R. An anomalous origin of the middle meningeal artery. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1973;36:874-876.
- Nikolova SY, Toneva DH, Yordanov YA, Lazarov NE. Absence of foramen spinosum and abnormal middle meningeal artery in cranial series. Anthropologischer Anzeiger 2012;69:351-366.
- Klisović D, Šikić E, Krmpotić-Nemanić J. Variations of the middle meningeal artery: Significance for surgery and practice. Clinical Anatomy 1993;6:289-294.
- Osunwoke EA, Mbadugha CC, Orish CN, Oghenemavwe EL, Ukah CJ. A morphometric study of foramen ovale and foramen spinosum of the human sphenoid bone in the southern Nigerian population. J Appl Biosci 2010;26:1631-5.
- Teul I, Czerwiński F, Gawlikowska A, Konstanty-Kurkiewicz V, Sławiński G. Asymmetry of the ovale and spinous foramina in mediaeval and contemporary skulls in radiological examinations. Folia morphologica 2002;61:147-152.
- Khan AA, Asari MA, Hassan A. Anatomic variants of foramen ovale and spinosum in human skulls. Int. J. Morphol 2012;30:445-449.
- Khairnar KB, Bhusari PA. An anatomical study on the foramen ovale and the foramen spinosum. Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR 2013;7:427.



A Rare Case: Pulmonary Xanthoma

Nadir Bir Vaka: Pulmoner Ksantom

Mehlika İşcan¹, Merve Ekinci², Nil Comunoğlu³, Mehmet Kamil Kaynak²

¹Thoracic Surgery Clinic, Gebze Fatih State Hospital, Kocaeli; ²Department of Thoracic Surgery, Cerrahpaşa School of Medicine, Istanbul University, Istanbul; ³Department of Pathology, Cerrahpaşa School of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Pulmonary xanthoma is a benign lesion that may be associated with hyperlipidemia due to lipid metabolism disorders. A 31-year-old male who had no known co-morbidities was admitted to the hospital with an intractable cough. Chest computed tomography (CT) revealed a relatively homogenous mass lesion with a diameter of 38 mm localized in the left upper lobe. Videothoracoscopic resection of the lesion was performed, and detailed pathological analyses were conclusive for pulmonary xanthoma. The patient was found to have hepatosteatoz and hiperlipidemi. No complications were reported, and the patient had no complaints for 12 months.

Key words: pulmonary xanthoma; videothoracoscopic surgery; hiperlipidemi

ÖZET

Pulmoner ksantom, lipid metabolizması bozukluklarına bağlı olarak hiperlipidemi ile ilişkili benign bir lezyondur. Komorbiditesi olmayan 31 yaşında erkek hasta inatçı öksürük nedeniyle hastaneye başvurdu. Toraks bilgisayarlı tomografide (BT) sol üst lobda 38 mm çapında homojen bir kitle lezyonu izlendi. Lezyonun videotorakoskopik rezeksiyonu sonrası tanısı pulmoner ksantom olarak raporlandı. Hastada hepatosteatoz ve hiperlipidemi tespit edildi. Hasta, ameliyat sonrasında 12 aydır başka bir problem olmaksızın takip edilmektedir.

Anahtar kelimeler: pulmoner ksantom; videotorakoskopik cerrahi; hiperlipidemi

Introduction

Xanthomas are benign lesions of lipid-laden histiocytes, which usually develop based on hyperlipidemia due to a defect in lipid transport metabolism, in the skin, tendons, and lower extremities¹. Pulmonary xanthomas have been reported very rarely. However, they may cause life-threatening complications². The possible degree and rate of growth of these lesions are yet to be determined. For this reason, such lesions should be resected when found. The current report aimed to present a case of pulmonary xanthoma, which was successfully treated with surgical excision.

Case

A 31-year-old male patient, having no history of smoking, asbestos, or chemical exposure applied with an intractable cough for 2 months. A chest radiograph revealed a left-hilar homogenous lesion. Computed tomography (CT) imaging of the chest showed a solid, cystic parenchymal or mediastinal lesion with a 30×38×36 mm size in the anterior segment of the left upper lobe that was adjacent to the pericardium (Fig. 1). Physical examination findings and routine blood tests were within normal limits. The body mass index was 30.5 kg/m². Forced Expiratory Volume in one second (FEV1) was 2600 mL (70% of predicted), and Forced Vital Capacity was 3050 mL (68%).

