



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 Atrf Dizini

Türk Medline

EBSCO

Yönetim (Administration)

Prof. Dr. Sami ÖZCAN, İmtiyaz Sahibi / Dekan Vekili (*Owner / Vice Dean*)

Prof. Dr. Ayla ÖZCAN, Yazı İşleri Müdürü (*Publishing Manager*)

Editöryal Kurul (Editorial Board)

Editör (*Editor*)

Prof. Dr. Ayla ÖZCAN

Editör Yardımcıları (*Associate Editors*)

Yrd. Doç. Dr. Aysu Hayriye TEZCAN

Yrd. Doç. Dr. Binali ÇATAK

Dil Editörü (*English Editor*)

Yrd. Doç. Dr. Tolga KASACI

Sekreteryaya (*Secretary*)

Serkan MEÇO

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*): 3 Ağustos 2017

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)

- | | |
|-------------------------------------|------------------------------|
| Yasemen ADALI | Bülent KAYA |
| Mehmet AKÖZ | Cengiz MORDENİZ |
| Mehmet Ali AKPINAR | Mehmet NALBANT |
| Yakup BAYKUŞ | Halil ÖZCAN |
| Gülen BURAKGAZİ | Adnan ÖZÇETİN |
| Esin BEYAN | Zeynep ÖZKAN |
| Hüsnü ÇELİK | Yurdal SERSALANI |
| Handan ÇİFTÇİ | G Zişan ŞAHİN |
| Mesut ERBAŞ | Bekir ŞANAL |
| Servet GENÇDAL | İbrahim Halil TANBOĞA |
| Mustafa GÖK | Erol TAŞDEMİROĞLU |
| Serkan GÜNEYLİ | Rifat Erdem TOĞROL |
| Canan GÜRSOY | Volkan TURAN |
| Gül GÜRSOY | Safiye ULUÇAY |
| Yusuf İNANÇ | Sefer ÜSTEBAY |
| Şebnem Yıldırımcan KADIÇEŞME | Atilla YANIKOĞLU |
| Fatih KARA | Aziz YAŞAN |
| Süleyman KARAKOYUN | Osman YEŞİLDAĞ |
| Sunay Sibel KARAYOL | Ali Cihat YILDIRIM |

İçindekiler / Contents

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

- İçme Sularındaki Mikro Element Düzeylerinin Adölesan Vücut Kompozisyonlarına Etkisi..... 91**
The Effect of Micro Element Levels in Drinking Water on Adolescent Body Composition
İhsan Çetin, Aydan Nazık, Mahmut Tahir Nalbantçılar, Kezban Tosun
doi: 10.5505/kjms.2017.13471
- Deacetylation of Androgen Receptor by SIRT2 and its Dysregulation Promotes Pathogenesis and Progression of Prostate Cancer 97**
Androjen Reseptörünün SIRT2 ile Dasetilasyonu ve Bundaki Eksiklik Prostat Kanseri Patojenite ve İlerlemesini Uyandır
Özkan Özden
doi: 10.5505/kjms.2017.17894
- Polikistik Over Sendromlu ve Normal Menstrüel Sikluslu Kadınlarda İnsülin Duyarlılığı Düzeylerinin Kıyaslanması..... 102**
Comparison of Insulin Sensitivity Levels in Women with PCOS and Women with Regular Menses
Özgür Yılmaz, Halil Gürsoy Pala, Burcu Artunç Ülkümen
doi: 10.5505/kjms.2017.24582
- Pelvik Organ Prolapsuslu Olgularda Semptomatoloji..... 107**
Symptomatology in Cases with Pelvic Organ Prolapse
Yakup Baykuş, Rulin Deniz, Ebru Çelik Kavak
doi: 10.5505/kjms.2017.24654
- Non Q, Non ST Elevasyonlu Myokard Enfarktüsü ve Stabil Olmayan Anjina Pektorisli (USAP) Hastalarda Miyokard Performans İndeksi (MPI) ile C-reaktive Protein (CRP) ve Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) Arasındaki İlişkinin İncelenmesi..... 111**
Investigation of Relation Between Myocardial Performance Index (MPI), C Reactive Protein (CRP), Mean Platelet Volume (MPV) at Non Q Non ST Elevated Myocard Infarction and Unstable Angina Pectoris (USAP) Patients
Eray Atalay, Mehmet Burak Aktuğlu, Mustafa Velet
doi: 10.5505/kjms.2017.35403
- ST Segment Yükseliği Olmayan Miyokard İnfarktüsü Hastalarında Nötrofil/Lenfosit Oranı ile SYNTAX ve SYNTAX II Skorları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi 117**
Assessment of Relationship Between SYNTAX and SYNTAX II Scores and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction
İbrahim Rencüzoğulları, Yavuz Karabağ, Metin Çağdaş, Süleyman Karakoyun, Mahmut Yesin, İnanç Artaç, Doğan İliş, Bahattin Balcı
doi: 10.5505/kjms.2017.47587
- Prevalence and Clinical Features of body Dismorphic Disorder on Psychiatric Inpatients: A Cross-sectional Study in Edirne/TURKEY 124**
Yatarak Tedavi Gören Psikiyatri Hastalarında Beden Dismorfik Bozukluğu Yaygınlığı ve Özellikleri: Edirne/TÜRKİYE'de Kesitsel Bir Araştırma
Yasin Taşdelen, Yüksel Kıvrak, Mehmet Aşoğlu, Rugül Köse Çınar, Ercan Abay
doi: 10.5505/kjms.2017.50469
- Efficacy of the Percutaneous Laser Disc Decompression in Patients with Lumbar Disc Herniation 130**
Lomber Disk Hernili Hastalarda Perkütan Lazer Disk Dekompresyonunun Etkinliği
Mustafa Kemal İlik
doi: 10.5505/kjms.2017.57855
- Adıyaman Üniversitesi Nöroloji Kliniğinde Botulinum Toksin Uygulamaları: Retrospektif Bir Çalışma..... 134**
Botulinum Toxin Application Experiences in Adıyaman University, Department of Neurology: A Retrospective Study
Yaşar Altun
doi: 10.5505/kjms.2017.58966

Preoperative and Postoperative Factors Affecting Patient Satisfaction After Total Knee Arthroplasty	139
Total Diz Artroplastisi Sonrası Hasta Memnuniyetini Etkileyen Preoperatif ve Postoperatif Faktörler	
<i>Pınar Küçük Eroğlu, Yeşim Garip, Şahap Cenk Altun</i>	
doi: 10.5505/kjms.2017.68726	
Radiological Approach to Osteolytic Benign Calvarial Lesions.....	144
Osteolitik Benign Kalvarial Kitlelere Radyolojik Yaklaşım	
<i>Rasim Yanmaz, Hanifi Bayaroğulları</i>	
doi: 10.5505/kjms.2017.68736	
Platelet to Lymphocyte Ratio and Acute Appendicitis	153
Platelet Lenfosit Oranı ve Akut Apandisit	
<i>Şahin Kahramanca, Gülay Özgehan, Oskay Kaya, İsmail Emre Gökce, Tefvik Hadi Küçükpınar, Hülal Kargıcı, Mehmet Fatih Avşar</i>	
doi: 10.5505/kjms.2017.97759	
OLGU SUNUMU / CASE REPORT	
Imaging Findings for Methanol Intoxication	158
Metanol İntoksikasyonunda Görüntüleme Bulguları	
<i>Mustafa Gök, Özüm Tunçyürek, Ersen Ertekin, Yelda Özsunar Dayanır</i>	
doi: 10.5505/kjms.2017.91259	
Metastasis to The Tunica Vaginalis as an İnitial Manifestation of Occult Hepatoid Type Gastric Cancer: A Case Report.....	162
Tunika Vajinalis Metastazı ile Prezante Olan Okkult Hepatoid Tip Mide Kanseri: Olgu Sunumu	
<i>Yavuz Metin, Nurgül Orhan Metin, Oğuzhan Özdemir, Hakkı Uzun, Recep Bedir</i>	
doi: 10.5505/kjms.2017.93753	
Management of Anesthesia in a Pregnant with Behçet's Disease.....	166
Behçet Hastalığı Olan Gebede Anestezi Yönetimi	
<i>Erdinç Koca, Hasan Şayan</i>	
doi: 10.5505/kjms.2017.23500	
DERLEME / REVIEW	
Importance of Anaplastic Lymphoma Kinase Gene Re-arrangements on Non-Small Cell Lung Cancer.....	169
Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Anaplastik Lenfoma Kinaz Gen Yeniden Düzenlemelerinin Önemi	
<i>Ayşe Feyda Nursal</i>	
doi: 10.5505/kjms.2017.15013	
Diabetes Mellitus Tip 2'de İnkretin Temelli Tedaviler	174
Incretin Based Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus	
<i>Uğur Alp Göksu, Aysun Ünal</i>	
doi: 10.5505/kjms.2017.94830	



İçme Sularındaki Mikro Element Düzeylerinin Adölesan Vücut Kompozisyonlarına Etkisi

The Effect of Micro Element Levels in Drinking Water on Adolescent Body Composition

İhsan Çetin¹, Aydan Nazik², Mahmut Tahir Nalbantçılar³, Kezban Tosun²

¹Batman Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı; ²Batman Bölge Hastanesi, Diyet Polikliniği;

³Mühendislik Fakültesi, Jeoloji Mühendisliği, Batman, Türkiye

ABSTRACT

Aim: It has been proven that element content of drinking water may cause weight gain or weight loss through reducing the total energy intake or changes in metabolism. However, there is no research investigating the association between levels of micro element concentrations in drinking water and body composition of children. Therefore, we aimed to examine the relationship between micro elements levels in drinking water and body composition of children.

Material and Method: The study population consisted of 60 participants of three groups: 20 overweight, 20 obese, and 20 healthy control children, aged between 13–18, and grouped according body mass index (BMI) and percentile curves. Body composition measurements were performed with the bioelectric impedance device. Micro elements levels in drinking water including iron (Fe), Copper (Cu), cobalt (Co) and selenium (Se) were measured by using inductively coupled plasma mass spectrometry.

Results: Fe and Co levels in drinking water showed statistically significant positive correlations with BMI, muscle mass values of the children. On the other hand, Se content of drinking water showed statistically significant negative correlations with body fat mass and fat percentage in children.

Conclusion: High levels of Fe and Co, and low levels of Se in drinking water may pose great risk to children with the age range 13–18 in terms of developing obesity. However, the relationship between Fe, Co, and Se levels of drinking water and serum levels of these elements in children remains unclear. Therefore, further research is needed in order to lighten up the effect of micro elements in obesity development in children.

Key words: childhood obesity; body composition; micro-elements; iron; cobalt; selenium

ÖZET

Amaç: İçme suyu element içeriğinin, toplam enerji alımını azaltarak ya da metabolizmada değişikliğe neden olarak kilo alımına veya kilo kaybına neden olabileceği kanıtlanmıştır. Araştırma içme suyu

mikro element düzeyleri ile çocukların vücut element kompozisyonları arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla yapıldı.

Materyal ve Metot: Araştırmada 13–18 yaş aralığında, vücut kütle indeksi (VKİ) referans değerleri ve persentil eğrilerine göre normal, kilolu ve obez olarak 20'şer kişilik üç gruba ayrılan 60 kızdan oluşmuştur. Çocukların vücut kompozisyonları, biyoelektrik impedans cihazı; içme suyundaki demir (Fe), bakır (Cu), kobalt (Co), selenyum (Se) içine alan mikro element düzeyleri indüktif eşleşmiş plazma kütle spektrometre cihazı kullanılarak ölçüldü.

Bulgular: İçme suyu Fe ve Co seviyeleri, çocuklara ait VKİ, kas ağırlığı değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). İçme suyu Se düzeyleri, vücut yağ kütlesi ve yağ yüzdesi değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

Sonuç: İçme suyu Fe ve Co'nun yüksek düzeyleri ile Se elementi düşük düzeylerinin adölesan çocuklarda obezite gelişimi açısından büyük bir risk oluşturabilir. Ancak, Fe, Co ve içme suyu Se düzeyleri ve çocuklarda bu elementlerin serum düzeyleri arasındaki ilişki hala belirsizdir. Bu nedenle, çocuklarda obezite gelişimi açısından mikro elementlerin etkisini aydınlatmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: adölesan obezitesi; vücut kompozisyonu; mikro-element; demir; kobalt; selenyum

Giriş

Obezite, vücut yağ oranının artmasına endokrin, metabolik ve davranışsal değişikliklerin eşlik ettiği kompleks, multi-faktöriyel bir hastalıktır¹. Dünya Sağlık Örgütü ve diğer uluslararası kuruluşlar obezitenin global bir epidemiyeye dönüştüğünü, eğiliminin özellikle çocuklar ve adölesanlarda tehdit edici seviyelere ulaştığına dikkat çekmektedirler. Bununla beraber ülkemizde de çocukluk obezitesi, sağlık politikalarında ve sosyal sorumluluk kampanyalarında sıklıkla yer almaya başlamıştır². Koroner kalp hastalığı, hiperlipidemi, diyabet, solunum hastalıkları, ortopedik hastalıklar obezite ile ilişkili olduğu düşünülen sağlık sorunlarına örnek verilebilir^{3,4}.

Dünyada ve ülkemizde yaygınlığı hızla artan çocukluk obezitesinin en büyük sebeplerinden birisi yüksek kalorili menülerden oluşan sağlıksız beslenme alışkanlığıdır⁵. Bununla birlikte obezitenin ve vücut kütle indeksinin (VKİ) serum ferritin ve transferin düzeyleri ile ilişkili olduğu da ifade edilmiştir⁶. Ayrıca, obez bireylerde hücrel krom, selenyum, demir ve diğer mineral konsantrasyonlarında anormalliklerin olduğunu gösteren çalışmalarda bulunmaktadır⁷. Diğer taraftan, yapılan çalışmalarda aşırı kilolu ve obez bireylerde normal vücut ağırlığına sahip bireylere göre vücut iz element düzeylerinde değişikliğin meydana geldiği, bu durumun çocuklarda da ortaya çıktığı belirlenmiştir^{8,9}. Dahası, eser element eksikliğinin obezite gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmiştir¹⁰. Ayrıca, bazı çalışmalar mikro elementlerin, vücut yağ hacminde artmaya sebep olduğunu ortaya çıkarmıştır¹¹.

İçme suyunda bulunan elementler iyonik formda oldukları ve gastrointestinal sistemden kolayca emilebildikleri için, içme suyu element konsantrasyonunun insan sağlığını etkilediği ifade edilmiştir¹². İçme suyu mikro element içeriği, türleri ve yoğunlukları yeryüzü tabakalarının kimyasal özelliklerine göre değişkenlik göstermektedir¹³. Sanayi tesislerinin yaratmış olduğu kirliliğin de içme sularının mikro element içeriği üzerine etkisi vardır¹⁴. Su mineral düzeyleri üzerine yapılan çalışmalarda, suyun mineral içeriğine, vücuda alınan elementlere ve günlük alınması gereken element miktarlarına odaklanılmıştır¹⁵. Özellikle suyun, termogenezisi tetiklediği ve sempatik sinir sistemi aracılığı ile günlük enerji harcanmasını artırdığı tespit edilmiştir. Dahası içme suyu element içeriğinin, toplam enerji alımını azaltarak ya da metabolizmada değişikliğe neden olarak kilo alımına veya kilo kaybına neden olabileceği öne sürülmüştür¹⁶. Yapılan bir çalışmada, obezite ile ilişkili parametreler ve içme suyunda bulunan Al, Si, B ve Ni düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunduğu ifade edilmiştir¹⁷.

Diğer taraftan, içme sularının kimyasal özellikleri üzerine yapılan çalışmalarda genellikle suyun sertliğine, element kompozisyonu ile bireylerde kan basıncının ve metabolik sendrom komponentlerinin ilişkisi araştırılmıştır¹². Ancak literatür bilgilerimize göre, içme suyu element düzeylerinin yetişkinlerde yağ dokusu üzerine etkisi konusunda çok sınırlı sayıda çalışma bulunsa da, 18 yaş altı çocuklara ait kilo, VKİ ve vücut yağ düzeylerine etkisini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmada, Batman ili içme sularında ölçülen klinik olarak önemli bazı mikro element düzeyleri ile bu suyu tüketen normal kilolu, kilolu ve

obez çocukların vücut kompozisyonları arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışma öncesinde hastane etik kurulundan çalışma için etik kurul onayı alınmıştır. Ayrıca, çocukların ebeveynlerine çalışma hakkında bilgi verilerek, gönüllü onam formu imzalatılmıştır. Çalışmaya 2015 Temmuz- 2015 Eylül tarihleri arasında Batman Bölge Devlet Hastanesi diyet polikliniğine başvuran; içme suyu, yemek hazırlanması ve diğer ihtiyaçları için şebeke suyunu ve özel şahıs kuyularına ait yeraltı suyunu kullanan ailelerin yaşları 13-18 yaş arası olan 60 kız çocuğu dahil edilmiştir. Çocuklardan Türkiye çocukları için belirlenmiş olan persentil ve VKİ değerlerine göre, normal, kilolu ve obez olarak 20'şer kişilik üç grup oluşturuldu. 5 ile 85 persentil arasında olan çocuklar kontrol, 95 persentilin üzerindeki ise obez grubu olarak belirlendi¹⁸.

Basit ve güvenilir bir yöntem olan biyoelektrik impedans analizi (BİA) yöntemi, vücut kompozisyonunu tahmin etmek başta olmak üzere genel hastalık durumu hakkında bilgi sağlayan bir yöntemdir^{19,20}. Çalışmamızda vücut kompozisyonlarının ölçümünde, 8 elektrotlu, 50 kHz sabit akımla çalışan, 5 ayrı akım dalgası ile beş ayrı bölge için (sağ ve sol kol, sağ ve sol bacak, gövde) yağ oranı ve yağsız kütle değerlerini ölçen Tanita BC 418 MA cihazı kullanıldı^{21,22}.

Batman mahallelerinde içme su amacıyla kullanılan kuyular tespit edildi. Çalışma gruplarına katılan çocukların ebeveynlerinden adres bilgileri alınıp, çocukların tükettikleri içme suyunun hangi depodan geldiği belirlendi ve içme suyunda ölçülen mineral düzeyleri ile çocuklar vücut kompozisyonları eşleştirildi. Su örnekleri, Amerikan Birliği Standartlarına göre toplandı ve analiz anına kadar uygun steril kaplarda ve sıcaklıkta saklandı. Kaynağına bakılmaksızın, her bir su örneği %10'luk hidroklorik asit içeren pH seviyesi 2'nin altında olan steril kaplarda saklandı. İçme suyu mineral düzeyleri kimyasal indüktif eşleşmiş plazma spektrometresi kullanılarak analiz edildi²².

İstatistiksel analizler SPSS paket programı 15,0 ve sigma Stat 3,5 kullanılarak değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Gruplar arası farklılıkları araştırmak için tek yönlü ANOVA testi, kategorikal değişkenlerin değerlendirilmesinde ise Chi-square testi kullanıldı. İçme suyu mikro element düzeyleri ile çocuklara ait vücut kompozisyonları arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson ve Spearman korelasyon

testleri kullanıldı. Katagorikal değişkenler sayı ile, sürekli değişkenler ise ortalama±standart sapma ($X\pm SS$) ya da median (25th–75th) şeklinde gösterildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlendi.

Bulgular

Tablo 1'de çalışma gruplarına ait temel karakteristik özellikler ve biyoelektrik impedans analiz ölçümleri ve-rilmiştir. Tanımlayıcı değerler göz önüne alınarak, kilo-lu, obez ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, yaş ve boy değerleri açısından üç grup arasında istatistiksel olarak

bir fark yoktur ($p>0,05$). Diğer yandan kilolu çocuk-ların bazal metabolizma hızı ve vücut suyu ağırlığının kontrol grubu değerlerine göre yüksek olduğu bulundu. Obez çocuklara ait yağ ağırlığı ve vücut suyu ağırlıklarının kontrol grubu değerlerine göre yüksek olduğu tespit edildi. Bununla birlikte, obez çocuklara ait yağ ağırlığı, yağ oranı ve aktivite kalorisi değerlerinin kilolu çocukla-rın değerlerine göre yüksek olduğu belirlendi.

Tablo 2'de ise içme suyu depolarının mikro element içeriği ile çocuklara ait vücut kompozisyonları arasın-daki ilişki değerlendirildi ve içme suyu Fe seviyeleri ile

Tablo 1. Bağımsız değişkenlerin gruplar üzerine dağılımı

Parametreler	Çalışma Grupları			Karşılaştırma		
	Kilolu (n=20)	Obez (n=20)	Kontrol (n=20)	Kilolu-Kontrol	Obez-Kontrol	Kilolu Obez
Yaş	15,0±1,82	16,7±1,25	15,3±1,96	p=0,954	p=0,452	p=0,371
Boy	161,2±2,5	163,5±7,89	161,5±4,92	p=0,997	p=0,839	p=0,832
Vücut Ağırlığı	72,0±2,5	86,8±6,0	76,7±43,9	p=0,026	p<0,001	p=0,013
VKİ	27,6±2,22	32,4±1,30	23,1±1,60	p=0,005	p<0,001	p=0,006
Yağ Dışı Kilo	46,8±0,86	50,6±3,2	42,3±2,77	p=0,045	p<0,001	p=0,130
Kemik Ağırlığı	2,27±0,15	2,55±0,28	2,10±0,16	p=0,409	p=0,015	p=0,183
Yağ Ağırlığı	25,2±6,81	36,1±3,38	17,7±2,82	p=0,058	p<0,001	p=0,013
Yağ Oranı	34,5±5,84	41,6±1,69	29,4±2,82	p=0,131	p<0,001	p=0,049
Mineral Miktarı	2,43±0,41	2,63±0,16	2,20±0,14	p=0,044	p<0,001	p=0,129
Protein Miktarı	10,1±0,20	10,9±0,70	9,13±0,61	p=0,051	p<0,001	p=0,139
İç yağlanma	1,01±0,01	1,0±0,003	1,02±0,006	p=0,135	p<0,001	p=0,057
Vücut yoğunluğu	40,0±4,64	44,4±1,08	34,4±2,17	p=0,031	p<0,001	p=0,117
BMH	1629,5±141,5	1686,5±76,0	1441,0±89,4	p=0,040	p=0,009	p=0,723
Aktivite Kalorisi	197,6±12,1	161,1±12,5	206,6±11,3	p=0,495	p<0,001	p=0,003
Toplam Aktivite Kalorisi	1826,9±149,4	1423,2±841,4	1647,6±89,2	p=0,814	p=0,441	p=0,727
Vücut Suyu Ağırlığı	34,3±0,61	37,1±2,32	30,9±2,0	p=0,044	p<0,001	p=0,127
Vücut Sıvı Oranı	47,9±4,27	42,7±1,24	51,6±2,0	p=0,127	p<0,001	p=0,051

Tablo 2. Çocuklara ait vücut kompozisyon değerleri ile içme suyu mikro element seviyelerinin korelasyon değerleri

Parametreler	Fe	Cu	Co	Zn	Mn	Mo	Se	Cr	Br
Yaş	0,055	0,159	0,258	0,272	0,365	-0,068	-0,011	0,144	0,324
Boy	0,055	0,038	0,219	0,031	0,033	-0,057	-0,139	0,079	-0,003
Vücut Ağırlığı	0,388	0,052	0,336	-0,074	-0,185	-0,120	-0,260	-0,293	-0,051
VKİ	0,475**	0,058	0,730**	-0,137	-0,124	0,191	-0,674	-0,105	-0,232
Yağ Dışı Kilo	0,459*	0,087	0,629**	-0,022	-0,077	0,221	-0,503*	-0,160	-0,124
Kemik Ağırlığı	0,292	0,080	0,585**	0,121	0,006	0,100	-0,243	-0,154	0,006
Yağ Ağırlığı	0,391	0,045	0,746**	-0,160	-0,122	0,108	-0,696**	-0,022	-0,248
Yağ Oranı	0,440	0,030	0,629**	-0,220	-0,167	0,136	-0,696**	-0,065	-0,276
Mineral Ağırlığı	0,462*	0,083	0,628**	-0,016	-0,069	0,220	-0,497*	-0,157	-0,119
Protein Ağırlığı	0,452*	0,089	0,628*	-0,016	-0,069	0,220	-0,497*	-0,157	-0,119
İç Yağlanma	-0,444	-0,028	-0,613	0,225	0,172	-0,142	0,693	0,069	0,278
Vücut Yoğunluğu	0,463*	0,064	0,636**	-0,201	-0,139	0,186	-0,733**	-0,054	-0,262
BMH	0,388	0,052	0,336	-0,074	-0,185	-0,120	-0,260	-0,293	-0,051
Aktivite Kalorisi	0,203	0,327	-0,228	0,210	0,228	0,244	0,033	-0,259	0,235
Total Aktivite Kalorisi	0,461*	0,086	-0,629**	-0,024	-0,079	0,221	-0,504*	-0,161	-0,126
Vücut Suyu Ağırlığı	-0,441	-0,032	-0,629**	0,218	0,165	-0,137	-0,695**	0,068	0,273
Vücut Sıvı Oranı	-0,022	-0,257	0,247	-0,607**	-0,179	0,394	-0,840**	0,547*	-0,652**

BMH: Bazal metabolizma hızı, VKİ: Vücut kütle indeksi, *p<0,05, **p<0,01

çocuklara ait VKİ değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu. Ayrıca içme suyu Fe seviyelerinin, çocuklara ait yağ dışı kilo, mineral ağırlığı, protein ağırlığı ve total aktivite kalori değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. Diğer taraftan içme suyunda bulunan Co seviyelerinin çocuklara ait VKİ, yağ kütlesi, mineral miktarı ve protein miktarı ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlendi. İçme suyu Co düzeyleri ile çocuklara ait total aktivite kalori değerleri arasında negatif korelasyon bulundu. İçme suyu Se düzeyleri ile vücut yağ kütlesi, yağ yüzdesi ve vücut yoğunluğu değerleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlendi. Bunun yanı sıra Se ile yağ dışı kilo, mineral miktarı, protein miktarı ve total aktivite kalorisi arasından negatif korelasyon olduğu belirlendi.

Tartışma

Çalışmada, içme suyu Fe ve Co düzeylerinin, çocuklara ait VKİ değerleri ile, Se düzeylerinin ise çocuklara ait yağ ağırlığı, yağ yüzdesi ve vücut yoğunluğu değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu bulgular, içme suyu Fe, Co ve Se düzeylerinin, bu suyu tüketen çocukların vücut kompozisyonlarına olan etkisinin bir kanıtı olabilir.

Yapılan bu çalışma Batman ilinde ikamet eden 13–18 yaş aralığındaki çocukları kapsamaktadır. Türkiye genelinde hazır su tüketim oranının yüksek olmasına karşın Batman ilinde gerek sosyoekonomik durum gerekse kültürel faktörlerden dolayı çoğunlukla içme suyu olarak şebeke suyu kullanılmaktadır. Çalışmada Batman merkez belediyesinin şebeke su dağıtımını yaptığı su depolarından alınan örneklerden klinik olarak önemli görülen mikro element düzeyleri analiz edildi.

Elementler ve elementsel parçacıklar, lipid ve glukoz metabolizmasında yer alan enerji homeostazi dahil olmak üzere birçok farklı biyolojik fonksiyonlarda kullanılır²³. Elementlerin yağ dokusu büyüklüğü ve işlevleri üzerinde muhtemel etkinliği olduğu bulunmuştur. Literatürde esansiyel olan ve olmayan elementlerin adipositlerdeki etkinliği hakkında çalışmalar yapılmıştır²⁴. Ancak bu konuda çelişkili bulgular mevcuttur. Örneğin, Cr suplementasyonunun açlık durumuna etki edip, vücut kütlesinde ve vücut yağında azalmaya sebep olduğu belirlenmiştir. Bununla beraber Cr, insülin metabolizmasına etki ederek, insülin direnci ve obezite gelişimde önemli bir rol oynamaktadır²⁵.

Çalışmada içme suyu Cr seviyeleri ile çocuklara ait vücut kompozisyonları arasında anlamlı bir ilişki

bulunmamasına rağmen, içme suyunda bulunan diğer önemli bir element olan Fe düzeyleri ile çocuklara ait VKİ, mineral miktarı, protein miktarı ve total aktivite kalori değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif ilişkili olduğu bulundu.

Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde, obez çocuklara içme suyu Fe düzeylerinin etkisi konusunda herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Diğer taraftan yapılan deneysel çalışmalarda diyet Fe düzeyi ile lipid metabolizmasının ilişkili olabileceği ifade edilmiştir. Bu çalışmalarda, Fe eksikliğine bağlı anemide lipid sentezinin arttığı ve hiperlipidemiye neden olduğu da rapor edilmiştir²⁶. Benzer şekilde, Bristow-Craig ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada, diyetle Fe alımının lipid seviyesini etkilediğini ve yüksek Fe düzeyinin yüksek kolesterolle ilişkili olduğunu göstermişlerdir²⁷. Neymotin ve ark. kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında kan demir Fe ile BMI arasında negatif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir²⁸.

Öte yandan bazı araştırmacılar, çalışmalarında aşırı adiposit miktarının Fe durumunu negatif yönde etkilediği bulgusunu rapor etmişlerdir²⁹. Ausk ve ark. VKİ değerlerindeki her 1 kg/m² artışın, serum ferritin düzeylerinde 2,2 ng/ml artışla ilişkili olduğunu göstermiştir³⁰. ABD’de erişkinlerde yapılan geniş katımlı çalışmalarda obezlerde serum ferritin düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir³¹. Çocuklarda yapılan çalışmalarda erişkinlere benzer şekilde ferritin düzeyleri ile obezite arasında pozitif korelasyonun varlığını göstermiştir³². Yapılan deneysel çalışmalarda Fe eksikliğinin karnitin eksikliğine yol açarak yağ yıkımını azatlığı, hiperlipidemiye ve obeziteye neden olduğu öne sürülmüştür²⁶.

Literatürde içme suyu ve çocuklarla ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmasa da, yetişkinler üzerine yapılan çalışmalar ve deneysel çalışmalar göz önüne alınarak obezite ve Fe düzeyi arasında pozitif ilişki olduğu söylenebilir.

Çalışmadaki bulgulardan bir diğer önemli olanı ise Co seviyeleri ile vücut kütle indeksi, yağ kütlesi, mineral miktarı ve total aktivite kalorisi arasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif ilişkinin olmasıdır.

Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde, benzer şekilde içme suyu Co düzeylerinin obez çocuklara ait vücut kompozisyonlarına etkisi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Diğer taraftan, yüksek yağlı diyetle beslenen fareler üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada, CoCl₂’ün lipid metabolizması üzerine olumlu etkileri olduğu, HDL kolesterol, leptin ve adiponektin düzeylerini arttırdığı öte

yandan LDL, serbest yağ asitleri ve trigliserit düzeylerinde ise azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir³³.

Padilla ve ark. obez kişilerde serum kobalt düzeyleri ile BMI ve bel çevresi arasında negatif bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir³⁴. Lekhanova ve ark. rastgele seçilmiş 1521 kişi üzerinde yaptıkları çalışmalarında obezite ve hipertansiyon prevalansındaki artışın düşük kobalt düzeyi ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir³⁵. Tascilar ve ark. obez çocuklarda kontrol grubuna göre önemli düzeyde serum kobalt seviyelerinin düşük olduğunu bildirmişlerdir³⁶. Ayrıca, yapılan araştırmalarda, Co elementinin de aralarında bulunduğu bazı metallerin adipositin büyüklüğünü ve fonksiyonunu etkileyebileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda, Co elementi ile çocukların VKİ, yağ kütlesi arasında bulduğumuz bu pozitif ilişkinin tam olarak nedenini açıklamak mümkün olmamakla birlikte, daha önceki yapılan çalışmalar da²⁴, göz önüne alındığında adiposit hücrelerinin büyüklüğünü ve fonksiyonlarını etkileyerek yağ kütlesinde bir artışa neden olduğu ileri sürülebilir.

Çalışmamızda içme suyu Fe ve Co seviyeleri ile obezite arasında pozitif ilişki bulunmasına karşın içme suyunda bir diğer eser element olan Se düzeylerinin çocuklara ait vücut yağ kütlesi, yağ yüzdesi ve vücut yoğunluğu değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif ilişki gösterdiği bulundu.

Se vücudumuzda birçok enzimin kofaktörü olmakla birlikte yağ dokusu hariç diğer dokularda bir miktar bulunur. Buna bağlı olarak Se'dan zengin beslenen bireylerin obezite oranı daha düşüktür. Bizim çalışmamızda obezite Se arasında negatif ilişki bulunmuştur³⁷.

Kimmons ve ark. çalışmalarında aşırı kilolu ve obez kişilerde serum selenyum düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük düzeylerde olduğunu rapor etmişlerdir³⁸. Arnaud ve ark. 13017 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada (7876 kadın ve 5141 erkek) sadece kadınlarda obezite ile düşük selenyum düzeylerini ilişkili bulmuşlardır³⁹. Tascilar ve ark. ise obez çocuklar ve sağlıklı normal kilolu çocukların serum selenyum seviyeleri arasında herhangi bir fark bulamamışlardır³⁶. Sanchez ve ark. çalışmalarında plazma selenyum düzeyi ile obezite arasında herhangi bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir⁴⁰. Xanthakos ve ark. Se eksikliğine sebep olarak obezlerin sebze ve meyveden fakir bir diyet ile beslenmeleri ve artmış adiposit havuzunun negatif etkileri olduğunu öne sürmüşlerdir⁴¹. İlaveten obezlerdeki artmış oksidatif strese paralel Se'un antioksidant görevinden ötürü bu kişilerde serum seviyesinin azalabileceği yönünde

hipotezler de öne sürülmektedir⁴². Vücut yağ oranı ve VKİ ile orantılı olarak obez bireylerde oksidatif hasar biyolojik belirteçleri daha yüksek bulunmuştur⁴³. Obeziteye bağlı oksidatif stres artışı, adipoz dokunun artışı ile orantılıdır⁴⁴.

Ancak literatürde obezite ile içme suyu Se seviyesi arasındaki ilişkiyi inceleyen yeteri kadar araştırma bulunmadığı için çalışmamızda elde edilen yerine daha ileri çalışmaların yapılması kanaati hâsıl olmuştur. Bununla birlikte Se antioksidan sistemin bir üyesi olması ve Se'nin yetersiz olduğu içme suyunu tüketen çocukların obeziteye yatkınlık göstermesi obezite ve oksidatif stres ilişkisinden kaynaklanabilir. İnsanda hayati öneme sahip olan içme suyu ve yine toplumun en önemli kısmını oluşturan çocuklar üzerine literatürde benzer bir çalışmaya rastlanmaması da bu noktadaki eksikliği göstermektedir. Çünkü çocuklar, bir toplumda beslenme yetersizliğinin veya beslenme ile ilişkili hastalıkların yansımalarının en hızlı şekilde gözlemlendiği hassas varlıklardır.

Sonuç olarak içme suyu Fe, Co ve Se düzeylerinin çocukların vücut kompozisyonları ile olan ilişkisinden yola çıkarak içme suyu Fe ve Co'nun yüksek düzeyleri ile Se'un düşük düzeylerinin 13–18 yaş aralığındaki çocuklarda obezite riski oluşturabileceği ve içme suyundaki bu elementlerin çocuklarda vücut yağ oluşumuna etki edebileceği düşünülmektedir. Bu etkiyi elementlerin adiposit hücrelerinin büyüklüğünü ve fonksiyonlarını etkileyerek, adipositlerdeki trigliserit yıkılımını azaltarak veya oksidan/antioksidan dengesinde değişiklik oluşturarak yaptığı kanaatine varıldı.

Kaynaklar

1. Racette SB, Deusinger SS, Desusinger RH. Obesity. Overview of prevalence, etiology, and treatment. *Phys Ther* 2003;83(3):276–88.
2. Köksal G, Özel HG. Çocukluk ve Ergenlik Döneminde Obezite. TC. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Yay. Klasmat Matbaacılık, Ankara 2008.
3. Diamanti-Kandaraki E, Bergiele A. The influence of obesity on hyperandrogenism and infertility in the female. *Obes Rev* 2001;2(4):231–8.
4. Michelmores KF. Polycystic ovary syndrome in adolescence and early adulthood. *Hum Fertil* 2000;3(2):96–100.
5. Neymotin F, Sen U. Iron and obesity in females in the United States. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19(1):191–9.
6. Manios Y, Moschonis G, Chrousos GP, Lionis C, Mougios V, Kantilafi M, et al. The double burden of obesity and iron deficiency on children and adolescents in Greece: the Healthy Growth Study. *J Hum Nutr Diet* 2013;26:470–8.

7. Chung JH, Yum KS. Correlation of hair mineral concentrations with insulin resistance in Korean males. *Biol Trace Elem Res* 2012;150(1-3):26-30.
8. Azab SF, Saleh SH, Elsaed WF, Elshafie MA, Sherief LM, Esh AM. Serum trace elements in obese Egyptian children: a case-control study. *Ital J Pediatr* 2014;40:20.
9. Moschonis G, Chrousos GP, Lionis C, Mougios V, Manios Y. Healthy Growth Study group. Association of total body and visceral fat mass with iron deficiency in preadolescents: the Healthy Growth Study. *Br J Nutr* 2012;108(4):710-9.
10. Yerlikaya H, Aysun T. Obezite ve eser elementler. *Endokrinolojide Diyalog* 2012;9(2):64-70.
11. García OP, Ronquillo D, del Carmen Caamaño M, Martínez G, Camacho M, López V, et al. Zinc, iron and vitamins A, C and E are associated with obesity, inflammation, lipid profile and insulin resistance in Mexican school-aged children. *Nutr* 2013;5(12):5012-30.
12. Yang CY, Chiu HF. Calcium and magnesium in drinking water and the risk of death from hypertension. *Am J Hypertens*, 1999;12(1):894-9.
13. Piper AM. A Graphic procedure in geochemical interpretation of water analyses: *Am Geophys Union Transactions* 1944;25(1):914-23.
14. Novakova S, Nikolchev G, Mautner G, Angelieva R, Dinoeva S. Effect of several microelements contained in drinking water on the development of atherosclerosis. *Probl Khig* 1983; 8:121-31.
15. Edition F. Guidelines for Drinking-water Quality. WHO chronicle 2011;38(4):104-8.
16. Leão AL, dos Santos LC. Micronutrient consumption and overweight: is there a relationship? *Rev Bras Epidemiol* 2012;15(1):85-95.
17. Cetin I, Nalbantcilar MT, Tosun K, Nazik A. How Trace Element Levels of Public Drinking Water Affect Body Composition in Turkey. *Biol Trace Elem Res* 2017.
18. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index for Turkish children. *Acta Pediatr* 2006;95(2):194-8.
19. Hughes JM, Li L, Chinn S, Rona RJ. Trends in growth in England and Scotland 1972 to 1994. *Arch Dis Child* 1997;76(3):182-9.
20. Fuller NJ, Fewtrell MS, Dewit O, Elia M, Wells JCK. Segmental bioelectrical impedance analysis in children aged 8-12y:2. The assessment of regional body composition and muscle mass. *Int J Obesity* 2002;26(5):692-700.
21. Sarıtaş N, Özkarağaç İ, Pepe O, Büyükepeççi S. Üniversiteli erkek öğrencilerin vücut yağ yüzdelerinin üç farklı yöntemle değerlendirilmesi. *J Health Sci* 2011;20(2):107-15.
22. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis—parts I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004; 23(5):1226-43.
23. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* 2005;12(10):1161-208.
24. Kawakami T, Sugimoto H, Furuichi R, Kadota Y, Inoue M, Setzu K, et al. Cadmium reduces adipocyte size and expression levels of adiponectin and Pdgfr α in adipose tissue. *Toxicol* 2010;267(1-3):20-6.
25. Hasten DL, Rome EP, Franks BD, Hegsted M. Effects of chromium picolinate on beginning weight training students. *Int J Sport Nutr* 1992;2(4):343-50.
26. Bartholmey SJ, Sheerman AR. Carnitine levels in iron-deficient rat pups. *J Nutr* 1985;115(1):138-45.
27. Bristow-Craig HE, Strain JJ, Welch RW. Iron status, blood lipids and endogenous antioxidants in response to dietary iron levels in male and female rats. *Int J Vit Nut Res* 1994;64(4):324-9.
28. Neymotin F, Sen U. Iron and obesity in females in the United States. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19(1):191-9.
29. Zimmermann MB, Zeder C, Muthayya S, Winichagoon P, Chaouki N, Aeberli I, et al. Adiposity in women and children from transition countries predicts decreased iron absorption, iron deficiency and a reduced response to iron fortification. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(7):1098-104.
30. Ausk KJ, Ioannou GN. Is obesity associated with anemia of chronic disease? A population-based study. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(10):2356-61.
31. Jehn M, Clark JM, Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U. S. adults. *Diabetes Care* 2004;27(10):2422-8.
32. Gilbert-Diamond D, Baylin A, Mora-Plazas M, Villamor E. Chronic inflammation is associated with overweight in Colombian school children. *Nutr Met Cardiovasc Dis* 2012;22(3):244-51.
33. Kawakami T, Hanao N, Nishiyama K, Kadota Y, Inoue M, Sato M, et al. Differential effects of cobalt and mercury on lipid metabolism in the white adipose tissue of high-fat diet induced obesity mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012;258(1):32-42.
34. Padilla MA, Elobeid M, Ruden DM, Allison DB. An examination of the association of selected toxic metals with total and central obesity indices: NHANES 99-02. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7(9):3332-47.
35. Lekhanova EN, Bakhtina EA, Buganov AA. Effect of cobalt on risk factors for chronic noninfectious diseases in Yamal dwellers. *Gig Sanit* 2010;(1):4-6.
36. Tascilar ME, Ozgen IT, Abaci A, Serdar M, Aykut O. Trace elements in obese Turkish children. *Biol Trace Elem Res* 2011;143(1):188-95.
37. Aksoy M. Beslenme Biyokimyası Kitabı. "Beslenme Biyokimyası ve İz Elementler", Ankara, 2000.
38. Kimmons JE, Blanck HM, Tohill BC, Zhang J, Khan LK. Associations between body mass index and the prevalence of low micronutrient levels among US adults. *Med Gen Med* 2006;8(4):59.
39. Arnaud J, Bertrais S, Roussel AM, Arnault N, Ruffieux D, Favier A, et al. Serum selenium determinants in French adults: the SU.VI.M. AX study. *Br J Nutr* 2006;95(2):313-20.
40. Sánchez C, López-Jurado M, Aranda P, Llopis J. Plasma levels of copper, manganese and selenium in an adult population in southern Spain: influence of age, obesity and lifestyle factors. *Sci Total Environ* 2010;408(5):1014-20.
41. Xanthakos SA. Nutritional deficiencies in obesity and after bariatric surgery. *Pediatr Clin North Am* 2009;56(5):1105-21.
42. Alasfar F, Ben-Nakhi M, Khoussheed M, Kehinde EO, Alsalem M. Selenium is significantly depleted among morbidly obese female patients seeking bariatric surgery. *Obes Surg* 2011;21(11):1710-13.
43. Chen MD, Lin PY. Zinc-induced hyperleptinemia relates to the amelioration of sucrose-induced obesity with zinc repletion. *Obes Res* 2000;8(7):525-9.
44. Avignon A, Hokayem, Bisbal C, Lambert K. Dietary antioxidants: do they have a role to play in the on going fight against abnormal glucose metabolism? *Nutr* 2012;28(7-8):715-21.