Preliminary diagnoses of a bronchogenic cyst, hydatid cyst, or pericardial cyst were performed, and the patient underwent biportal (ports at 5th and 7th intercostal spaces) video thoracoscopic left upper

İletişim/Contact: Mehlika İşcan, Thoracic Surgery Clinic, Gebze Fatih State Hospital, Kocaeli, Turkey • **Tel:** 0543 660 93 34 • **E-mail:** meblikaiscan@gmail.com • **Geliş/Received:** 25.11.2019 • **Kabul/Accepted:** 19.03.2020

ORCID: Mehlika İşcan, 0000-0001-9210-5851 • Merve Ekinci, 0000-0002-5867-1574 • Nil Çomunoğlu, 0000-0003-3573-2394 • Mehmet Kamil Kaynak, 0000-0002-4020-7554

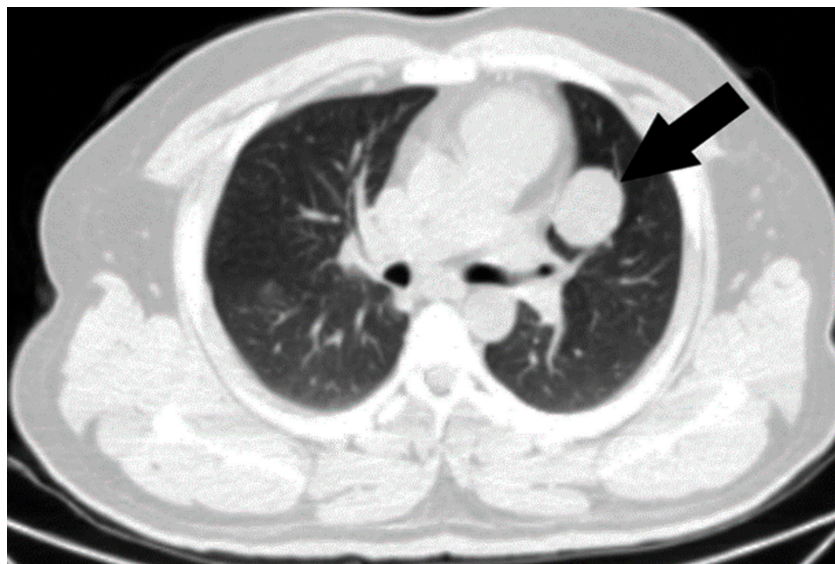


Figure 1. Chest CT shows a 4 cm lesion located at the anterior segment of the left upper lobe.

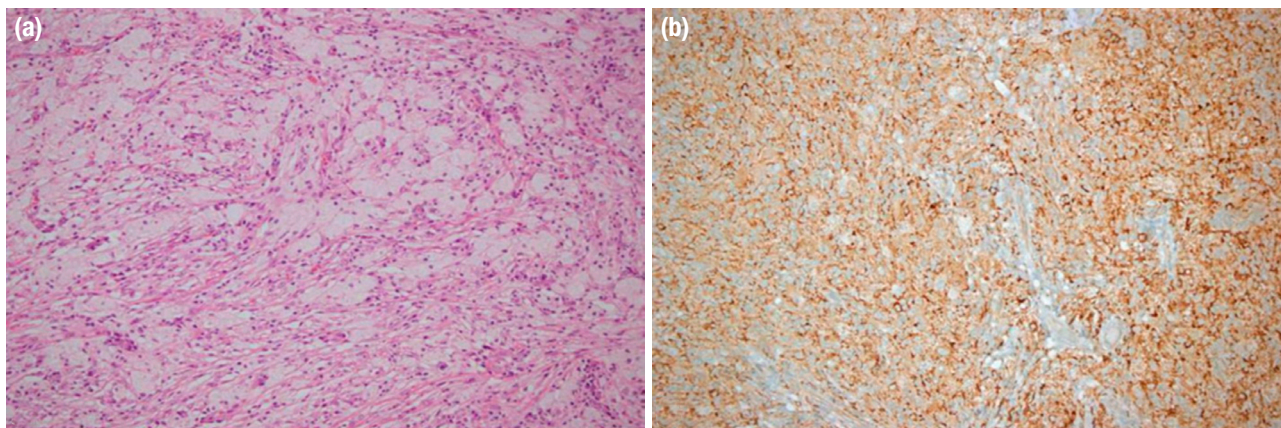


Figure 2. a, b. Xanthoma with foamy histiocytes (HE×40) 5b: (HE×200) (a). Widespread positive staining with CD68 in immunohistochemical examination (b).

lobe wedge resection under general anesthesia using double-lumen intubation with a safe surgical margin. Frozen section unveiled that there was no malignancy, but also did not provide a definitive pathologic diagnosis and further analysis was planned. The patient was discharged within 24 hours after the surgery without any complication.