Deacetylation of Androgen Receptor by SIRT2 and its Dysregulation Promotes Pathogenesis and Progression of Prostate Cancer

Androjen Reseptörünün SIRT2 ile Diasetilasyonu ve Bundaki Eksiklik Prostat Kanseri Patojenite ve İlerlemesini Uyarır

Özkan Özden

Kafkas Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, Kars, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The purpose of the study was to investigate whether the androgen receptor (AR) whose activity is closely associated with prostate cancer is post-translationally regulated by a NAD⁺ dependent and aging associated protein, sirtuin2 (SIRT2).

Material and Method: Immunoprecipitation-Western blotting was conducted to examine the association of the AR and SIRT2 in cultured 293T and LNCaP cells. In addition, we performed in vitro deacetylation assays using purified SIRT2 and AR proteins.

Results: SIRT2 gene removal mouse prostate had hyper-acetylated the AR. In vitro and in vivo interaction assays revealed that SIRT2 physically interacted with the AR in prostate cancer cell line LNCaP. Finally, SIRT2 deacetylated the AR in vitro conditions.

Conclusion: SIRT2 interacted with the AR and deacetylated it. Identifying partners of the AR and molecular mechanisms of its regulation is curial for understanding the pathogenesis of prostate cancer. Using small molecules to activate SIRT2 might be an important clinical approach to prevent, treat or delay the prostate cancer progression.

Key words: prostate; cancer; post-translational regulation; sirtuin; deacetylation

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, aktivitesi prostat kanseriyle yakın ilişkili olan androjen reseptörünün (AR), NAD⁺'ye bağımlı ve yaşlanmayla alakalı bir protein olan sirtuin2 (SIRT2) tarafından post-translasyonel olarak düzenlenmesini araştırmaktır.

Materyal ve Metot: İmmunolojik çökeltme-Western blot teknikleriyle AR ve SIRT2 arasındaki etkileşim 293T ve LNCaP hücre kültürlerinde incelenmiştir. İlaveten, saflaştırılmış SIRT2 ve AR proteinleriyle in vitro diasetilasyon çalışmaları yapılmıştır.

Bulgular: SIRT2 geni uzaklaştırılmış farenin prostatındaki AR aşırı derecede asetile edildi. In vitro ve in vivo etkileşim deneyleri SIRT2'nin AR'la fiziksel etkileşim gösterdiğini ortaya çıkarttı. Son olarak, SIRT2, AR'ı in vitro koşullarda diasetile etti.

Sonuç: SIRT2, AR ile etkileşim kurup onu diasetile etti. AR'a bağlanan diğer proteinler ve onun düzenlenmesinin moleküler mekanizmasını tanımlamak, prostat kanserinin patojenitesini anlamak açısından büyük bir öneme sahiptir. SIRT2'yi küçük moleküller aracılığıyla aktive etmek prostat kanserinin engelleme, tedavi etme veya gelişimini yavaşlatmak açısından klinik öneme sahip olabilir.

Anahtar kelimeler: prostat; kanser; post-translasyonel düzenleme; sirtuin; diasetilasyon

Introduction

Prostate cancer is the most common non-skin cancer, and in 2016 there will be approximately 180,890 new cases of prostate cancer and an estimated 26,120 people will die of this disease in the USA¹. Androgen receptor (AR) and its downstream signaling play a crucial role in the normal development and function of the prostate^{2,3}. AR is a DNA-binding transcription factor governing the development and maintenance of the male sexual phenotype. Upon binding of androgenic hormones, such as testosterone or dihydrotestosterone (DHT) in the cytoplasm, the AR translocates into the nucleus and regulates the expression of genes related to differentiation, proliferation, and apoptosis⁴. Abnormal function of the AR has been proposed to be one of the main reasons for the progression of human prostate cancer^{5,6}. Decrease in AR activity through androgen suppression is one of the hormonal treatment strategies for prostate cancer^{3,7}. Post-translational modifications of the AR by phosphorylation, sumoylation,

and acetylation direct its subcellular localization, association with co-activators or co-repressors, and DNA binding ability⁸⁻¹⁰. It has been shown that AR is acetylated by histone acetyltransferases (HATs), including p300, P/CAF, and TIP60; and consequently activated⁸. Acetylation of AR by these HATs increases its access to androgen-responsive elements activity which might be the physiological consequence of hormone-activated AR signaling with testosterone or DHT¹¹.

Sirtuin (SIRT) deacetylases have seven members in mammals and the silent information regulator 2 (Sir2) protein in *Saccharomyces cerevisiae* is the founding member of this protein family. Seven SIRTs are found in different compartments within the cells. SIRT3, 4 and 5 are located in the mitochondria, SIRT1, 6 and 7 are mainly located in the nuclei, and SIRT2 is primarily located in the cytoplasm but it can translocate into the nucleus during cell cycle¹². SIRTs have been reported to be involved in aging, longevity, stress response, regulation of metabolism, gene silencing, and DNA repair. SIRT2 is generally considered a tumor suppressor because SIRT2 gene removed mice develop a gender specific tumorigenesis¹³. While male mice primarily develop liver tumors, female mice develop mammary tumors. In addition, these SIRT2 KO mice also developed tumors in the prostate gland¹³. SIRT2 has multiple biological roles such as cell cycle progression, genomic stability, microtubule dynamics, cellular metabolism, and ligand-induced hormone signaling^{14,15}.

Although acetylation of AR, and its subsequent activation has been well studied, there is not much known about which deacetylases remove the acetyl groups and its physiological and pathological importance. SIRT1 binds and deacetylates the AR at a conserved lysine aminoacid and represses its transcriptional activity¹¹. These investigators suggested that deacetylation of AR may decrease its activity and might help prevent prostate cancer occurrence or progression^{11,16}. In our study, we investigated if AR could serve as a direct substrate for the SIRT2 NAD⁺-dependent deacetylase which may ultimately lead to improvement of clinical approaches for the prevention and treatment of prostate cancer.

Material and Method

Cell Culture and Transfection

293T and androgen-sensitive LNCaP human prostate adenocarcinoma cells were maintained in a 37°C

incubator with 5% CO₂ and 21% oxygen in Dulbecco's Modified Eagle's medium (DMEM) containing 10% fetal bovine serum (FBS) as described previously¹³. Transfection efficiency of 293T cells was approximately 70% as determined using a GFP vector. SIRT2 wild type (WT) and knockout (KO) prostate tissue extracts from WT and KO mice were obtained from¹³.

Immunoprecipitation (IP) of HA-tagged SIRT2 and FLAG-tagged AR

Immunoprecipitation was performed as previously reported¹⁵. Briefly, HA-tagged SIRT2 and Flag-tagged AR overexpressing 293T cells and LNCaP prostate cancer cell lines were lysed with IP buffer, including protease and phosphatase inhibitors. Total cell extracts were incubated with anti-FLAG (Sigma, St. Louis, MO), anti-HA primary antibodies (Santa Cruz), anti-SIRT2 or anti-AR antibodies for 16 h at 4°C, followed by the incubation with magnetic beads (Dynabeads; Life Technologies Carlsbad, CA) for 2 h. After washing three times with IP buffer, bound proteins were extracted by boiling the samples in the loading buffer for 7 min, and isolated proteins were resolved via 10% SDS PAGE.

Western Blotting

Western blotting on nitrocellulose membrane was performed using Turbo transfer system (BioRad). PVDF membranes were incubated with anti-AR (Santa Cruz), anti-SIRT2 (Sigma), acetyl-lysine (Immunochem), anti-HA (Cell Signaling), and anti-FLAG (Sigma) primary antibodies for 16 h at 4°C.

In vitro Deacetylation Assay

In vitro deacetylation assays was performed as published previously by our lab¹⁷. Briefly, 293T cells were transiently transfected with FLAG tagged-AR and one of the HATs (p300, P/CAF, and TIP60) with PEI. 24 h after transfection, cells were exposed to trichostatin A (TSA) and nicotinamide (NAM) for 10 h to hyperacetylate proteins. Next, cells were harvested and lysed with IP buffer, and proteins were isolated. For *in vitro* deacetylation assay, after isolation of Flag-tagged AR protein, an *in vitro* deacetylation reaction in a 1.5 mL Eppendorph tube was set up. Briefly, commercially available recombinant SIRT2 enzyme, hyperacetylated purified AR protein as a substrate, and NAD⁺ co-factor to activate the enzyme were mixed within a tube at 37°C for 3 h.

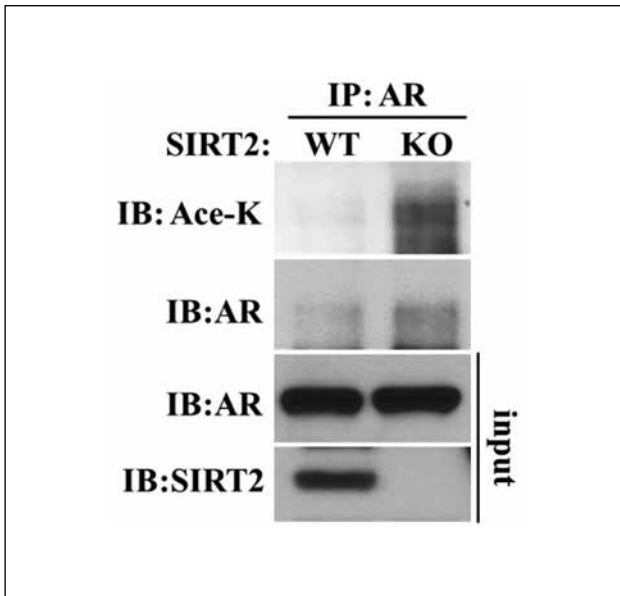


Figure 1. AR is hyper-acetylated in *SIRT2*^{-/-} mouse prostate. *SIRT2*^{+/+} and *SIRT2*^{-/-} prostate extracts (1 mg of protein from each) were immunoprecipitated with the anti-AR antibody, separated, and subsequently immunoblotted with an anti-panacetyllysine, and anti-AR as a loading control, and anti-*SIRT2* antibody.

Results

AR is Hyperacetylated in SIRT2 KO (SIRT2^{-/-}) Mouse Prostate

Prostate tissue extracts from *Sirt2*^{+/+} and *Sirt2*^{-/-} mice were IPed with anti-FLAG antibody, separated, and subsequently immunoblotted with anti-pan acetyllysine showing that AR exhibited increased protein acetylation in mice lacking *SIRT2* enzyme (Fig. 1).

SIRT2 Associates with the AR

To determine if there is a physical interaction between the AR and *SIRT2*, an overexpression system was used. 293T cells were transfected with FLAG-AR and HA-*SIRT2* followed by immunoprecipitation (IP) with an anti-HA antibody to immunoprecipitate the *SIRT2* (Fig. 2a) or anti-FLAG antibody to immunoprecipitate AR (Fig. 2b). Samples were subsequently immunoblotted with either an anti-FLAG antibody to detect the expression of the AR (Fig. 2a) or anti-HA to determine the expression of *SIRT2* (Fig. 2b). These results displayed an interaction between *SIRT2* and the AR using an exogenous system.

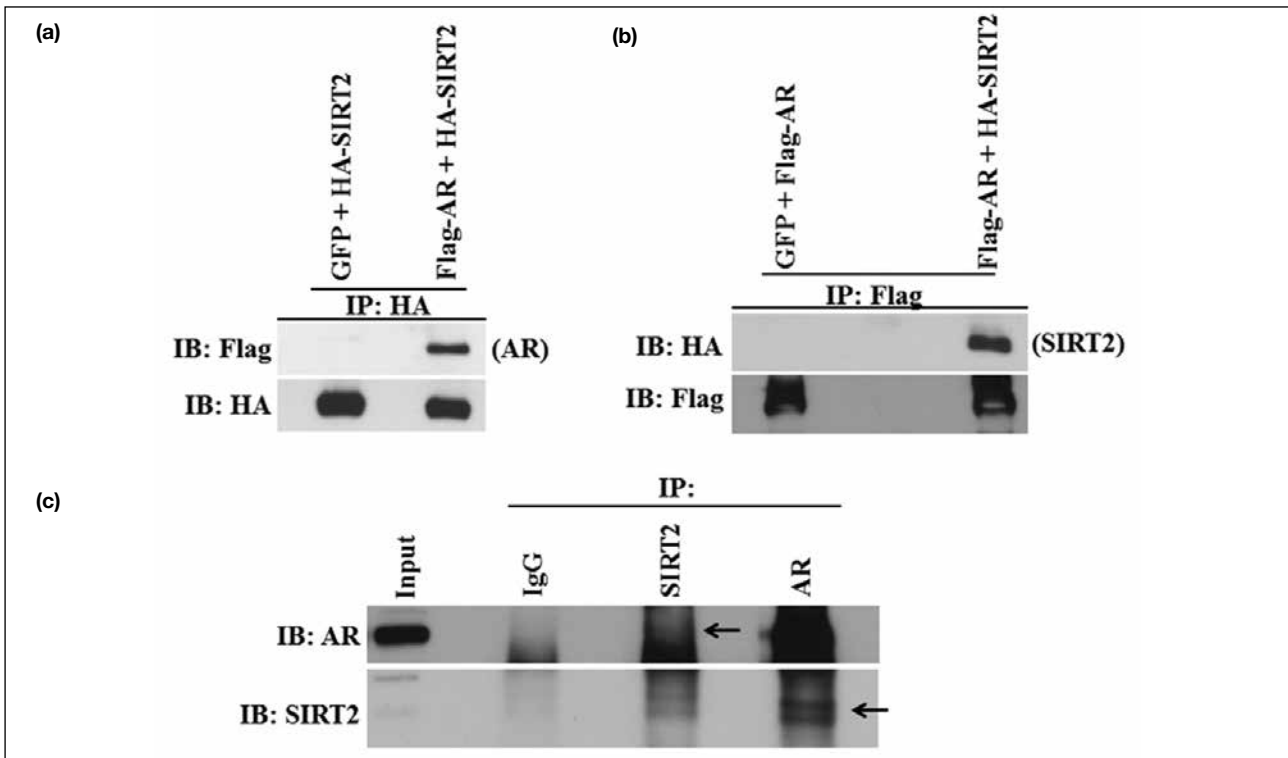


Figure 2. a–c. *SIRT2* physically interacts with AR. Protein-protein interaction between *SIRT2* and the AR proteins was investigated by an overexpression system using IP and western blotting techniques. HA-tagged *SIRT2* and FLAG-tagged AR overexpressing 293T cell line extracts were immunoprecipitated with anti-HA (a) or anti-FLAG (b) antibodies, and subsequently immunoblotted with anti-Flag antibody (a) or anti-HA (b). LNCaP cells were harvested and endogenous *SIRT2* or AR were immunoprecipitated, separated, and immunoblotted with an anti-AR or anti-*SIRT2* antibody. IgG was used as a negative control and AR immunoprecipitation was used as a positive control (c).

This interaction was also confirmed between endogenous AR and endogenous SIRT2 by IP experiments using anti-AR or anti-SIRT2 antibodies in LNCaP cells (Fig. 2c).

AR is Deacetylated by SIRT2 in vitro

To determine if the AR is a direct SIRT2 deacetylation target, 293T cells were transiently transfected with 5 μ g FLAG-AR along with 5 μ g one of the HATs (p300, P/CAF, and TIP60), and extracts were immunoprecipitated with FLAG antibody to isolate the AR. Isolated AR protein was divided into 6 reactions and each was mixed with recombinant SIRT2, without or with NAD⁺, followed by immunoblotting with anti-acetyllysine, anti-AR, and anti-SIRT2 antibodies. *In vitro* deacetylation assay revealed that SIRT2 deacetylated the AR (Fig. 3).

In summary, in this study, we showed that removal of SIRT2 gene in mice resulted in hyperacetylation of the AR in the prostate gland. SIRT2 interacted with the AR in prostate cancer cell line and deacetylated it. These results suggested that SIRT2 regulated acetylation of the AR in the prostate gland.

Discussion

Prostate cancer is a disease of aging and it more frequently occurs in older men than younger men⁶. SIRT2s are closely

associated with aging and longevity. Therefore, it is important to identify the contributory connection between mechanisms of aging and prostate cancer. It has been reported that the expression of SIRT2s decreases as individuals age and elevated in cancer cells¹⁸. SIRT2s could be one of the connections between aging and age related diseases, such as in prostate cancer. Inhibition of the activity or the expression of the AR through hormonal therapy or modulation of AR signal transduction pathways using small molecules, may prevent or delay prostate cancer progression^{7,19}. Therefore, it is important to identify the molecular mechanisms suppressing and activating the AR activity, and SIRT2 can be one of the candidates for this.

SIRT1 interacted with and deacetylated AR in cultured prostate cancer cells; and ultimately repressed AR activity¹¹. When these investigators mutated lysine at K630 in the AR, these cells became resistant to SIRT1-mediated AR activity repression indicating the importance of this K630 for acetylation by SIRT1¹¹. Likewise, in our study, another SIRT enzyme, SIRT2 interacted with the AR. Acetylation site of AR might be the same for both SIRT1 and SIRT2. Although SIRT1 and SIRT2 have similar amino acid homology and activity, they display different substrate specificities, subcellular localization, and functions. Deacetylation of AR by both SIRT1 and SIRT2 underscores the importance of acetylation/deacetylation events, perhaps in different physiological and pathological conditions of the prostate.

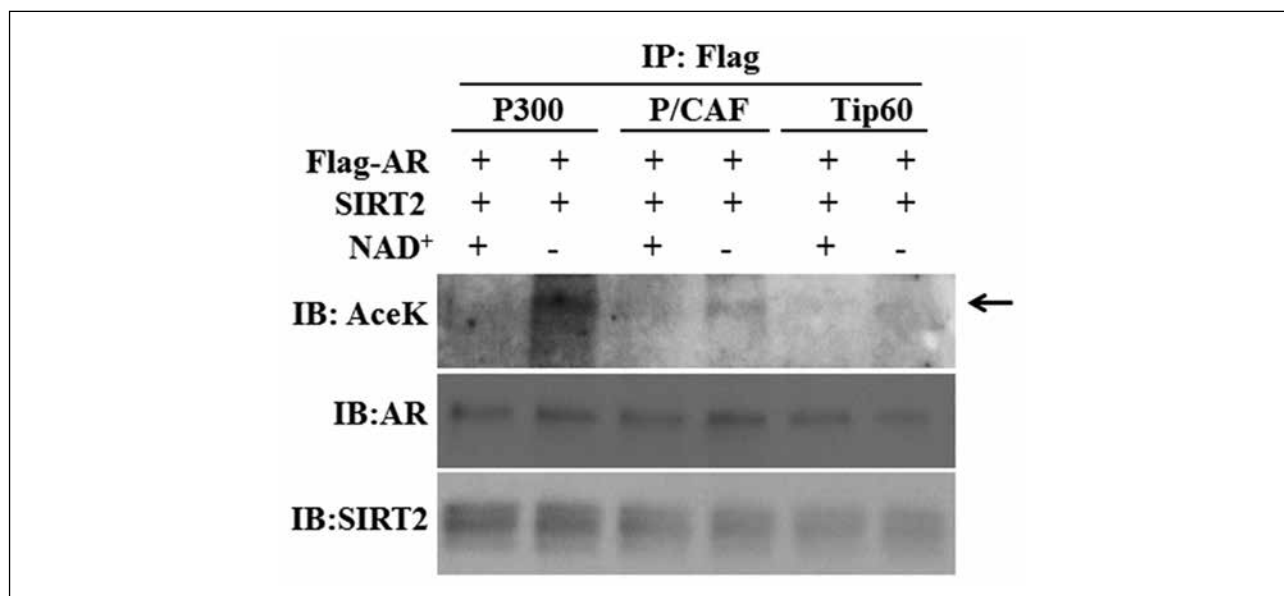


Figure 3. SIRT2 deacetylated the AR *in vitro*. Purified acetylated Flag-AR was mixed with purified SIRT2, without or with NAD⁺, and samples were immunoblotted with anti-pan acetyl-lysine. As loading controls, anti-AR and anti-SIRT2 antibodies were used.

Overexpression of SIRT1 decreased cellular proliferation and contact-independent growth in soft agar in prostate cancer cell lines indicating tumor suppressing action of SIRT1 on LNCaP prostate cancer cell line¹¹. Our results also suggest that SIRT2 might have an anti-tumorigenic qualities against prostate cancer similar to SIRT1, and further characterization is under way in your laboratory.

Although SIRT1s are generally considered a tumor suppressor in normal tissues, their expressions have been reported to be upregulated in various cancers. SIRT1, for example, has been reported to be significantly overexpressed in human prostate cancer tissue samples compared with normal prostate tissue samples²⁰. It is currently not clear whether SIRT2 has dual roles as a tumor suppressor in noncancerous tissues while having oncogenic roles cancerous tissues. SIRT2 overexpression in cancerous tissues might be due to a broken feedback loop, and furthermore other dominant pathways might induce the activity of AR in advanced stages of prostate cancer. Therefore, it will be important to determine that whether a SIRT2 activator or inhibitor should be used may depend on the stage or grade of the prostate cancer²¹.

In conclusion, understanding the regulation and complexities of the AR signaling and the modulation by SIRT1s in the progression to prostate cancer is essential in developing preventative or treatment strategies using SIRT2 activators and inhibitors.

Declaration of Conflicting Interests

The author declares that he has no conflict of interest.

Financial Disclosure

No financial support was received.

References

1. SEER Cancer Statistics Factsheets: Prostate Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> (Accessed: 24th March 2016).
2. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, Baek SH, Chen R, Vessella R, Rosenfeld MG, Sawyers CL. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nature Med* 2004;10:33–9.
3. Tan MHE, Li J, Xu HE, Melcher K, Yong EL. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacol Sinica* 2015;36:3–23.
4. Lonergan PE, Tindall DJ. Androgen receptor signaling in prostate cancer development and progression. *J Carcinog* 2011;10:20.
5. Sadi MV, Walsh PC, Barrack ER. Immunohistochemical Study of Androgen Receptors in Metastatic Prostate-Cancer - Comparison of Receptor Content and Response to Hormonal-Therapy. *Cancer* 1991;67:3057–64.
6. Deutsch E, Maggiora L, Eschwege P, Bourhis J, Soria JC, Abdulkarim B. Environmental, genetic, and molecular features of prostate cancer. *Lancet Oncol* 2004;5:303–13.
7. Heinlein CA, Chang CS. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocrine Rev* 2004;25:276–308.
8. Fu MF, Wang CG, Wang J, Zafonte BT, Lisanti MP, Pestell RG. Acetylation in hormone signaling and the cell cycle. *Cytokine & Growth Factor Rev* 2002;13:259–76.
9. Fu MF, Rao M, Wang CG, Sakamaki T, Wang J, Di Vizio D, Zhang XP, Albanese C, Balk S, Chang CS, et al. Acetylation of androgen receptor enhances coactivator binding and promotes prostate cancer cell growth. *Mol Cell Biol* 2003;23:8563–75.
10. Gioeli D, Paschal BM. Post-translational modification of the androgen receptor. *Mol Cell Endocrinol* 2012;352:70–8.
11. Fu M, Liu M, Sauve AA, Jiao X, Zhang X, Wu X, Powell MJ, Yang T, Gu W, Avantaggiati ML, et al. Hormonal control of androgen receptor function through SIRT1. *Mol Cell Biol* 2006; 26:8122–35.
12. Tao RD, Leclerc J, Yildiz K, Park SH, Jung B, Gius D, Ozden O. Changes in gene expression in SIRT3 knockout liver cells. *Tr J Biol* 2015;39:380–7.
13. Kim HS, Vassilopoulos A, Wang RH, Lahusen T, Xiao Z, Xu X, Li C, Veenstra TD, Li B, Yu H, et al. SIRT2 maintains genome integrity and suppresses tumorigenesis through regulating APC/C activity. *Cancer Cell* 2011;20:487–99.
14. Park SH, Zhu YM, Ozden O, Kim HS, Jiang HY, Deng CX, Gius D, Vassilopoulos A. SIRT2 is a tumor suppressor that connects aging, acetylome, cell cycle signaling, and carcinogenesis. *Translational Cancer Res* 2012;1:15–21.
15. Ozden O. SIRT2-JAK1 Interaction Decreases IL-6 Induced Inflammatory Response in Cancer Cells. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2015;21:813–7.
16. Dai Y, Ngo D, Forman LW, Qin DC, Jacob J, Faller DV. Sirtuin 1 is required for antagonist-induced transcriptional repression of androgen-responsive genes by the androgen receptor. *Mol Endocrinol* 2007;21:1807–21.
17. Ozden O, Park SH, Wagner BA, Yong Song H, Zhu Y, Vassilopoulos A, Jung B, Buettner GR, Gius D. SIRT3 deacetylates and increases pyruvate dehydrogenase activity in cancer cells. *Free Radic Biol Med* 2014;76:163–72.
18. Fraga MF, Agrelo R, Esteller M: Cross-talk between aging and cancer - The epigenetic language. *Biogerontol Mech Intervent* 2007;1100:60–74.
19. Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P, Tanner M, Keinänen R, Palmberg C, Palotie A, Tammela T, Isola J, Kallioniemi OP. In-Vivo Amplification of the Androgen Receptor Gene and Progression of Human Prostate-Cancer. *Nature Genetics* 1995;9:401–6.
20. Jung-Hynes B, Nihal M, Zhong WX, Ahmad N. Role of Sirtuin Histone Deacetylase Sirt1 In Prostate Cancer A Target For Prostate Cancer Management Via Its Inhibition? *Journal of Biol Chem* 2009;284:3823–32.
21. Karadağ MA, Çeçen K, Demir A, Bağcıoğlu M, Kocaaslan R, Sofikerim M. Prostat kanserinde fokal tedavi alternatifleri. *Kafkas J Med Sci* 2015; 5(1): 18–24.



Polikistik Over Sendromlu ve Normal Menstrüel Sikluslu Kadınlarda İnsülin Duyarlılığı Düzeylerinin Kıyaslanması

Comparison of Insulin Sensitivity Levels in Women with PCOS and Women with Regular Menses

Özgür Yılmaz¹, Halil Gürsoy Pala², Burcu Artunç Ülkümen²

¹Manisa Merkezefendi Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği; ²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Although pathophysiology of polycystic ovary syndrome (PCOS) has not been fully understood, it has been suggested that decreasing insulin sensitivity may have a pivotal role in this disorder. In this study it was aimed that as a non invasive technique, quantitative insulin sensitivity check index-(QUICKI) levels which has reflected the insulin sensitivity status, were compared in women with PCOS and regular menses. Additionally, we evaluated whether this index may have been used in clinical practice of PCOS.

Material and Method: Fifty women with PCOS and fifty age and body mass index matched healthy women with regular menses were retrospectively evaluated. Serum fasting glucose, insulin and testosterone concentrations were assessed. QUICKI and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) indice was calculated.

Results: There were no significant differences in between two groups according to both QUICKI (PCOS group=0.329±0.022 vs. Control group=0.333±0.019; p=0.39) and HOMA-IR (PCOS group=3.057±1.468 vs. Control group=2.717±1.037; p=0.184). QUICKI was not significantly correlated with glucose (p=0.136) and testosterone levels (p=0.227), whereas significantly negative correlated with both insulin (r=-0.925, p<0.001), and HOMA-IR (r=-0.95, p<0.001).

Conclusion: Insulin sensitivity which should be appreciated a clinical condition in women with PCOS. In our country reliable reference ranges of insulin sensitivity/resistance status in PCOS still have not available. Therefore, it was suggested that advanced studies should prospectively execute the cut of values of insulin sensitivity in PCOS.

Key words: PCOS; QUICKI; insulin sensitivity

ÖZET

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS)'un patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla beraber insülin direncinin sendromun gelişmesinde merkezi bir rolü olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada insülin duyarlılığı durumunu yansıtan non-invaziv

kantitatif insülin duyarlılığı hesaplama indeksi' nin (quantitative insulin sensitivity check index-QUICKI) değerlerini PKOS'u olan ve adet düzeni normal olan kadınlar arasında karşılaştırıldı. Ayrıca bu indeksin klinik pratikte PKOS daki insülin duyarlılığı/direnci durumundaki kullanılabilirliğinin incelenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Retrospektif olarak 50 PKOS'lu kadın ile adet düzeni normal olan, 50 sağlıklı kadın yaş ve vücut kitle indeksi kıyaslamalı incelendi. Serum açlık glukoz, insülin ve testosteron konsantrasyonları değerlendirildi. QUICKI ve insülin direncinin homeostasis model değerlendirmesi (homeostasis model assessment of insulin resistance-HOMA-IR) indeksleri hesaplandı.

Bulgular: Her iki grup arasında QUICKI (PKOS grubu=0,329±0,022 ve kontrol grubu=0,333±0,019; p=0,39) ve HOMA-IR (PKOS grubu=3,057±1,468 ve kontrol grubu=2,717±1,037; p=0,184) yönünden anlamlı fark bulunmadı. QUICKI ile serum açlık glukoz konsantrasyonları (p=0,136) ve serum testosteron konsantrasyonları (p=0,227), arasında anlamlı korelasyon saptanmaz iken; hem serum açlık insülin konsantrasyonları (r=-0,925, p<0,001), hem de HOMA-IR (r=-0,95, p<0,001), arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Sonuç: PKOS'lu kadınlarda insülin duyarlılığı değerlendirilmesi gereken bir klinik durumdur. PKOS'da ülkemize ait insülin duyarlılığı/direnci durumlarını yansıtan güvenilir eşik değerleri halen mevcut değildir. Bundan ötürü ilerideki çalışmaların PKOS'daki insülin duyarlılığını prospektif olarak ortaya koyması önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: PKOS; QUICKI; insülin duyarlılığı

Giriş

Polikistik over sendromu (PKOS) doğurgan dönemdeki kadınlarda en sık görülen hormonal bozukluktur. Hastalık temel olarak oligo veya anovulasyon, biyokimyasal veya klinik hiperandrojenizm ve ultrasonografide polikistik ovarian morfoloji ile karakterizedir¹. PKOS 'un altta yatan patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış olmasına karşın; insülin direncinin sendromun gelişiminde merkezi bir rolü olduğu düşünülmektedir. PKOS'dan etkilenen kadınların büyük bölümünde insülin direnci

Halil Gürsoy Pala, 1359 sok. No: 5/8-9 Alsancak/Konak, İzmir - Türkiye,
Tel. 0505 525 23 32 Email. gursoypala@yahoo.com
Geliş Tarihi: 20.04.2016 • Kabul Tarihi: 07.06.2017

gözlenir². Bundan dolayı bu sendromdan etkilenen hastaların erken dönemde tesbit edilerek tedavi edilmeleri tip 2 diabetes mellitus'a ilerleyişlerini geciktirebilir³⁻⁶.

İnsülin direnci durumunun ortaya konulması için birçok laboratuvar yöntemi mevcuttur. Büyük bölümü serum glukoz ve insülin konsantrasyonları değerlerinden türetilen bu indeksler arasında halen PKOS da kabul görmüş referans değerleri olan bir indeks bulunmamaktadır. Kantitatif insülin duyarlılığı hesaplama indeksi (quantitative insulin sensitivity check index -QUICKI) girişimsel olmayan, serum açlık glukoz ve insülin konsantrasyonlarından elde edildiği içinde bir çok hastanede rutin olarak hesaplanabilen bir aritmetiksel indekstir. Bu çalışmada QUICKI değerlerini PKOS'lu ve normal menstrüel sikluslu kadınlar arasında kıyaslayarak, incelenen popülasyonda bu indeksin PKOS'daki insülin duyarlılığı durumunu yansıtmadaki yerinin incelenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot

Bu retrospektif çalışmaya ait veriler Manisa Merkezefendi Devlet Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum polikliniği' ne başvuran kadınlar arasında gerçekleştirildi. Veriler kayıtların bu hastanede kullanılan yazılım sistemi (Probel Bilgisayar Yazılım Donanım San. Tic. Ltd. Şti, İzmir, Türkiye) üzerinden geriye yönelik incelenmesi ile elde edildi. 50 PKOS'lu kadın ile adet düzeni normal olan, 50 sağlıklı kadın yaş ve vücut kitle indeksi kıyaslamalı olarak incelendi PKOS tanısı kronik oligomenore (Yıllık menstruasyon sayısının altı veya daha az sayıda olması), biyokimyasal hiperandrojenizm (serum total testosteron konsantrasyonunda yükseklik normal sınırlar: 0,04-4,18 ng/mL), yapılan klinik değerlendirmede hiperandrojenisme yol açacak başka klinik tablonun bulunmaması ve pelvik ultrasonografide polikistik ovarian morfoloji (her iki overde 0,8-1,2 cm büyüklüğünde çevresel yerleşimli on adet ve üzeri kistlerin varlığı) saptanması kriterlerine göre konulmuştu⁷. Menstrüel siklus düzeni normal, pelvik ultrasonografi değerlendirmesinde overlerde polikistik morfoloji olmayan ve serum total testosteron düzeyi normal sınırlar içinde bulunan olgular yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) kıyaslamalı olarak sağlıklı gruba dahil edildi. Gebe kadınlar, sigara içenler, erken menopoza dönemindeki kadınlar, emzirenler, tanı konulmuş hipertansiyon, diabetes mellitus, tiroid ve adrenal gland hastalığı bulunan kadınlar çalışmaya dahil edilmediler.

Insülin duyarlılığı kantitatif insülin duyarlılığı hesaplama indeksi (quantitative insulin sensitivity check

index-QUICKI) formülüne göre şu şekilde hesaplandı: QUICKI=1/[log (serum açlık insülin (mU/L)) + (log (serum açlık glukozu (mg/dL))]⁸. İnsülin direnci ise insülin direnci homeostatik model değerlendirme indeksinin (homeostasis model assessment of insulin resistance-HOMA-IR) belirtilen şu formülüne göre hesaplandı: HOMA-IR=[serum açlık insülin (mU/mL) X serum açlık glukoz (mg/dL)]/405⁹. QUICKI'nin referans değerleri 0,33±0,02 ile 0,31±0,01 aralığında iken; HOMA-IR'ın referans değerleri ise 2,47±1,15 ile 3,84±1,02 aralığında tanımlanmıştır¹⁰.

İstatistiksel analizler SPSS v.15,0 (SPSS Inc. Chicago, IL, ABD) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Değişkenler ortalama±standart sapma (SD), şeklinde ifade edildi. Değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Değişkenlerin birbirleri arasındaki korelasyonlar Pearson'nun korelasyon analizi ile değerlendirildi. P değerinin <0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma popülasyonuna ait klinik ve laboratuvar bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir. Her iki gruptaki kadınlar arasında yaş (p=0,123), boy (p=0,444), vücut ağırlığı (p=0,07), VKİ (p=0,11) ve bel çevresi (p=0,186) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaz iken; kalça çevresi ise PKOS'lu kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (109,12±15,45 cm'e karşın 102,3±9,746 cm; p=0,001).

PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında serum açlık glukoz konsantrasyonları (p=0,148), serum açlık insülin konsantrasyonları (p=0,279) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaz iken; serum total testosteron konsantrasyonları PKOS'lu kadınlarda anlamlı olarak yüksek saptandı (0,453±0,182 ng/mL'e karşın, 0,359±0,146 ng/mL; p=0,001). Her iki grup arasında ne QUICKI (p=0,39) ne de HOMA-IR (p=0,184) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi.

QUICKI ile tüm çalışma popülasyonunun klinik ve laboratuvar verileri arasındaki ilişkileri inceleyen korelasyon analizi Tablo 2'de sunulmuştur. QUICKI ile yaş arasında anlamlı fark mevcut saptanmadı (p=0,88). Bununla beraber QUICKI ile boy arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken (r=0,203, p=0,043); vücut ağırlığı (r=-0,344, p<0,001), VKİ (r=-0,401, p<0,001), bel çevresi (r=-0,347, p<0,001) ve kalça çevresi (r=-0,305, p=0,002) arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. QUICKI ile serum açlık glukoz konsantrasyonları (p=0,136) ve serum total testosteron (p=0,227)

Tablo 1. Çalışma popülasyonuna ait klinik ve laboratuvar bulguların kıyaslanması

	Kontrol (n=50)	PKOS (n=50)	p değeri
Yaş (yıl)	25,14±6,044	23,1±7,031	0,123
Boy (cm)	160,5±35,732	161,74±9,534	0,444
Vücut Ağırlığı (kilogram)	63,92±12,312	69,632±18,289	0,07
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	24,815±4,75	26,762±7,128	0,11
Bel çevresi (cm)	82,54±10,936	86,08±15,285	0,186
Kalça Çevresi (cm)	102,3±9,746	109,12±15,45	0,01
Serum Açlık Glukoz (mg/dL)	87,4±4,347	89,28±8,018	0,148
Serum Açlık İnsülin (µU/ml)	12,6212±4,903	13,9242±6,887	0,279
Serum Total Testosteron (ng/mL)	0,359±0,146	0,453±0,182	0,006
HOMA-IR	2,717±1,037	3,057±1,468	0,184
QUICKI	0,333±0,019	0,329±0,022	0,39

Bağımsız örnekler t-testi kullanıldı. Değişkenler ortalama±standart sapma şeklinde ifade edildi. p değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı kabul edildi. HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance, PKOS: Polikistik Over Sendromu; QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index.

Tablo 2. QUICKI ile klinik ve laboratuvar verileri arasındaki ilişkileri inceleyen korelasyon analizi sonuçları

	r	p
Yaş (yıl)	0,015	0,88
Boy (cm)	0,203	0,043
Vücut Ağırlığı (kilogram)	-0,344	<0,001
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	-0,401	<0,001
Bel çevresi (cm)	-0,347	<0,001
Kalça Çevresi (cm)	-0,305	0,002
Serum Açlık Glukoz (mg/dL)	-0,15	0,136
Serum Açlık İnsülin (µU/ml)	-0,925	<0,001
Serum Total Testosteron (ng/mL) 0,122		0,227
HOMA-IR	-0,95	<0,001

Pearson'un korelasyon analizi kullanıldı. r: Pearson korelasyon katsayısı. P değerinin 0,005'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

konsantrasyonları arasında anlamlı korelasyon saptanmaz iken; hem serum açlık insülin konsantrasyonları ($r=-0,925$, $p<0,001$), hem de HOMA-IR ($r=-0,95$, $p<0,001$), arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Tartışma

Çalışmada PKOS'lu kadınlar ile yaş ve VKİ eşleşmeli sağlıklı kadınlardan oluşan kontrol grubu arasında QUICKI değerleri arasında anlamlı fark bulunmaz iken; daha sık kullanılan HOMA-IR insülin direnci indeksi yönünden de anlamlı fark saptanmadı.

PKOS 'dan etkilenen kadınlar kronik düşük dereceli inflamasyon, dislipidemi, hipertansiyon, obezite, bozulmuş glukoz toleransı metabolik sendrom diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların artmış riski ile birliktelik gösterir^{11,12}. Bu çalışmada olduğu gibi PKOS'lu kadınların açlık glukoz değerleri çoğu zaman normal sınırlarda olmasına rağmen; glukoz intoleransına eğilimli oldukları

bilinmektedir. Bu metabolik yüke bir de vücut yağ kitlesi fazlalığı olarak bilinen obezitenin eklenmesi bu sendromdan etkilenen kadınların glukoz metabolizmasının daha da fazla bozulmasına yol açar. Hatta zayıf PKOS'lu kadınlardaki insülin duyarlılığındaki azalma seviyesinin PKOS'u olmayan obes kadınlarakine benzer derecede olduğu bildirilmiştir¹¹⁻¹³. Androjen fazlalığı cemiyeti obez PKOS'luların zayıf PKOS'lulara kıyasla tip 2 diyabetes mellitus gelişim riskinin daha fazla olmasından ötürü obes PKOS'lularda olası bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 diyabetes mellitus varlığının incelenmesi amacı ile 2 saatlik glukoz yükleme testinin rutin olarak uygulanmasını önermektedir¹⁴.