No microorganism growth was observed in the microbiological examination of the resected material. The size of the lesion was reported to be 4x3x2 cm according to histopathological results. BRAF mutation test and tp64 results were negative. The detailed pathological report revealed xanthomatous tissue, inflammatory cell infiltration, including lymphocyte and plasma cells with lipid-loaded foamy histiocytes separated from the

lung parenchyma. Therefore, a pulmonary xanthoma diagnosis was made (Fig. 2).

Upon identifying the diagnosis, the patient was re-evaluated for systemic xanthomatous diseases. Physical examination revealed no xanthomatous skin lesions. However, total cholesterol, triglyceride, HDL and LDL levels were 259 mg/dL, 297 mg/dL, 31 mg/dL and 192 mg/dL respectively. Grade 1 hepatosteatosis was reported in liver ultrasonography. Echocardiography was normal. He had no family history of hyperlipidemia, early cardiac death, systemic disease, or any malignancies. The patient was then reached and referred to the Genetics and Internal Medicine departments; he was diagnosed with hyperlipidemia.

Discussion

Xanthoma is a benign proliferative lesion characterized by a localized accumulation of lipid-loaded histiocytes due to abnormalities in the transport of lipids such as phospholipids, cholesterol, and triglycerides. Microscopically, it is composed of foam histiocytes, cholesterol slits, giant cells, and a reactive fibrous stroma in various ratios¹. Xanthoma may be seen in normolipidemic cases as well as in hyperlipidemic patients². In our case, hypercholesterolemia and hyperlipidemia were present. Xanthomas may be the first to suggest the diagnosis of familial hypercholesterolemia, leading to early-stage coronary artery disease and myocardial infarction-related deaths². Therefore, our case was also evaluated by the medical genetics department, but familial hypercholesterolemia was excluded since the patient had no family history of hyperlipidemia and early cardiac death.

Patients are usually asymptomatic, and the disease is most commonly detected during physical examinations and incidentally with tests performed for other clinical conditions; however, symptoms may also develop due to the localization of the xanthoma^{2,3}. In our case, radiological findings of a pulmonary lesion were present in our patient who complained of acute bronchial cough. Xanthomas are most commonly seen on skin and tendons, and very rarely in the thoracic cavity and lung^{2,3}. No skin lesion was present in our patient, echocardiography was normal, and liver ultrasonography indicated grade 1 hepatosteatosis. In our patient who had a grade 1 obesity, grade 1 hepatosteatosis, and pulmonary xanthoma was believed to have developed due to hyperlipidemia. A case report of a rare intrathoracic xanthoma that led to auto-pneumonectomy demonstrates that, despite having benign character, xanthomas may cause life-threatening complications related to their localization². Guvener et al.³ reported

the resection of a large intrathoracic extrapulmonary xanthoma mimicking lung cancer in a patient with familial hypercholesterolemia type II. In our patient, who was thought to have a bronchogenic cyst, hydatid cyst or pericardial cyst, the final pathology report of the resected material was conclusive for pulmonary xanthoma. The xanthoma of the lung is considered a benign lesion and successfully treated with local resection, preventing the occurrence of life-threatening complications due to its localization⁴. Pulmonary xanthomas are extremely rare and may mimic cysts or tumors^{2,3}.

An appropriate resection was performed, which led to correct diagnosis and complete treatment. Pulmonary xanthoma should be kept in mind as a rare diagnosis in seemingly-perfect cystic lesions extending into the lung. The lesion should be resected without delay to prevent any life-threatening development. Further studies are needed to determine the possibility of preoperative diagnosis and recurrence after lesion resection.