İnsülin duyarlılığını değerlendirmek için çeşitli yöntemler vardır. Bunlar arasında en değerli metot ise hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniğidir. Bununla beraber bu tekniğin hem emek yoğun hem de pahalı olmasından ötürü günlük klinik uygulama için çok elverişli değildir. Oral glukoz tolerans testindeki (OGTT) ölçümlerden türetilen "glukoz veya insüline ait eğrinin altındaki alan (area under curve-AUC)" ve OGTT'nin 2. saatindeki glukoz/insülin oranı gibi indekslerin yanı sıra, açlık insülin konsantrasyonları, glukoz/insülin oranı, HOMA-IR ve QUICKI gibi diğer metodlar uygulanması daha kolay ve maliyeti daha düşük olup klemp teknikleri ile de korele oldukları bildirilmiştir^{13,15,16}. Bu nedenlerle, bu çalışmada bu test metodlarından bazılarının değerlendirilmesi yapıldı. Öte yandan, bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 diyabetes mellitusu olan kadınlarda glukoz/insülin oranları, AUC insülin ve açlık insülin konsantrasyonu indekslerinin insülin duyarlılığını tam olarak yansıtamayabilecekleri de bildirilmiştir¹³.

PKOS'lu kadınlarda insülin duyarlılığındaki azalmanın derecesi ve sıklığı çeşitli ırksal ve etnik gruplar arasında farklılıklar sergiler. İncelenen popülasyonlar arasında saptanan bu farklı sonuçların sebepleri, genetik özellikler, fiziksel aktivite yoğunluğu ve diyet içeriklerindeki çeşitliliğe bağlı olabilir¹³. Ayrıca insülin direnci veya duyarlılığını tanımlamakta kullanılan parametrelerin eşik değerleri de incelenen popülasyonlara göre farklılıklar sergiler. Kauffman ve arkadaşları Amerika'da PKOS'u bulunan kadınlardaki insülin direnci varlığını serum açlık insülin konsantrasyonu değerlerine göre tanımlamışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre insülin direnci serum açlık insülin düzeylerinin beyaz kadınlarda 20 $\mu\text{U}/\text{mL}$ 'e eşit veya üzerinde olması ile tanımlanmış iken; Meksika kökenli kadınlarda ise açlık insülin düzeylerinin 23 $\mu\text{U}/\text{mL}$ 'e eşit veya üzerinde olması ile insülin direnci/insülin duyarlılığında azalmayı tanımlamışlardır¹⁷. Stovall ve ark. ise inceledikleri beyaz, Meksika kökenli, Asya'lı ve siyah Amerikalı kadınlardan oluşan çalışma grubunda insülin direncini tüm çalışma popülasyonu için açlık insülin konsantrasyonunun 20 $\mu\text{U}/\text{mL}$ 'e eşit veya üzerinde olması ile tanımlamışlardır. Diğer çalışmalara kıyasla saptamış oldukları bu daha düşük eşik değer, insülin direncinin hatalı olarak düşük oranda saptanması eğiliminden sakınmaya yardımcı olduğunu da bildirmişlerdir. Yapılan çalışmada PKOS'lu kadınlardaki serum açlık insülin konsantrasyonlarını ortalama 13,9242 \pm 6,887 $\mu\text{U}/\text{mL}$ bulundu ve bu değer sağlıklı gruba kıyasla anlamlı fark göstermiyordu. Bu durum incelenen PKOS'lu kadınların nisbeten obez olmamaları ve genç olmalarından kaynaklanıyor olabilir. Bununla beraber PKOS'daki obezite ile insülin duyarlılığındaki azalış arasındaki ilişkiye ait de farklı veriler mevcuttur. Yapılan çalışmalarda PKOS'lularda insülin direncinin varlığı obesiteden bağımsız bulunmuştur^{2,18}. Bu farklılık muhtemelen çalışma popülasyonunun tanımlanmasında kullanılan kriterlerden kaynaklanıyor olabilir. Biz çalışmamızda PKOS tanısında hiperandrojenemiyi tüm PKOS'lularda gerekli bir kriter olarak kullandık. Stovall ve ark.'nın çalışmasında PKOS tanımlamasında Amerikan ulusal çocuk sağlığı ve insan gelişimi enstitüsü (National Institute of Child Health and Human Development-NICHD) kriterleri ile uyumlu kriterleri kullanılmıştı^{13,15}. Ancak diğer çalışmalarda Rotterdam uzlaşma kriterleri kullanılmıştı ve bu durum popülasyonların farklı meydana gelmesine yol açabilir^{2,18}. Çünkü NICHD kriterleri hiperandrojenemi veya hiperandrojenizmi tanı için gerekli görür iken; Rotterdam kriterlerinde bu bulgular tanı için kesin olarak gerekli değildir. Tanı kriterlerindeki bu farklılık ise PKOS için birbirinden farklı çalışma gruplarınının

meydana gelmesine ve muhtemelen de farklı insülin direnci oranlarına sahip olunmasına yol açar. Çünkü insülin seks hormonu bağlayan globulin düzeylerini azaltmak suretiyle biyolojik aktif testosteron konsantrasyonlarını artırabileceği gibi; plazma androjen konsantrasyonlarındaki artışta insülinin temel hedef dokularından biri olan iskelet kasında insülin aracılı glukoz uptake' inin azalmasına sebep olabilir. Ve bu durumda insülin duyarlılığında azalmaya yol açar¹⁹.

Bu çalışmada PKOS'lu kadınlar ile kontrol grubu arasında ne HOMA-IR ne de QUICKI indeksleri yönünden anlamlı farklılık bulunamamasının nedeni temel olarak serum açlık insülin konsantrasyonları arasında fark saptanmaması olabilir. Çünkü PKOS'lu kadınlarda laboratuvar olarak saptanan insülin direnci serum açlık glukoz konsantrasyonlarındaki yükseklikten ziyade daha çok hiperinsülinemiden kaynaklanır. Gruplar arasında serum açlık insülin değerleri arasındaki farklılığın saptanamaması ise muhtemelen yaş farkı ve VKI farkı bulunmaması, çalışma gruplarının nispeten zayıf (ortalama VKI sağlıklı grup: 24,815 \pm 4,75 kg/m^2 ; PKOS: 26,762 \pm 7,128 kg/m^2) ve genç (ortalama yaş sağlıklı grup: 25,14 \pm 6,044 yıl; PKOS=23,1 \pm 7,031 yıl) kadınlardan meydana gelmesi olabilir. Ayrıca sigara kullanımı gibi insülin direncini artıran bağımsız değişkenlerin çalışma grubuna dahil edilmemesi de bu durumu etkilemiş olabilir^{12,19}. Dolayısı ile kıyaslanan çalışmalardaki sonuçlar sadece incelenen kadınların ait olduğu spesifik popülasyon için geçerli olabilir. İlave olarak bu indekslerin normal eşik değerlerini hesaplayıp tesbit etmek oldukça zordur. Obez PKOS'luların zayıf PKOS'lulara kıyasla daha fazla insülin dirençli oldukları beklenen bir durumdur. Bununla beraber zayıf, normal vücut ağırlıklı, kilo fazlası olan, obez ve morbid obeslerde insülin direnci başlangıç eşik değerleri nelerdir ve bozulmuş glukoz toleransını tarama testlerine ne zaman başlanmalıdır? Bu soruların halen kabul görmüş net yanıtları bulunmamaktadır. Klinik olarak belirtilen bu VKI değerlerine göre eşik değerlerin tanımlanmasından ziyade; korelasyon katsayıları kullanılarak hangi BMI değerinde hangi testin kullanılmasının belirlenmesi gerektiği önerilmiştir¹³. İlerideki çalışmalar güvenilir aritmetiksel katsayıları kullanarak incelenen popülasyona ait yeterli sensitivite, spesifite ve maliyet hesaplamalarını ortaya koyacak güçteki verileri içermelidir. İnsülin duyarlılığını ortaya koyan çoğu testin hazırlama, uygulama ve hesaplamasındaki zorluklardan dolayı HOMA-IR ve QUICKI klinisyenler için daha kullanışlı testler olarak görülmektedir. Ayrıca bu çalışmada insülin direnci tanısı için her bir popülasyona ait kabul görmüş ve hassas standart eşik

değerler de mevcut değildir. Penaforte ve ark. Brezilyalı kadınları değerlendirdiklerinde PKOS'da QUICKI'nin 0,333'ün altında olması insülin direnci durumu olarak tanımlanmışlarsa da bu çalışmada PKOS'lu hastalarda ortalama değer olarak bulundu²¹. Bir diğer sorun da aynı çalışma grubu incelenmiş olsa da tercih edilen indekslerin birbirlerinden farklı sonuçlar göstermesidir. Takeuchi ve ark. Japon kadınlarda AUC kullandıkları çalışmalarında %52,9 oranında anormal sonuçlar saptamışlardır. Aynı çalışmada HOMA-IR kullandıklarında ise insülin direnci bu kadınların sadece %19'unda mevcuttu²². Ülkemizde çalışma popülasyonumuza benzer yaş ve VKI e ait kadınlara ait HOMA-IR ve QUICKI referans eşik değerleri henüz tanımlanmadığı için bu kıyaslamalar yapılamadı.

Çalışmada bazı kısıtlılıklar mevcuttu. İlk olarak çalışma popülasyonu göreceli olarak küçüktü. İkinci olarak çalışma retrospektif bir inceleme idi. Son olarak ise insülin duyarlılığını değerlendirmekte daha kıymetli olan klemp tekniklerinin de kullanılması gerekiyordu.

Sonuç olarak çalışmada PKOS'lu kadınlar ile sağlıklı kadınlar arasında insülin duyarlılığı düzeyleri arasında anlamlı derecede fark bulunamadı. Bununla beraber insülin duyarlılığı PKOS'lu kadınlarda mutlaka incelenmesi gereken bir durumdur. Ülkemize ait obezite durumuna göre farklı grupları kapsayan prospektif çalışmalar sonucunda ortaya çıkan çeşitli insülin duyarlılığı indekslerinin eşik ve referans değerlerinin tanımlanması gereklidir.

Kaynaklar

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745–9.
2. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165–74.
3. Shi Y, Cui Y, Sun X, Ma G, Ma Z, Gao Q, et al. Hypertension in women with polycystic ovary syndrome: prevalence and associated cardiovascular risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;173:66–70.
4. Cheung LP, Ma RC, Lam PM, Lok IH, Haines CJ, So WY, et al. Cardiovascular risks and metabolic syndrome in Hong Kong Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23:1431–8.
5. Hong Y, Zhao XM, Huang LL, Li L, Chen XL, Yang DZ. Serum visfatin is elevated in Chinese women with polycystic ovary syndrome, but might not be a reliable predictor of their glucose intolerance. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012;26:221–9.
6. Kubota T. Update in polycystic ovary syndrome: new criteria of diagnosis and treatment in Japan. *Reprod Med Biol* 2013;12:71–7.
7. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;12:4565–92.
8. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402–10.
9. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetol* 1985;28:412–19.
10. Mohan BS. Mathematical indices of insulin resistance and body mass index in polycystic ovarian syndrome. *J Obstet Gynecol India* 2005;55:159–62.
11. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:595–600.
12. Li W, Li Q. Dysregulation of glucose metabolism even in Chinese PCOS women with normal glucose tolerance. *Endocrinol J* 2012;59:765–70.
13. Stovall DW, Bailey AP, Pastore LM. Assessment of insulin resistance and impaired glucose tolerance in lean women with polycystic ovary syndrome. *J Womens Health (Larchmt)* 2011;20:37–43.
14. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome—a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4546–56.
15. Legro R, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694–98.
16. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 1993;137:959–65.
17. Kauffman RP, Baker VM, Dimarino P, Gimpel T, Castracane VD. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: A comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1362–9.
18. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356–9.
19. Holte J. Polycystic ovary syndrome and insulin resistance: thrifty genes struggling with over-feeding and sedentary life style? *J Endocrinol Invest* 1998;21:589–601.
20. Cupisti S, Häberle L, Dittrich R, Oppelt PG, Reissmann C, Kronawitter D, et al. Smoking is associated with increased free testosterone and fasting insulin levels in women with polycystic ovary syndrome, resulting in aggravated insulin resistance. *Fertil Steril* 2010;94:673–7.
21. Penaforte FR, Japur CC, Diez-Garcia RW, Chiarello PG. Upper trunk fat assessment and its relationship with metabolic and biochemical variables and body fat in polycystic ovary syndrome. *J Hum Nutr Diet* 2011;24:39–46.
22. Takeuchi T, Tsutsumi O, Taketani Y. Abnormal response of insulin to glucose loading and assessment of insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:385–91.



Pelvik Organ Prolapsuslu Olgularda Semptomatoloji

Symptomatology in Cases with Pelvic Organ Prolapse

Yakup Baykuş¹, Rulin Deniz¹, Ebru Çelik Kavak²

¹Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kars; ²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ABSTRACT

Aim: To investigate the complaints and symptoms of the cases who undergone vaginal hysterectomy because of pelvic organ prolapsus at the administration to the hospital.

Material and Method: The symptoms and complaints of the patients who undergone vaginal hysterectomy because of pelvic organ prolapsus between January 2010 and December 2015 were evaluated from file records.

Results: 22% of totally 127 case had urinary tract (n: 28), 8.6% sexually (n: 11), % 6.3 defecation problems, % 15.7 had pain (n: 20), 36.2% had anatomical problems (n: 46), 10.2% feeling of fullness in the vagina (n: 13) and in one case (0.8%) recurrent treatment-resistant vaginal discharge was present.

Conclusion: The cases with pelvic organ prolapsus had problems and complaints including pain, urinary, sexual, defecation and anatomical problems at the administration. Cases that should be asked for the complaints and the asses as a whole.

Key words: pelvic organ prolapsus; symptomatology; vaginal hysterectomy

ÖZET

Amaç: Pelvik organ prolapsusu nedeniyle vajinal histerektomi yapılan olguların başvuru sırasındaki semptom ve şikayetlerinin incelenmesi.

Materyal ve Metot: Ocak 2010-Aralık 2015 tarihleri arasında vajinal histerektomi yapılan pelvik organ prolapsuslu hastaların dosya kayıtlarından semptom ve şikayetleri araştırıldı.

Bulgular: Toplam 127 olgunun %22'sinde üriner (n: 28), %8,6'sında seksüel (n: 11), %6,3'ünde defekasyonla ilgili problemler, %15,7'sinde ağrı (n: 20), %36,2'sinde anatomik problemler (n: 46), %10,2'sinde vajende dolgunluk hissi (n: 13) ve bir olguda (%0,8) tekrarlayan tedaviye dirençli vajinal akıntı semptom ve şikayetleri mevcuttu.

Sonuç: Pelvik organ prolapsuslu olgular başta anatomik problemler olmak üzere, üriner, seksüel, defekasyonla ilgili problemler ve ağrı şikayetleriyle başvurabilmektedir. Olguların bu şikayetleri açısından sorgulanmaları ve bir bütün halinde değerlendirilmeleri gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: pelvik organ prolapsusu; semptomatoloji; vajinal histerektomi

Yakup Baykuş, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kars - Türkiye, Tel. 0505 401 98 17 Email. dr.yakup01@hotmail.com
Geliş Tarihi: 23.04.2016 • Kabul Tarihi: 23.01.2017

Giriş

Pelvik organ prolapsusu (POP) pelvik organların (mesane, uterus, rektum) vajina içine veya vajinadan dışarı sarkması olarak adlandırılır. Yaşla birlikte artış gösteren, 20–29 yaş grubunda %6,6, 50–59 yaş grubunda %55,6'lara kadar çıkan ve çoğu kez cerrahi tedavi gerektiren önemli bir sağlık problemidir¹. Etiyolojisi multifaktöriyeldir. Vajinal doğum, ileri yaş, geçirilmiş histerektomi, obezite, kronik konstipasyon, bağ dokusu hastalıkları, pelvik prolapsus cerrahisi ve aile öyküsü bu patolojiye katkıda bulunan en sık sebeplerdir². Özellikle başlangıç aşamasındaki hafif formları semptom vermemekle birlikte, olguların büyük bir kısmı prolabe olan anatomik yapıya göre; ürojinekolojinin kapsama alanı içinde sayılan ürolojik, jinekolojik, seksüel, defekasyon problemleri ve ağrı şikayetleriyle başvurur. Bu çalışma POP nedeniyle vajinal histerektomi yapılan olguların başvuru semptom ve şikayetlerinin incelenmesi amacıyla planlanmıştır.

Materyal ve Metot

Ocak 2005-Aralık 2010 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi ve Fırat Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde POP tanısıyla vajinal histerektomi operasyonu uygulanan 127 olgu retrospektif olarak taranarak başvuru anındaki semptom ve şikayetleri araştırıldı.

Olguların POP dereceleri preoperatif olarak evlendirilip kaydedildi. Hasta dosyalarından yaş, vücut kitle indeksi (BMI) ve hastaneye esas başvuru nedenleri ve en önemli başvuru şikayetleri incelendi.

Bulgular

Olguların yaş ortalaması 57,44±11,46, en genç olgu 35, en yaşlı olgu ise 85 yaşlarındaydı. BMI

değeri ortalaması $27,49 \pm 2,04$, ortalama parite sayısı $5,22 \pm 2,12$ idi. Olguların 83'ü (%65,4) menopozal dönemde, 44'ü (%34,6) premenopozal dönemdeydi. Olguların 49'u Evre-4, 19'u Evre-3, 51'u Evre-2 ve 8'i Evre-1 olarak tespit edildi. Olguların demografik ve tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Toplam 127 olgunun %22'sinde üriner (n: 28), %8,6'sında seksüel (n: 11), %6,3'ünde defekasyonla ilgili problemler, %15,7'sinde ağrı (n: 20), %36,2'sinde anatomik problemler (n: 46), %14,9'unda vajende dolgunluk hissi (n: 19) ve bir olguda (%0,8) tekrarlayan tedaviye dirençli vajinal akıntı semptom ve şikayetleri mevcuttu. Semptom ve şikayetlere göre olguların dağılımı Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Olguların demografik ve tanımlayıcı özellikleri

	Olgular (n=127)
Yaş	57,44±11,46
BMI	27,49±2,04
Parite	5,22±2,12
Menopoz	83 (%65,4)
Premenopoz	44 (%34,6)
Evre 4	49 (%38,5)
Evre 3	19 (%14,9)
Evre 2	51 (%40,1)
Evre 1	8 (%6,3)

n: Olgu sayısı

Tablo 2. Semptom ve şikayetlere göre olguların dağılımı

		Olgu Sayısı	Toplam
Anatomik Problemler	Rahim sarkması	37	59 (%46,4)
	Vajende dolgunluk hissi	19	
	Kitlenin ele gelmesi	3	
Üriner Semptomlar	Üriner inkontinans	18	28 (%22)
	Pollaküri	6	
	Üriner enfeksiyon	4	
Ağrı	Pelvik bölgede ağrı	15	20 (%15,7)
	Bel ve sakral bölgede ağrı	5	
Seksüel Problemler	Disparoni	6	11 (%8,6)
	Koitusta bulunamama	3	
	Koitus sırasında idrar kaçırma	2	
Defekasyonla İlgili Semptomlar	Konstipasyon	4	8 (%6,2)
	Gaz ve gaita inkontinansı	1	
	Fekal boşalmanın tam olmadığı hissi	1	
	Defekasyon sırasında rektal protrüzyon	1	
Vajinal Akıntı	Tenesmus	1	1 (%0,8)
		1	

Anatomik problemlerle başvurduğu belirlenen 46 olgunun; 37'sinde rahimde sarkma, 19'unda vajende dolgunluk hissi, 3'ünde ele gelen kitle esas başvuru şikayetleri olduğu belirlendi.

Üriner şikayetlerle başvurduğu belirlenen 28 olgunun; altısında sık idrara gitme, dördünde sık üriner enfeksiyon geçirme şikayeti, 18'inde idrar kaçırma şikayetleri olduğu belirlendi. Üriner inkontinans vakalar ileri değerlendirildiğinde ise 15 olguda stres üriner inkontinans, iki olguda miks üriner inkontinans ve bir olguda urge inkontinans tespit edildi.

Seksüel şikayetlerle başvurduğu belirlenen 11 olgunun; altısında ağrılı cinsel ilişki, üç olguda koitusta bulunamama ve iki olguda ise ilişki sırasında idrar kaçırma şikayetleri olduğu belirlendi.

Defekasyon problemleriyle başvurduğu belirlenen sekiz olguda; konstipasyon (n: 4), gaz ve gaita inkontinansı (n: 1), fekal boşalmanın tam olmadığı hissi (n: 1), defekasyon sırasında rektal protrüzyon (n: 1) ve tenesmus (n: 1) başvuru semptom ve şikayetlerinin olduğu gözlemlendi.

Ağrı şikayetiyle olarak başvuran olguların 15 tanesinde kasık ağrısı ve beş olguda bel-sakral bölgede ağrı şikayeti vardı. Bir olgumuz tekrarlayan vajinal akıntı şikayeti ile başvurmuştu.

Olgular total değerlendirildiğinde en sık başvuru nedeninin 37 olgu (%29,1) ile rahimde sarkma, ikinci

en sık başvuru nedeninin 20 olgu (%15,7) ile ağrı, üçüncü en sık başvuru nedeninin 19 olgu (%14,9) ile vajende dolgunluk hissi ve dördüncü en sık başvuru şikayetin 18 olgu (%14,1) ile idrar kaçırma şikayeti olduğu belirlendi.

Tartışma

Pelvik organ prolapsusu mesane, uterus veya histerektomi sonrası vajen kubbesi gibi kadın genital organlarının vajen, uterus veya her ikisinin protrüzyonuyla sonuçlanan aşağıya doğru yer değiştirmesidir. Pelvik organ prolapsusu için; tanımlama şekli ve taranan popülasyondaki farklılıklara bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte %37 prevelans bildirilmekle ve kadınlarda yaşlanma ile birlikte oranlar %64,8'e kadar yükselmektedir³⁻⁵. Pelvik organ prolapsusu insidansı ile ilgili toplum bazlı epidemiyolojik çalışmalar fazla değildir. Bu nedenle gerçek insidansı bilinmemektedir⁶. Himenden protrüze olmuş pelvik organ pozitifliği yaşla artmakla beraber %3-6 arasındadır^{7,8}. Cerrahi dışı bazı yöntemlerin tedavide kullanılabilmesine karşın prolapsusu olan birçok hastaya cerrahi girişim gerekir. Pelvik organ prolapsusu nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastalarla ilgili çalışmalar sınırlı olup cerrahi uygulanma insidansı %0,15-0,49 arasında bildirilmektedir^{9,10}. Pelvik organ prolapsusu nedeniyle cerrahi operasyon geçirme riski %11 olarak verilmekle birlikte bu olguların %13'de beş yıl içinde yeniden operasyon ihtiyacının olduğu gösterilmiştir^{10,11}.

Pelvik organ prolapsusu medikal bir problem olmanın yanı sıra aynı zamanda sosyal ve hijyenik sorunlara da yol açmaktadır. Bu nedenle hastanın seksüel ve mesleki yaşamı etkilenmekte, hasta birçok sosyal ve fiziksel aktivitesini kısıtlamakta ve hastanın yaşam kalitesi önemli derecede etkilenmektedir. Kadın sağlığı sorunları içinde önemli bir paya sahip olan POP'tan kaynaklanan semptom ve şikayetler; ortalama yaşam süresinin uzaması ve daha kaliteli bir yaşam arzusu nedeniyle günümüzde gittikçe artan bir öneme sahiptir.

Pelvik organ prolapsusunun bir bölümü, özellikle başlangıç aşamasındaki hafif formları semptom vermeyebilir. Hastaların semptomları prolabe olan anatomik yapıya göre değişmekle birlikte en sık gözükten semptomlar pelvik basınç hissi, vajende dolgunluk ve sarkmanın hissedilmesi, üriner ve gastrointestinal sisteme ait bulgular ve seksüel fonksiyon bozukluklarıdır.

Ellerkmann ve ark.'nın POP'lu hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, %63 sarkmayla ilgili semptomlar,

%73 üriner inkontinans, %86 üriner urgency ve sık idrara çıkma, %62 miksiyon disfonksiyonu ve %31 fekal inkontinans bulguları tespit edilmiştir¹².

Çalışmamız olguların en önemli başvuru semptom veya şikayetine göre dizayn edilmiştir. Toplam 127 olgunun %22'sinde üriner (n: 28), %8,6'sında seksüel (n: 11), %6,3'ünde defekasyonla ilgili problemler, %15,7'sinde ağrı (n: 20), %46,4'ünde anatomik problemler (n: 59) ve bir olguda (%0,8) tekrarlayan tedaviye dirençli vajinal akıntı semptom ve şikayetleri mevcuttu. Çalışmamızda en sık başvuru şikayetlerinin sırasıyla; sarkmayla ilgili problemler (n: 37, %29,1), ağrı şikayeti (n: 20 %15,7), vajende basınç dolgunluk hissi (n: 19, %14,9) ve üriner inkontinans (n: 18, %14,1) olduğu tespit edildi.

Yapılan çalışmalarda POP'lu olgularda işeme esnasında tereddüt hissetme, sık idrara gitme hissi, işemeyi başlatmak ya da tamamlamak için prolabe olan kısmın elle düzeltilmesi ve idrar retansiyonunun daha sık görüldüğü bildirilmektedir^{12,13}. Alt üriner sisteme ait semptomların araştırıldığı çalışmalarda POP'lu olan hastaların %13-83 arasında stres inkontinans, %21-73 arasında urge inkontinans bulunmuş iken, prolapsusu olmayan kadınlarda ise bu oranlar %15-20 arasında görülmüştür^{14,15}. Çalışmamızda POP'lu hastalarda stres inkontinans %14,1 olarak bulunmuş olup literatür bilgileriyle uyumludur.

Prolapsusu olan kadınlar barsak disfonksiyonu ile ilgili semptomlarla gelebilmektedir. Bu semptomlar yetersiz boşaltma hissi, ıkınma hissi, defekasyonu başlatmak ya da tamamlamak için vajene parmakla bası uygulama, urgency ve inkontinans olarak sayılabilir^{12,16}. Çalışmada POP'lu hastalarda dört olgunun başvuru şikayetin 4'ünde konstipasyon olduğu tespit edildi. POP'lu olan kadınların konstipasyondan değişik oranlarda şikayetçi olmalarının nedeni, hastaların konstipasyonu farklı olarak algılanması gösterilebilir. Ayrıca posterior rektovajinal fasya ve eşlik eden nöromusküler hasardan mı konstipasyon oluşmakta yoksa konstipasyonun mu bu duruma neden olduğu konusu açık değildir¹⁷. POP'lu olan hastaların %10-30'unda sıvı veya katı gıdalara karşı fekal inkontinans bildirilmiştir¹⁸. POP'lu olmayanlarda ise bu oran %8 ile %17 arasındadır¹⁷. Çalışmamızda bir olguda başvuru şikayeti gaz-gayta inkontinansı idi.

Sağlıklı kadınlarla kıyaslandığında POP'lu olan kadınlarda seksüel aktivite sıklığında değişiklik yoktur¹⁹. Ancak POP'lu olgularda cinsel ilişki esnasında

oluşabilen idrar kaçırma, utanma duygusu ve dispareninin cinsel memnuniyeti azalttığı bildirilmiştir^{20,21}. Çalışmada POP'lu olgularda seksüel problemlerle başvuru 11 olguda vardı. Bu şikayetler içinde en sık şikayet dispareni idi.

Aslında başvuru sırasında olmasa da, POP ile ilişkili olabilecek şikayetlerin detaylı sorgulanmasıyla olguların büyük bir kısmında POP tespit edilebilmekte ya da değişik şikayetlerle başvuran olguların ileri değerlendirmesinde operasyon gerektirecek düzeyde POP bulunabilmektedir. Olguların çoğu uterin desensus, sistosel, rektosel gibi kompartman defektlerini tanımlayarak başvurmaktadır. Ancak olguların büyük bir kısmı şikayetlerinin çözümüyle ilgili tedavinin POP'la ilgili olduğunu düşünmemektedir. Bu nedenle olgular hangi şikayetle başvuru yaparsa yapsın hepsi bir bütün olarak değerlendirilmeli ve çalışmada olduğu gibi üriner, seksüel, defekasyonla ilgili tüm semptomlar ve ağrı şikayetleri detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır.

Sonuç olarak POP'lu hastalar tüm kompartmanların ayrıntılı ve bir bütün olarak değerlendirilmesi gereken olgulardır. Primer şikayeti olmasa bile hastalar ürojinekolojinin kapsamı dahilinde tüm sistemler açısından değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

- Jelovsek J, Maher C, Barber MD. Pelvic organ prolapse. *Lancet* 2007;369:1027–38.
- Swift SE, Pound T, Dias JK. Case-control study of etiologic factors in the development of severe pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12:187–92.
- Gerten KA, Markland AD, Lloyd LK, Richter HE. Prolapse and incontinence surgery in older women. *J Urol* 2008;179:2111–8.
- Samuelsson EC, Victor FTA, Tibblin G, Svärdsudd KF. Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 of age and possible related factors. *Am J Obstetrics Gynecol* 1999;180:299–305.
- Handa VL, Garret E, Hendrix SDO, Gold E, Robbins J. Progression and remission of pelvic organ prolapse: a longitudinal study of menopausal women. *Am J Obstetrics Gynecol* 2004;190:27–32.
- Hunnskaar S, Burgio K, Clark A. Epidemiology of urinary and fecal incontinence and pelvic organ prolapse. In: Abrams P, Cordozo L, Koury S, Wein A.(Eds). *Third international consultation on incontinence*, 1st ed. Paris: Health Publication, 2005. p.105–124.
- Swift S, Woodman P, O'Boyle A, Kahn M, Valley M, Bland D et al. Pelvic Organ Support Study (POSSST): the distribution, clinical definition, and epidemiologic condition of pelvic organ support defects. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:795–806.
- Samuelsson EC, Victor FT, Tibblin G, Svärdsudd KF. Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:299–305.
- Swift SE, Tate SB, Nicholas J. Correlation of symptoms with degree of pelvic organ support in a general population of women: what is pelvic organ prolapse? *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:372–7.
- Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1997;89:501–6.
- Clark AL, Gregory T, Smith VJ, Edwards R. Epidemiologic evaluation of reoperation for surgically treated pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1261–7.
- Ellerkmann RM, Cundiff GW, Melick CF, Nihira MA, Leffler K, Bent AE. Correlation of symptoms with location and severity of pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1332–7.
- Romanzi LJ. Management of the urethral outlet in patients with severe prolapse. *Curr Opin Urol* 2002;12:339–44.
- Bai SW, Jeon MJ, Kim JY, Chung KA, Kim SK, Park KH. Relationship between stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Flor Dysfunct* 2002;13:256–60.
- Handa VL, Harris TA, Ostergard DR. Protecting the pelvic floor: obstetric management to prevent incontinence and pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 1996;88:470–8.
- Barber M, Walters MB, Bump R. Association of the magnitude of pelvic organ prolapse and presence and severity of symptoms. *J Pelvic Med Surg* 2003;9:208.
- Kenton K, Shott S, Brubaker L. The anatomic and functional variability of rectoceles in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999;10:96–9.
- Meschia M, Buonaguidi A, Pifarotti P, Somigliana E, Spennacchio M, Amicarelli F. Prevalence of anal incontinence in women with symptoms of urinary incontinence and genital prolapse. *Obstet Gynecol* 2002;100:719–23.
- Handa VL, Harvey L, Cundiff GW, Siddique SA, Kjerulff KH. Sexual function among women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:751–6.
- Rogers RG, Coates KW, Kammerer-Doak D, Khalsa S, Qualls C. A short form of the pelvic organ prolapse/urinary incontinence sexual questionnaire (PISQ-12). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003;14:164–8.
- Ozel B, White T, Urwitz-Lane R, Savas A, Durukan H, Kanik A. The impact of pelvic organ prolapse on sexual function in women with urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17:14–7.



Non Q, Non ST Elevasyonlu Myokard Enfarktüsü ve Stabil Olmayan Anjina Pektorisli (USAP) Hastalarda Miyokard Performans İndeksi (MPI) ile C-reaktive Protein (CRP) ve Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Investigation of Relation Between Myocardial Performance Index (MPI), C Reactive Protein (CRP), Mean Platelet Volume (MPV) at Non Q Non ST Elevated Myocard Infarction and Unstable Angina Pectoris (USAP) Patients

Eray Atalay¹, Mehmet Burak Aktuğlu², Mustafa Velet²

¹Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye Anabilim Dalı, Kars; ²İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Aim of this study is to investigate the relationship between myocardium performance index (MPI) which is considered as cardiovascular prognosis effecting factor and CRP, MPV.

Material and Method: 35 patients with non Q non ST elevation MI diagnosis who admitted to coronary intensive care unit has been participated at this study.

Results: Women patients' CRP, men's height and EF values of women were statistically relevant ($p=0.030$). Multiple linear regression models with MPI as result variable did not show stastically relevant relations.

Conclusion: In this study there is no correlation between MPI, CRP and MPV. Also there was no stastically relevant correlation between MPI, HT, DM, age and EF. Patients' follow up was made at acute period but chronic period follow up had not been continued, this condition could cause these correlations, also patient number could have an effect.

Key words: myocard performance index; C reactive protein; mean platelet volume

ÖZET

Amaç: Kardiyovasküler açıdan prognozu etkileyici bir risk faktörü olarak düşünülen (myokard performans indeksi) MPI'nin CRP ve MPV ile arasındaki ilişkisini araştırmak.

Materyal ve Metot: Çalışmaya koroner yoğun bakım ünitesine kabul edilen non Q non ST elevasyonlu MI tanısıyla yatırılan 35 hasta alındı.

Bulgular: Kadın hastaların CRP değerleri, erkek hastaların boyları ve bayan hastaların EF değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.030$). Ayrıca tüm bu sonuçların dışında sonuç değişkeninin MPI olarak ele alındığı, çalışmada ölçülmüş olan tüm değişkenlerin birlikte veya değişik kombinasyonlarda denendiği çoklu doğrusal regresyon modellerinin hiçbirinde anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı.

Sonuç: MPI ile CRP ve MPV arasında korelasyon bulunmamıştır. Aynı zamanda MPI ile HT, diyabet, yaş, EF, boy arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bunun nedeni olarak hastaların akut dönemde takip edilmiş olup, kronik dönemde takip edilmemiş olması ya da hasta sayısı ön planda ana neden olarak düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: miyokard performans indeksi; C reaktif protein; ortalama trombosit hacmi

Giriş

Koroner kalp hastalıkları ülkemizde ve dünyada ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır. Resmi kayıtlar ve TEKHARF verileri ortak değerlendirildiği zaman görülmektedir ki ülkemizdeki tüm ölümlerin %45'i kalp damar hastalıklarından, %36'sı kalp hastalıklarından, %32'si ise koroner kalp hastalığından kaynaklanmaktadır¹. Akut miyokard infarktüsü hastalarının %25'i ölmektedir. Yaşayanlarda ölüm sıklığı ilk 30 günlük süre içinde %21'e kadar ulaşabilmektedir².

Akut MI her ikisi de ayrı ayrı sağkalım açısından önemli faktör olarak rapor edilmiş değişken derecelerde sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu

ile karakterizedir. Sistolik ve diastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde, girişimsel olmayan ve kolay uygulanabilen bir yöntem olan iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik ölçümler kullanılmaktadır³. Ancak bu ölçümler görüntü kalitesi, kalp hızı, kardiyak ritm, yaş, ön yük, ard yük ve sol ventrikül geometrisi gibi teknik ve fizyolojik değişkenlerden etkilenmektedir. Sistolik ve diastolik miyokardiyal fonksiyonunu belirlemede ve prognoz tayininde daha değerli bilgiler sunmaktadır⁴.

Global miyokard performans indeksi (MPI) ilk defa Tei Chuwa ve ark. tarafından tarif edilmiştir. Miyokardın hem sistolik hem diastolik fonksiyonunu yansıtır. Kardiyovasküler hastalıklarda morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Kolay hesaplanır ve normal sağlıklı kişilerde dar bir aralığa sahiptir. Bu indeks kalp hızı, yaş, ventrikül yapısı ve ard yükünden etkilenmeyen mitral ve aort akımlarında elde edilen Doppler traselerinden kolayca ölçülmektedir⁵. Pulsed Doppler (PWD) ekokardiyografi ile kalbin izovolumik gevşeme zamanı (İVGZ) ile izovolumik kasılma zamanlarının (İVKZ) toplamının, ejeksiyon zamanına (EZ) bölünmesi ile MPI değeri hesaplanmaktadır. Özellikle transtorasik akustik pencere bulunmayan hastalarda belirgin fayda sağlanmaktadır.

Trombosit reaktivitesini gösteren laboratuvar testlerinin standardizasyonundaki güçlükler ve kardiyovasküler yada diğer ilaçların trombositler üzerindeki olası etkileri bu konudaki kontrollü çalışmaları güçleştirmektedir. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda akut miyokard infarktüsü, kararsız angina pectoris, iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğinde ortalama trombosit hacminin arttığı gösterilmiş olup, diğer açıdan son yıllarda CRP'nin kardiyovasküler açıdan proaterojenik ve prognostik özelliklere sahip olduğunu gösteren bir çok çalışma yayınlanmıştır⁶⁻⁸. Bu çalışmada kardiyovasküler açıdan prognozu etkileyici bir risk faktörü olarak düşünülen (myokard performans indeksi) MPI'nin CRP ve MPV ile arasındaki ilişki araştırıldı.

Materyal ve Metot

Çalışmaya koroner yoğun bakım ünitesine ekim-kasım 2010 tarihleri arasında kabul edilen non Q non ST elevasyonlu MI tanısıyla yatırılan 35 hasta alındı. 1 hasta atriyal fibrilasyonu olduğu için çalışma dışı bırakılmıştır.

Bulgular

Hipertansiyon 21 hastada, diyabetes mellitus ise 14 hastada mevcuttu. Kadın hastaların CRP değerleri, erkek hastaların boyları ve bayan hastaların EF değerleri

istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca tüm bu sonuçların dışında sonuç değişkenin MPI olarak ele alındığı, çalışmada ölçülmüş olan tüm değişkenlerin birlikte veya değişik kombinasyonlarda denendiği çoklu doğrusal regresyon modellerinin hiçbirinde anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı.

Tartışma

Global MPI miyokardın hem sistolik hem diastolik fonksiyonunu yansıtır. Kolay hesaplanır ve normal sağlıklı kişilerde dar bir aralığa sahiptir⁵. Pulsed Doppler (PWD) ekokardiyografi ile kalbin izovolumik gevşeme zamanı (İVGZ) ile kasılma zamanlarının (İVKZ) toplamının, ejeksiyon zamanına bölünmesi ile MPI değeri hesaplanmaktadır. Özellikle iki boyutlu ekokardiyografide görüntü sağlamakta güçlük çekilen hastalarda kolayca kullanılabilmesi bir avantajdır. Bu indeksin girişimsel yöntemlerle ölçülen sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyon değerleri ile paralel olduğu düşünülmektedir ve ventriküler geometri ile kalp hızı değişkenlerinden bağımsızdır⁹.

Akut Miyokard İnfarktüsünün (AMİ) prognozunun tayininde son derece önemli olan sistolik ve diastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde, girişimsel olmayan ve kolay uygulanabilen bir yöntem olan iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik ölçümler kullanılmaktadır¹⁰. Ancak bu ölçümler görüntü kalitesi, kalp hızı, kardiyak ritm ve kalp yükü gibi teknik ve fizyolojik değişkenlerden etkilenmektedir. Sistolik ve diastolik miyokardiyal fonksiyonun kombine olarak ölçümü, AMİ'li hastalarda global sol ventrikül fonksiyonunun ve sonucun daha iyi öngördürücüsüdür¹¹. Ascione ve ark. AMİ hastalarında MPI değerlerinin hastane içi komplikasyonu belirlemedeki değerini araştırmışlardır. MPI'nin $\geq 0,47$ olması %90 sensitivite ve %68 spesifite ile hastane içi komplikasyon gelişeceğini öngördüğünü saptamışlardır⁹. Sağ ventrikül MPI sağ ventrikül MI'nün akut fazında artar ve sağ ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu ile önemli ölçüde korelasyon göstermektedir. Ekokardiyografik sağ ventrikül MI bulguları olan hastalarda sağ ventrikül MPI belirgin derecede yüksektir. Ekokardiyografik sağ ventrikül MI bulguları olmayan hastalarda da kontrol gruplarına göre yüksektir³.

CRP enfeksiyonun, travmanın, inflamatuvar romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren testtir. Salınımı esas olarak karaciğerde, inflamasyon inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin etkisi ile gerçekleşir. CRP ölçümü özgül olmayan, inflamasyonu gösteren bir test olmasına karşın,

bazı hastalıkların tanısında, riskinin belirlenmesinde ve izlenmesinde çok önemlidir.

Trombositler ve onların damar duvarı ile etkileşimleri koroner ateroskleroz ve komplikasyonlarının patogeneğinde önem taşır. AMİ ve ani kalp ölümleri daha çok sabah saatlerinde olmaktadır.

Son yıllarda CRP yüksekliğinin, inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülen aterosklerotik koroner arter hastalığıyla olan ilişkisini araştıran birçok çalışma yayınlanmıştır. Ridker ve ark. çalışmalarında sağlıklı erkeklerdeki yüksek bazal CRP düzeylerinin, gelişebilecek ilk miyokard infarktüsü ve inmenin habercisi olabileceğini rapor etmişlerdir^{12,13}. Araştırmacılar CRP'nin bu etkisinin klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmanın bir diğer sonucu ise, başlangıçtaki CRP değerlerinin yüksek olduğu grupta aspirin (ASA) kullanımının kardiyovasküler olayları azalttığının gösterilmesidir. Aynı araştırmacılar başka bir primer koruma çalışmasında serum LDL kolesterolü yüksek olmayan, ancak CRP düzeyleri yüksek olanlarda lovastatinin kardiyovasküler olayları engelleyebileceğini göstermişler, akut koroner olayların önlenmesi amacıyla statin başlanmasında CRP düzeylerinin ölçüt olarak alınabileceğini belirtmişlerdir¹⁴⁻¹⁶. İkonomidis ve ark. kararlı angina pektoris olan hastalarda serum CRP ve IL-6 düzeylerini kontrol grubuna oranla daha yüksek bulmuşlar ve ASA etkisiyle bu değerlerde düşme saptamışlardır¹⁶. Şiddetli kararsız angina pektoris olanlarda yüksek CRP'nin prognostik önemi olduğu gösterilmiştir⁸. Toshihisa ve ark. çalışmaları sonucunda, AMİ'de yüksek CRP düzeylerinin kardiyak rüptür, sol ventrikül anevrizması gelişmesi ve bir yıllık mortalitenin göstergesi olduğunu rapor etmişlerdir¹⁷. Retterstol ve ark ise çalışmalarında CRP'nin erken yaşta miyokard infarktüsü geçirenlerde on yıllık takip sonunda kardiyovasküler olaylar ve ölüm için kuvvetli bir haberci olduğunu belirtmişlerdir¹⁸. CRP kronik kararlı koroner arter hastalığı ve akut koroner sendromu bulunan hastalarda inflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir^{16,19-22}.