References

1. Zak A, Zeman M, Slaby A, Vecka M. Xanthomas: clinical and pathophysiological relations. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014;158(2):181–8.
2. Guvener M, Uçar HI, Tok M. Intrathoracic Xanthoma Mimicking Lung Cancer in a Patient with Familial Hypercholesterolemia Type II. A Case Report. *The Heart Surgery Forum* 10(1), 2007.
3. Andrianopoulos E, Lautide G, Kormas P, Mugolias J, Mavrogeorgis A. Pulmonary xanthoma: A case report with immunohistologic study and DNA-image analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9(9):534–6.
4. Weissferdt A, Moran CA editors. *Diagnostic Pathology of Pleuropulmonary Neoplasia* Springer Science & Business Media 2013. pp.415–417.

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

- Kifoplasti ve Vertebroplasti Operasyonlarının Klinik ve Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi** 1
Clinical and Radiological Evaluation of Kyphoplasty and Vertebroplasty Operations
Ümit Ali Malçok, Özbey Şafak, Tarık Akman, Adem Bozkurt Aras
doi: 10.5505/kjms.2020.27676
- Clinical Features of Late-preterm vs. Term Newborns: A Case-control Study** 8
Geç Preterm ve Term Yenidoğanların Klinik Özellikleri: Bir Vaka Kontrol Çalışması
Feyza Ustabas Kahraman, Hüsnü Fahri Ovalı, Zeliha Aysu Say
doi: 10.5505/kjms.2020.24855
- Gossypin'in L929 Fibroblast Hücrelerindeki Hidrojen Peroksit Hasarına Karşı Koruyucu Etkilerinin Değerlendirilmesi** 15
Evaluation of Protective Effects of Gossypin against Hydrogen Peroxide Damage in L929 Fibroblast Cells
İrfan Çınar
doi: 10.5505/kjms.2020.06025
- Prenatal Attachment Levels and Affecting Factors of Pregnant Women Living in İstanbul and Kars** 24
İstanbul'da ve Kars'ta Yaşayan Gebelerin Prenatal Bağlanma Düzeyleri ve Etkileyen Faktörler
Özlem Karabulutlu, Kerime Derya Beydağ, Merve Lazoğlu
doi: 10.5505/kjms.2020.35002
- Perinatal Dönem Otopsilerinde Üriner Sistem Malformasyonları ve Eşlik Eden Ekstrarenal Anomaliler** 32
Urinary System Malformations and Associated Extrarenal Anomalies in Perinatal Autopsies
Ömer Ertekin, Zuhal Akçören
doi: 10.5505/kjms.2020.03880
- İdiopatik Parkinson Hastalığında Tiyoil-disülfid Homeostazisi** 39
Thiol-disulfide Homeostasis in Idiopathic Parkinson's Disease
Aybala Neslihan Alagöz, Nimet Uçaroğlu Can, Hayrullah Yazar, Sıdika Sinem Taşdemir
doi: 10.5505/kjms.2020.03743
- Comparison of Ferric Carboxymaltose and Oral Iron Treatments in Iron Deficiency Anemia** 46
Demir Eksikliği Anemisinde Ferrik Karboksimaltoz ile Oral Demir Tedavisinin Karşılaştırılması
Muharrem Bayrak, Kenan Çadırcı
doi: 10.5505/kjms.2020.88709
- Meme Kanseri Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi** 51
Retrospective Evaluation of the Breast Cancer Cases
Tuba Devrim, Merva Aydemir Akkaya, Pınar Atasoy, Mahi Balcı, Canan Altunkaya, Mehmet Zengin
doi: 10.5505/kjms.2020.47123
- Benign Anorektal Hastalıklarda Beslenme ve Kabızlık Durumunun Değerlendirilmesi** 56
Assessment of Nutritional and Constipation Status in Benign Anorectal Diseases
Aziz Arı, Cemile İdiz
doi: 10.5505/kjms.2020.93695
- Foramen spinosum'un Morfometrik Olarak Değerlendirilmesi** 60
Morphometric Evaluation of Foramen spinosum
Erengül Boduç, Lokman Öztürk
doi: 10.5505/kjms.2020.43765

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- A Rare Case: Pulmonary Xanthoma** 65
Nadir Bir Vaka: Pulmoner Ksantom
Mehlika İşcan, Merve Ekinci, Nil Comunoğlu, Mehmet Kamil Kaynak
doi: 10.5505/kjms.2020.23245