Haverkate F ve ark. iki yıl boyunca izledikleri 2121 anjinal hasta üzerinde yaptıkları cohort çalışmada CRP seviyesi 3,6 mg/dL'nin üzerinde olduğu zaman koroner olay riskinin iki kat yükseldiğini tespit etmişlerdir⁸. Pek çok çalışma kardiyovasküler olay riskinin CRP düzeyi yüksek olanlarda 2-4 kat daha fazla olduğunu desteklemekte^{13,15-22,23} ve bu düzeyin kardiyovasküler olayları öngörmeye LDL kolesterolden daha güçlü bir belirleyici olduğu da kabul edilmektedir¹³.

CRP'nin kardiyovasküler hastalıklarla olan yakın ilişkisini açıklamaya çalışan iki farklı görüş vardır. Birinci görüş CRP'nin dolaylı bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu yönündedir. Buna göre CRP, koroner arterlerin patojen ajanlarla oluşturulan inflamasyonunu, aterosklerozun şiddetini, miyokard iskemisi veya nekrozunu veya dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinleri (IL-6) yansıtan bir belirteçtir. İkinci görüşe göre CRP'nin kendisi koroner arterlerde kompleman aktivasyonu yaparak patogeneşte rol almaktadır. İkinci görüş dayanağını AMİ nedeniyle ölenlerde yapılan bir doku çalışmasında CRP'nin hasarlı miyokarda kompleman sisteminin C3 ve C4 fragmanları ile aynı lokalizasyonda saptanmasından ve başka bir çalışmada klasik kompleman yolunun blokajının iskemi ve reperfüzyon hasarını önlediğinin gösterilmesinden almaktadır²³⁻²⁹.

Son yıllarda yapılan bir çok çalışmanın sonuçları yüksek duyarlılık CRP'nin aterosklerozisin ve vasküler ölümlerin en kuvvetli öngörücüsü olduğunu göstermiştir³⁰⁻³². CRP endotel hücrelerini aktive ederek intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1), selektinler, kemokin, monosit kemotaktik protein-1 salınımını artırır^{33,34}. CRP ayrıca IL-6 ve endotelin-1 sekresyonunu indüklerken, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS)'un insan endotel hücrelerindeki ekspresyonunu ve biyoyararlılığını azaltır. Dolayısıyla hem bazal hem de stimule edilmiş nitrik oksit (NO) salınımı azalır³⁵⁻³⁷. Ayrıca CRP'nin MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1)'i stimule ettiği ve makrofajlar tarafından LDL salınımını artırdığı gösterilmiştir³⁸. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda da CRP'nin endotelial hücre apoptozisini hızlandırdığı ve anjiogenezisi inhibe ettiği gösterilmiştir^{39,40}. Bazı çalışmalarda CRP'nin endotel hücrelerinde nükleer faktör kappa Beta (NFkB)'yi upregüle ettiği, bu şekilde de endotel progenitor hücre sağkalımını ve differansiyasyonunu azalttığı gösterilmiştir^{41,42}. CRP'nin vasküler düz kas hücrelerinde anjiotensin tip-1 reseptör (AT-1-R)'lerini (hem invivo hem de invivo şartlarda) upregüle ettiği, vasküler düz kas proliferasyonu, migrasyonu, ROS (reaktif oksijen türleri) üretimi ve restenozisi artırdığı gösterilmiştir⁴³. Tüm bu sebeplerden dolayı CRP endotel disfonksiyonunun önemli bir markeri gibi fonksiyon görmektedir.

Trombositlerin rolü ve özellikle dolaşımdaki trombositlerin artmış reaktivitesinin yol açtığı preaterojenik ya da trombojenik durum, iskemik kalp hastalığı ve komplikasyonlarının ana nedenlerinden biridir. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda AMİ, kararsız angina pektoris, iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğinde ortalama

trombosit hacminin arttığı gösterilmiştir⁶⁷. Bizim çalışmamızda MPI ile CRP ve MPV arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Diyabetik hastalarda MPI'nin prognoz belirlemede yararlı bir parametre olduğu ile alakalı bir yayında, Tip II diyabeti olup, hipertansiyon, koroner veya kapak hastalığı öyküsü olmayan hastalar ve kontrol örneklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada kontrol grubuna göre hasta grubunda MPI artmış bulunmuştur⁴⁴. Belirgin kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı olmayan diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada MPI ve albuminüri derecesi arasında kuvvetli ilişki tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda araştırmacılar MPI'nin diyabetli hastalarda LV disfonksiyonu tanısı için hassas bir belirleyici olabileceğini öne sürmüşlerdir⁴⁵. Bu çalışmada MPI ve diyabet arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Hemodinamik indeksler ve MPI arasındaki ilişki MPI LV diyastol sonu basıncı ile ilişkilidir. Bir çalışmada akut anteroseptal MI'lı, mitral erken diyastolik akım hızının (E) geç diyastolik akım hızına (A) oranının 1 ve üzerinde olduğu hastalarda yalancı normal/restriktif akım

örneklerini, normal akım örneklerinden ayırt etmek için MPI'nin değeri incelenmiştir. Sonuçta pulmoner kapiller kama basınçları ile en iyi uyumu sol LV hacimleri, E deselerasyon zamanı, E ve A, MPI arasında MPI göstermiştir. Bu çalışmada yalancı normal/restriktif mitral akım örnekleri için MPI'nin 0,55 ve üzerindeki değeri kabul edildiğinde, MPI'nin bu doluş örnekleri için %84 duyarlılık ve %100 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir. Kateterizasyon sırasında elde edilen basınç kayıtlarından elde edilen MPI ise darlık derecesi ne olursa olsun koroner arter hastalığının varlığı ile ilişkili bulunmuştur^{46,47}.

MPI ile CRP ve MPV arasında bizim çalışmamızda korelasyon bulunmamıştır. Aynı zamanda MPI ile HT, diyabet, yaş, EF, boy arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bunun nedeni olarak hastaların akut dönemde takip edilmiş olup kronik dönemde takip edilmemiş olması ya da hasta sayısı ile ilgili ön planda ana neden olarak düşünülmektedir. Daha yüksek hasta sayısı ve daha uzun süreli takiple anlamlı sonuçlar elde edilmesi sağlanabilir düşüncesindeyiz.

Tablo 1. Kantitatif değişkenlerin ortalama ve standart sapmaları

	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Std. Sapma	z*	p
Yaş	34	38,00	62,26	62,26	12,40	0,509	0,958
MPI	34	0,23	0,75	0,45	0,15	0,444	0,989
CRP	34	0,01	7,30	1,46	1,93	1,430	0,033
Boy	34	145,00	187,00	165,18	10,19	0,989	0,282
MPV	34	6,10	10,20	8,55	1,00	0,573	0,898
EF	34	35,00	60,00	54,62	5,93	1,865	0,002

*Kolmogoro-Simirnov normal dağılıma uygunluk testi

Tablo 2. MPI ile diğer kantitatif değişkenlerin ikili ilişkileri

	Yaş	Boy	MPV	EF	CRP
MPI	r=-0,140 p=0,430	r=-0,002 p=0,993	r=0,100 p=0,574	r=0,134 p=0,451	r _s =0,149 p=0,400

r: Pearson; r_s: Spearman korelasyon katsayısı

Tablo 3. Cinsiyete göre kıyaslamalar

	Cinsiyet	n	ortalama	std. sapma	z'	p
Yaş	E	25	59,84	11,80	-1,935	0,055
	K	9	69,00	12,12		
MPI	E	25	0,45	0,14	-0,098	0,939
	K	9	0,46	0,17		
CRP	E	25	1,08	1,58	-2,168	0,030
	K	9	2,53	2,46		
Boy	E	25	169,92	6,63	-4,199	<0,001
	K	9	152,00	5,52		
MPV	E	25	8,48	1,07	-0,430	0,667
	K	9	8,73	0,82		
EF	E	25	53,48	6,40	-2,169	0,030
	K	9	57,78	2,64		

*Mann Whitney U testi

Tablo 4. DM'ye göre kıyaslamalar

	DM	n	Ortalama	Std. Sapma	z'	p
Yaş	0	20	62,55	13,57	-0,053	0,959
	1	14	61,86	11,00		
MPI	0	20	0,44	0,14	-0,018	0,986
	1	14	0,46	0,16		
CRP	0	20	1,40	2,28	-1,436	0,151
	1	14	1,55	1,33		
Boy	0	20	165,65	11,11	-0,141	0,888
	1	14	164,50	9,06		
MPV	0	20	8,33	1,08	-1,473	0,141
	1	14	8,86	0,81		
EF	0	20	54,45	7,35	-0,926	0,355
	1	14	54,86	3,21		

*Mann Whitney U Testi

Tablo 5. HT'ye göre kıyaslamalar

	HT	n	ortalama	Std. Sapma	z'	p
Yaş	0	13	53,69	9,88	-3,194	0,001
	1	21	67,57	10,86		
MPI	0	13	0,49	0,13	-1,294	0,205
	1	21	0,43	0,16		
CRP	0	13	.7685	1,06181	-2,004	0,045
	1	21	1,8943	2,22083		
Boy	0	13	168,62	8,968	-1,425	0,154
	1	21	163,05	10,514		
MPV	0	13	8,154	.8931	-1,847	0,065
	1	21	8,795	1,0112		
EF	0	13	55,3077	2,98286	-0,206	0,837
	1	21	54,1905	7,22924		

*Mann Whitney U Testi

Kaynaklar

- Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, et al. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Tıf Kardiyol Dern Arş* 2001;29(1):8-19.
- Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20(4):457-64.
- Takasaki K, Otsuji Y, Yoshifuku S, Kuwahara E, Yuasa T, El Rahim A, et al. Noninvasive estimation of impaired hemodynamics for patients with acute myocardial infarction by Tei index. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17(6):615-21.
- Møller JE, Søndergaard E, Poulsen SH, Appleton CP, Egstrup K. Serial Doppler echocardiographic assessment of left and right ventricular performance after a first myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14 4:249-55.
- Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26:357-66.
- Kılıçlı N, Konuralp C. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction. *Med Sci Monitor* 2005;11 8:387-92.
- Murat SN, Duran M, Kalay N, Gunebakmaz O, Akpek M, Doger C, et al. Relation between mean platelet volume and severity of atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes. *Angiol* 2013;64(2):131-36.
- Haverkate E, Thompson SG, Pyke D, Gallimore JR, Group MBP. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *The Lancet* 1997;349 9050:462-66.
- Ascione L, De Michele M, Accadia M, Granata G, Sacra C, D'Andrea A. Myocardial global performance index as a predictor of in-hospital cardiac events in patients with first myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1019-23.
- Schiller, Nelson B. Two-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic function, and mass. Summary and discussion of the 1989 recommendations of the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1991;84 3: I280-7.
- Poulsen SH, Jensen SE, Tei C, Seward JB, Egstrup K. J Value of the Doppler index of myocardial performance in the early phase of acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:723-30.
- Rohde, Luis EP, Charles H. Hennekens, nPaul M. Ridker. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 1999;84 9:1018-22.
- Ridker PM. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation* 2003;107:363-69.
- Lin R, Liu J, Peng N, Yang G, Gan W, Wang W. Lovastatin reduces nuclear factor kappaB activation induced by C-reactive protein in human vascular endothelial cells. *Biol Pharm Bull* 2005;9:1630-4.
- Devaraj S, Rogers J, Jialal I. Statins and biomarkers of inflammation. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9(1):33-41.
- Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999 Aug 24;100(8):793-8.

17. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, Ogawa S. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96(3):778–84.
18. Retterstol L, Eikvar L, Bohn M, Bakken A, Erikssen J, Berg K. C-reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction--a 10 year follow-up study. *Atherosclerosis* 2002;160(2):433–40.
19. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, Neumann FJ. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002;105(12):1412–5.
20. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, McCabe C, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;105(15):1760–3.
21. Yamashita H, Shimada K, Seki E, Mokuno H, Daida H. Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003;91(2):133–6.
22. Tataru MC, Heinrich J, Junker R, Schulte H, von Eckardstein A, Assmann G, Koehler E. C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2000;21(12):1000–8.
23. Verheggen PW, de Maat MP, Cats VM, Haverkate F, Zwinderman AH, Kluit C, Brusckhe AV. Inflammatory status as a main determinant of outcome in patients with unstable angina, independent of coagulation activation and endothelial cell function. *Eur Heart J* 1999;20(8):567–74.
24. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004;44(1):6–11.
25. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102(18):2165–8.
26. Hansson, Göran K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine* 2005;352(16):1685–95.
27. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, Taylor KM, Sohail M, Krausz T, Pepys MB. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 1999;190(12):1733–40.
28. Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP, Vrints CJ. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *Int J Cardiol* 2005;100(2):179–90.
29. Buerke M, Prüfer D, Dahm M, Oelert H, Meyer J, Darius H. Blocking of classical complement pathway inhibits endothelial adhesion molecule expression and preserves ischemic myocardium from reperfusion injury. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286(1):429–38.
30. Nyandak T, Gogna A, Bansal S, Deb M. High sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and its correlation with angiographic severity of coronary artery disease (CAD). *Indian Academy Clin Med* 2007;8(3):217–21.
31. Kim YJ, Shin YO, Bae JS, Lee JB, Ham JH, Son YJ, Kim JK, Kim C, Lee BK, Oh JK, Othman T, Min YK, Yang HM. Beneficial effects of cardiac rehabilitation and exercise after percutaneous coronary intervention on hsCRP and inflammatory cytokines in CAD patients. *Pflugers Arch* 2008;455(6):1081–8.
32. Nomoto K, Oguchi S, Watanabe I, Kushiro T, Kanmatsuse K. Involvement of inflammation in acute coronary syndromes assessed by levels of high-sensitivity C-reactive protein, matrix metalloproteinase-9 and soluble vascular-cell adhesion molecule-1. *J Cardiol* 2003;42(5):201–6.
33. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM Jr, Boerwinkle E. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997;96(12):4219–25.
34. Davies MJ, Gordon JL, Gearing AJ, Pigott R, Woolf N, Katz D, Kyriakopoulos A. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *J Pathol* 1993;171(3):223–9.
35. Oemar BS, Tschudi MR, Godoy N, Brovkovich V, Malinski T, Lüscher TF. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis. *Circulation* 1998;97(25):2494–8.
36. Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(6):998–1005.
37. Takaya T, Hirata K, Yamashita T, Shinohara M, Sasaki N, Inoue N, Yada T, Goto M, Fukatsu A, Hayashi T, Alp NJ, Channon KM, Yokoyama M, Kawashima S. A specific role for eNOS-derived reactive oxygen species in atherosclerosis progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(7):1632–7.
38. Harrington JR. The role of MCP-1 in atherosclerosis. *Stem Cells* 2000;18(1):65–6.
39. Nabata A, Kuroki M, Ueba H, Hashimoto S, Umemoto T, Wada H, Yasu T, Saito M, Momomura S, Kawakami M. C-reactive protein induces endothelial cell apoptosis and matrix metalloproteinase-9 production in human mononuclear cells: Implications for the destabilization of atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis* 2008;196(1):129–35.
40. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106(8):913–9.
41. Cirillo P, Golino P, Calabrò P, Cali G, Ragni M, De Rosa S, Cimmino G, Pacileo M, De Palma R, Forte L, Gargiulo A, Corigliano FG, Angri V, Spagnuolo R, Nitsch L, Chiariello M. C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation. *Cardiovasc Res* 2005;68(1):47–55.
42. Karatzis EN. The role of inflammatory agents in endothelial function and their contribution to atherosclerosis. *Hellenic J Cardiol* 2005;46(3):232–9.
43. Wang CH, Li SH, Weisel RD, Fedak PW, Dumont AS, Szmikto P, Li RK, Mickle DA, Verma S. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003;107(13):1783–90.
44. Karvounis HI, Papadopoulos CE, Zaglavara TA, Nuskas IG, Gemitzis KD, Parharidis GE, et al. Evidence of left ventricular dysfunction in asymptomatic elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Angiol* 2004;55:549–55.
45. Orem C, Küçükosmanoğlu M, Hacıhasanoğlu A, Yılmaz R, Kasap H, Erdoğan T, Kaplan S, Celik S. Association of Doppler-derived myocardial performance index with albuminuria in patients with diabetes. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17(11):1185–90.
46. Bruch C, Schermund A, Marin D, Katz M, Bartel T, Schaar J, Erbel R. Tei-index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000;21(22):1888–95.
47. Zhang H, Otsuji Y, Matsukida K, Hamasaki S, Yoshifuku S, Kumanohoso T, Koriyama C, Kisanuki A, Minagoe S, Tei C. Noninvasive differentiation of normal from pseudonormal/restrictive mitral flow using TEI index combining systolic and diastolic function. *Circ J* 2002;66(9):831–6.



ST Segment Yüksekliği Olmayan Miyokard İnfarktüsü Hastalarında Nötrofil/Lenfosit Oranı ile SYNTAX ve SYNTAX II Skorları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Assessment of Relationship Between SYNTAX and SYNTAX II Scores and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction

İbrahim Rencüzoğulları¹, Yavuz Karabağ¹, Metin Çağdaş¹, Süleyman Karakoyun¹, Mahmut Yesin², İnanç Artaç¹, Doğan İliş¹, Bahattin Balcı¹

¹Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kars; ²Kars Harakani Devlet Hastanesi Kars, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Non ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) is one of the most common presentations of coronary arterial disease (CAD). Syntax II score (SSII) is a recently developed scoring system consisting two anatomical and six clinical variables which is used to predict mortality of patients with complex CAD. Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) basically shows basal inflammatory response. The aim of our study was to evaluate the relationship between NLR and CAD severity using Syntax score (SS) and SSII in NSTEMI patients.

Material and Method: Consecutive 271 NSTEMI patients who referred to Kafkas University between February 2015 and June 2016 and underwent coronary angiography have been included in this study. Peripheral venous blood samples were taken from all patients. Hemogram parameters including NLR, biochemical parameters and cardiac biomarkers were evaluated. SS and SSII were calculated from recorded coronary angiograms.

Results: The study population consisted of 194 NSTEMI patients. Due to the fact that there was no definitive previous classification of SSII, the patients were divided into 2 groups according to median SSII value. (SSII<31.5 low score group [n=97] and >31.5 high score group [n=97]). NLR was significantly higher at SSII high score group than low score group 3.22 (2.30-4.86) vs 4.05 (2.83-7.21) p=0.004). While there was no correlation between NLR and SS (r=0.023, p=0.759), there was a correlation between NLR and SSII (r=0.218, p=0.002). Therefore correlation analysis was performed between NLR and SSII components. Our analysis demonstrated that there was a correlation between NLR and left ventricular ejection fraction (r=-0.161, p=0.026), as well as between NLR and creatinine clearance (r=-0.161, p=0.025). However, there was no correlation with other parametric components of SSII.

Conclusion: Our study demonstrated that there was a correlation between NLR and SSII, but no correlation between NLR and SS. High NLR can predict that patients have high SSII scores, and this prediction is related to comorbidities rather than anatomical score system.

Key words: neutrophil/lymphocyte ratio; Syntax II score, non-ST segment elevation myocardial infarction

ÖZET

Amaç: ST segment yüksekliği olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMİ), koroner arter hastalarının (KAH) en sık prezantasyonlarından biridir. Syntax II skoru kompleks KAH olan hastaların mortalitesini predikte etmek için son zamanlarda geliştirilmiş iki anatomik ve altı klinik değişken içeren bir skorlama sistemidir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) temel olarak bazal inflamatuvar cevabı yansıtan bir parametredir. Bu çalışmada; NSTEMİ hastalarında NLR ile KAH şiddeti arasındaki ilişkiyi Syntax skoru (SS) ve Syntax II skorunu (SSII) kullanarak araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Şubat 2015 ile Haziran 2016 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran ve koroner anjiyografi (KAG) uygulanan ardışık toplam 271 NSTEMİ hastası çalışmaya dahil edildi. Hastalardan periferik venöz kan alındı ve bu kanlardan NLR dahil bazı kan parametreleri, biyokimyasal parametreler ile kardiyak biyobelirteçler çalışıldı. SS ile SSII hesaplandı.

Bulgular: Çalışma grubu 194 NSTEMİ hastasından (ort. yaş: 65 ± 12; %37.6 bayan hasta) oluştu. Daha öncesine ait SSII ile ilgili sınıflama olmaması nedeni ile hastalar medyan SSII değerine göre 2 gruba bölündü (SS II ≤ 31.5 düşük skorlu grup [n = 97] ve >31.5 yüksek skorlu grup [n = 97]). SSII yüksek skorlu grupta NLR, SSII düşük skorlu gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (3.22 (2,30-4,86) vs 4.05 (2,83-7,21) p=0,004). NLR ile SS arasında korelasyon bulunmazken (r=0.023, p=0.759), NLR ile SSII korele olarak izlendi (r=0.218, p=0.002). NLR' nin SS ile korelasyonunun bulunmayıp SSII ile korelasyonunun bulunması nedeni ile NLR' nin SSII bileşenleri ile korelasyon analizi yapıldı. Yapılan analizinde; NLR, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (r=-0.161, p=0.026) ve kreatin klirensi ile ilişkili olduğu izlendi (r=-0.161, p=0.025). Ancak NLR SSII'nin diğer parametrik değişkenleri ile ilişkili değildir.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda NLR, SS ile ilişkili olmayıp, SSII ile ilişkilidir. Yüksek NLR, SSII yüksek skorlu hastaları predikte edebilir ve SSII'yi predikte etmesi anatomik skor sisteminden ziyade komorbiditeler ile alakalıdır.

Anahtar kelimeler: nötrofil/lenfosit oranı; Syntax II skoru; ST segment yüksekliği olmayan miyokard infarktüsü

İbrahim Rencüzoğulları, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Şehitler Mah. Merkezi Kampüs Kombine Yolu, Kars - Türkiye, Tel. 0505 807 14 05 Email. rencuzog@gmail.com
Geliş Tarihi: 13.10.2016 • Kabul Tarihi: 17.05.2017

Giriş

Yıllık ortalama %0,3 insidansla¹ ST segment yüksekliği olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMİ), uzun veya kısa sürelerde ölüme neden olabilen iskemik nöksler ve diğer komplikasyonlarla seyreden stabil olmayan bir klinik durumdur. NSTEMİ'nin hastane içi mortalitesi STEMİ ile kıyaslandığında daha düşük olmasına rağmen 4 yıllık mortalite STEMİ hastalarına göre 2 kat daha fazladır². Bu durum daha fazla komorbidite ile açıklanabilir³. Bu nedenle komorbiditelerin tanımlanması, risk sınıflaması ve klinik yönetimi, NSTEMİ hastalarında sonuçlarının iyileştirilmesi ve komplikasyonlarının azaltılması/ortadan kaldırılması açısından hayati önem taşımaktadır.

Syntax skoru (SS), koroner arter hastalığı (KAH) şiddetini koroner lezyonun kompleksitesine, lokasyonuna ve fonksiyonel önemine göre skorlayan evrensel bir anatomik skorlama sistemidir⁴. SS, girişim uygulanan koroner arter hastalarının kısa ve uzun dönem mortalitelerini ve başlıca ileri kardiyak olayları (MACE) predikte edebilir⁵⁻⁸. Syntax II skoru (SSII) perkütan koroner girişim (PCI) veya koroner arter bypass greft operasyonu (CABG) uygulanmış kompleks KAH'ı olan hastaların mortalitesini predikte etmek için son zamanlarda geliştirilmiştir⁹. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada; gerçek dünya verilerine göre, kompleks KAH hastalarında SSII'nin SS'e göre prognostik doğruluk açısından daha prediktif bir performans gösterdiği bildirilmiştir¹⁰.

Birçok çalışmada ateroskleroz patofizyolojisinde inflamasyonun rolünün yanı sıra, yüksek inflamasyon belirteçleri ile kötü prognoz arasındaki ilişki gösterilmiştir^{11,12}. Nötrofil, aterosklerozdaki inflamatuvar süreçte rol oynayan en önemli bileşenlerden biridir ve bu süreçteki rolü iyi bilinmektedir¹¹. Akut koroner sendrom (AKS) ilişkili azalmış lenfosit seviyelerinin de olumsuz sonuçlanım ile ilişkili olduğu bilinmektedir¹³⁻¹⁵. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) temel olarak bazal inflamatuvar cevabı yansıtmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda NLR ve SS arasındaki ilişki NSTEMİ¹⁶, STEMİ¹⁷ ve stabil KAH¹⁸ hastalarında gösterilmiştir ancak NLR ile SSII arasındaki ilişki net olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada; NSTEMİ hastalarında NLR ile KAH şiddeti arasındaki ilişkiyi SSII'yi kullanarak araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Şubat 2015 ile haziran 2016 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran ve KAG

uygulanan ardışık toplam 271 NSTEMİ hastası çalışmaya dahil edildi. NSTEMİ, kardiyak enzim pozitifliği (>0,04 ng/mL) olsun veya olmasın tipik göğüs ağrısı (unstabil angina pectoris) ve 12 derivasyonlu EKG'de ST elevasyonu dışında iskemik değişikliğin bulunması olarak tanımlandı. Noninvaziv testlerde şüpheli KAH veya anginal semptomları olmasına rağmen KAG uygulanıp KAH saptanmayan (45 hasta), daha önceye ait KAH öyküsü olan (21 hasta), kronik inflamasyonlu veya infeksiyon hastalığı bulunan (3 hasta), kardiyojenik şokla gelen (5 hasta) hastalar, çalışma dışı bırakıldı. Toplam 194 hasta çalışmaya dahil edildi. Dual antiplatelet tedavi, statin, beta bloker, anjiyotensin reseptör inhibitörü (ARB) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE) kontrendikasyonu olmayan tüm hastalara verildi. Ayrıca sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) < %40 olan hastalara spirinolakton eklendi. Çalışma protokolü, gözden geçirildi ve Helsinki Bildirgesi uyarınca Üniversite Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Tüm hastalardan hastaneye kabulde periferik venöz kan alındı ve bu kanlardan tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler ile kardiyak biyobelirteçler çalışıldı. Hematolojik parametreler Horiba Pentra DX 120 otomatik kan hücre sayım cihazı ile, biyokimyasal parametreler, Roche Cobas C501 autoanalyzer system ile tayin edildi. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) Cockcroft-Gault formülü ile tahmin edildi. NLR, hastaların kabulünde elde edilen kan örnek parametrelerinden hesaplandı.

Anjiyografik Analiz

Tüm hastalara Judkins perkütan trans-femoral teknik ile KAG uygulandı. Alınan tüm hastalara rutin olarak girişim öncesinde 300 mg asetilsalisik asit ve 600 mg klopidogrel yükleme ile, girişim sırasında unfraksiyone heparin uygulandı. Tirofiban kullanımı operatörün kararına bırakıldı.

Sorumlu lezyon medikal, balon anjiyoplasti-stent implantasyonu veya lüzum halinde bypass operasyonu ile tedavi edildi. Koroner anjiyogram dijital analiz için dijital medyaya kaydedildi (Dicom-viewer; MedCom GmbH, Darmstadt, Germany). Dijital anjiyogramlar, hasta bilgilerinden habersiz, iki bağımsız ve deneyimli girişimsel kardiyolog tarafından analiz edildi. Analiz sonrası farklı kardiyologlarca hesaplanan skorlara İntra ve interobserver variability değerlendirmesi yapıldı.

Syntax ve Syntax II Skorunun Hesaplanması

Çap olarak 1,5 mm' den daha kalın her koroner damar ve %50'dan daha fazla darlığa neden olan her lezyon skorlamaya dahil edildi. Skorlama online olarak SS Calculator version 2,1 (www.syntaxscore.com) ile yapıldı. NSTEMİ hastasının sorumlu lezyonun total olması durumunda, daha önce STEMİ hastalarının çalışmasında olduğu gibi¹⁹ lezyon <3 ay süredir total olarak kabul edilerek skorlandı. SSII yine online olarak SS Calculator version 2,1 (www.syntaxscore.com) ile yapıldı. SSII skorlamasında iki anatomik değişken (anatomik SS ve korumasız sol ana koroner arter (LMCA)) ve 6 klinik değişken (yaş, kreatinin klirensi (CrCl), LVEF, cinsiyet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve periferik arter hastalığı kullanıldı⁴.

İstatistiksel analizler SPSS 22,0 programı kullanılarak yapıldı (SPSS Inc. , Chicago, IL). Değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov smirnov, varyans eşitliği ise Levene testi ile test edildi. Sürekli değişkenler dağılım özelliklerine göre ortalama (\pm) standart sapma ve ortanca 25–75 persentil, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Grup ortalamalarının kıyaslanmasında sayısal değişkenler için Independent-Samples T-Test ve Mann whitney U testleri, kategorik değişkenler için ise chi-square testi kullanıldı. Syntax skorları ve diğer parametreler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. İkili kıyaslamalar da istatistiksel olarak önemli değerlendirilen parametreler (syntax II skoru bileşenleri hariç) multivariate modele dahil edildi. Stepwise logistik regresyon analizi Syntax II skoru yüksek grubunun bağımsız risk faktörlerinin tespit etmede kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0,05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

SS ve SS II için intraobserver ve interobserver variabilite açısından tüm anjiyografi dataları ikinci kez aynı iki araştırmacı (Dr. İ. R ve Dr. M. Ç) tarafından analiz edildi. İntra ve interobserver variability değerlendirmesinde intraklas korelasyon katsayısı hesap edildi.

Bulgular

Çalışmaya, KAG uygulanan 194 NSTEMİ hastası (ort. Yaş 65 ± 12 ; %37,6 bayan) alındı. Hastaların bazal özellikleri Tablo 1'de listelenmiştir.

Daha öncesine ait SSII ile ilgili kesin bir sınıflama olmaması nedeni ile hastalar medyan SSII değerine göre iki gruba bölündü (SS II $\leq 31,5$ düşük skorlu grup [n = 97] ve $>31,5$ yüksek skorlu grup [n = 97]). SSII düşük skorlu grupta NLR'nin ortanca değeri 3,22 (2,30–4,86)

iken SSII yüksek skorlu grupta 4,05 (2,83–7,21) olarak izlendi ($p=0,004$). C-reaktive protein (CRP) seviyesi SSII yüksek skorlu grupta, SSII düşük skorlu gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti. SSII açlık kan glukozu seviyeleri daha yüksek iken, daha düşük GFR, lenfosit sayısı ve hemoglobin seviyesi izlendi. Bifurkasyon, ağır kalsifikasyon, daha yüksek SS, diyabet ve hipertansiyon varlığı SSII yüksek grupta daha sıkı. Troponin ve kreatinin kinaz-MB izoformu (CK-MB) iki grup arasında farklı değildi. SSII düşük ve yüksek skorlu grupların temel özellikleri, klinik, anjiyografik ve laboratuvar bulguları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Korelasyon analizinde; NLR ile SS arasında korelasyon bulunmazken ($r=0,023$, $p=0,759$), NLR ile SSII ($r=0,218$, $p=0,002$) korele olarak izlendi. Ayrıca

Tablo 1. Hastaların temel demografik laboratuvar ve koroner anjiyografi özellikleri

Değişken		
Yaş/yıl	65	± 12
Erkek cinsiyet (%)	121	(62,40)
Diyabet varlığı (%)	56	(29,20)
Hipertansiyon varlığı (%)	127	(66,10)
KOA (%)	41	(21,20)
Periferik arter hastalığı (%)	39	(20,20)
Sigara kullanım hikayesi (%)	74	(38,50)
Hemoglobin değeri (g/dL)	13,67	$\pm 1,86$
Beyaz küre değeri (/1000)	8,67	$\pm 3,41$
Nötrofil değeri (/1000)	6,29	$\pm 3,05$
Lenfosit değeri (/1000)	1,50	(1,10–1,89)
Monosit değeri (/1000)	0,50	(0,38–0,62)
Başvurudaki açlık kan şekeri (mg/dL)	115,50	(97,00–151,50)
Kontrol açlık kan şekeri (mg/dL)	124,03	(50,46–107,0)
Kreatine (mg/dL)	0,87	(0,75–1,02)
Kreatin klirensi	85,76	$\pm 29,02$
Low-density lipoprotein kolesterol (mg/dL)	104,62	$\pm 31,02$
High-density lipoprotein kolesterol (mg/dL)	36,29	$\pm 9,05$
Trigiserit (mg/dL)	111,00	(81,50–158,50)
C-Reactive protein (mg/dL)	0,57	(0,25–1,47)
Nötrofil/lenfosit oranı	3,64	(2,45–5,49)
Troponin I (ng/mL)	2,68	(0,52–10,90)
Kreatin kinaz MB (ng/mL)	32,50	(22,45–52,60)
Sol ana koroner tutulumu (%)	25	(13,30)
Sol ventrikül ejection fraction (%)	49,28	$\pm 9,61$
Syntax skoru	16,53	(9,00–22,00)
SYNTAX II skoru	33,69	$\pm 14,52$

Tablo 2. SSII düşük ve yüksek skorlu grupların temel özellikleri klinik ve anjiyografik ve laboratuvar bulguları

Parametreler	Syntax II scoru 31,5 'den küçük		Syntax II scoru 31,5 'den büyük		P değeri
Yaş/yıl	58	±10	72	±9	<0,001
Bayan cinsiyet (%)	27	(28,10)	45	(46,90)	0,007
Diyabet varlığı (%)	18	(18,80)	36	(38,30)	0,003
Hipertansiyon varlığı (%)	53	(55,20)	72	(76,60)	0,002
KOAH (%)	9	(9,50)	32	(33,30)	<0,001
Periferik arter hastalığı (%)	1	(1,10)	38	(39,60)	<0,001
Sigara kullanım hikayesi (%)	46	(47,90)	27	(28,70)	0,007
Hemoglobin değeri (g/dL)	14,18	±1,71	13,16	±1,89	<0,001
Beyaz Küre değeri (/1000)	8,54	±2,85	8,82	±3,91	0,584
Nötrofil değeri (/1000)	5,97	±2,41	6,63	±3,56	0,132
Lenfosit değeri (/1000)	1,66	(1,31–2,05)	1,32	(0,96–1,73)	0,007
Monosit değeri (/1000)	0,51	(0,41–0,63)	0,48	(0,37–0,62)	0,797
Başvurudaki Açlık kan şekeri (mg/dL)	108,00	(96,50–130,50)	122,00	(99,00–188,00)	0,005
Kontrol açlık kan şekeri (mg/dL)	104,00	(94,00–120,00)	114,00	(99,00–140,00)	0,022
Kreatine (mg/dL)	0,83	(0,73–0,93)	0,96	(0,78–1,27)	<0,001
Kreatin klirensi	103,36	±19,83	67,97	±25,95	<0,001
Low-Density Lipoprotein Cholesterol (mg/dL)	109,34	±31,72	99,69	±29,80	0,044
High-density Lipoprotein Cholesterol (mg/dL)	35,99	±8,44	36,58	±9,76	0,673
Trigiserit (mg/dL)	115,00	(86,00–163,00)	107,00	(77,00–154,00)	0,118
C-Reactive protein (mg/dL)	0,39	(0,19–1,02)	0,80	(0,35–3,58)	<0,001
Nötrofil/lenfosit oranı	3,22	(2,30–4,86)	4,05	(2,83–7,21)	0,004
Troponin I (ng/mL)	2,44	(0,52–11,05)	3,10	(0,51–9,67)	0,732
Kreatin Kinaz MB (ng/mL)	31,20	(20,80–53,10)	32,70	(23,80–50,40)	0,557
Sol ana koroner tutulumu (%)	7	(7,50)	18	(19,60)	0,017
Sol ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	54,30	±7,19	44,26	±9,16	<0,001
Ciddi kalsifikasyon varlığı (%)	11	(11,6)	31	(33,0)	<0,001
Trombus varlığı (%)	87	(92,6)	89	(94,7)	0,551
Bifurkasyon varlığı (%)	11	(11,7)	23	(24,7)	0,021
Uzun lezyon (>20 mm) varlığı (%)	59	(62,8)	70	(74,5)	0,084
Kronik total oklüzyon varlığı (%)	28	(29,8)	34	(36,2)	0,352
Ciddi tortiyozite varlığı (%)	5	(5,4)	10	(11,0)	0,164
Syntax skoru	11,00	(8,00–18,50)	18,00	(13,00–25,50)	<0,001
Syntax II skoru	21,85	±4,89	45,53	±10,80	<0,001

SSII ile, başvurudaki kan glukozu, kontrol kan glukozu, NLR ve CRP ile pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon bulunurken, LDL, hemoglobin ve lenfosit seviyesi ile negatif yönlü ve anlamlı bir korelasyon izlendi (Tablo 3).

NLR'nin SS ile korelasyonun bulunmayıp SSII ile korelasyonun bulunması nedeni ile NLR'nin SSII bileşenleri ile korelasyon analizi yapıldı. Yapılan analizde; NLR, LVEF ($r=-0,161$, $p=0,026$) ve Crcl ile ($r=-0,161$, $p=0,025$) ilişkili olduğu izlendi.

SSII yüksek skorlu (SSII >31,5) grubun bağımsız prediktörlerini belirlemek için yapılan multivariate logistic regresyon analizinde; hemoglobin seviyesi (OR:

0,785; %95 CI: 0,650–0,949; $p=0,012$) ve NLR (OR: 1,139; %95 CI: 1,019–1,272; $P=0,022$) ile CRP, diyabet, beyaz küre seviyesi bağımsız prediktör olarak bulundu (Tablo 4). SS ve SS II için hesap edilen intraklas korelasyon katsayısı %90'ın üstündeydi.

Tartışma

Çalışma NLR'nin SSII ile ilişkili olduğunu gösterdi. SSII yüksek skorlu grubun NLR düzeyinin düşük skorlu gruptan yüksek olduğu ve NLR'nin, SSII yüksek skorlu grubun bağımsız prediktörü olduğu saptandı.

Güncel kanıtlar aterosklerotik sürecin tüm fazlarında inflamasyonun merkezi bir rol oynadığını

Tablo 3. Syntax skoru ve Syntax II skoru ile değişkenler arasında kolerasyon analizi

Parametreler	Syntax skoru		Syntax II skoru	
	r değeri	P değeri	r değeri	P değeri
Hemoglobin değeri (g/dL)	-0,122	0,097	-0,356	<0,001
Beyaz Küre değeri (/1000)	0,025	0,738	-0,014	0,844
Nötrofil değeri (/1000)	0,033	0,651	0,050	0,494
Lenfosit değeri (/1000)	0,003	0,966	-0,282	<0,001
Monosit değeri (/1000)	0,001	0,991	-0,066	0,366
Başvurudaki Açlık kan şekeri (mg/dL)	0,198	0,007	0,256	<0,001
Kontrol açlık kan şekeri (mg/dL)	0,070	0,356	0,167	0,024
Low-DensityLipoproteinCholesterol (mg/dL)	-0,037	0,639	-0,179	0,021
High-densityLipoproteinCholesterol (mg/dL)	-0,033	0,671	0,088	0,250
Trigiserit (mg/dL)	0,090	0,255	-0,156	0,043
C-Reactive protein (mg/dL)	0,097	0,190	0,320	<0,001
Nötrofil/lenfosit oranı	0,023	0,759	0,218	0,002
Troponin I (ng/mL)	0,081	0,297	0,044	0,570
KreatinKinaz MB (ng/mL)	0,116	0,128	0,082	0,277

Tablo 4. SSII yüksek skorlu grubun bağımsız prediktörleri lojistik regresyon analiz sonuçları tablosu

	P Değeri	Odd oranı	%95 Güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
Diabetes Mellitus (%)	0,011	0,349	0,156	0,784
Hemoglobin (g/dL)	0,043	0,815	0,668	0,994
Beyaz küre (/1000)	0,013	0,837	0,727	0,963
CRP (mg/dl)	0,010	1,173	1,039	1,323
Notrofil/lenfosit oranı	0,003	1,208	1,068	1,367

desteklemektedir. Önemli biyolojik veriler, erken aterogenezde, lezyonların progresyonunda ve sonuçta plakların trombotik komplikasyonlarında inflamatuvar yolakların yer aldığını göstermektedir²⁰. Nötrofiller aterosklerozdaki inflamatuvar sürecin en önemli komponentlerinden biridir. Nötrofile bağlı oksijen radikalleri, serin protienaz elastaz ve metalloproteinaz gibi enzimler aterosklerotik süreçle ilişkili bulunmuştur²¹. Ayrıca dokümanente KAH ve stabil anginası olan hastalarda nötrofillerin kemotaktik aktivitesinin arttığı gösterilmiştir²². Bunun yanında akut koroner sendrom (AKS) ilişkili azalmış lenfosit seviyesinin immün cevabı baskıladığı ve baskılanmış immün cevabın gelecekteki artmış istenmeyen kardiyak olay, artmış infarkt doku alanı ve aterosklerotik plak rüptür riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^{23,24}. Ayrıca lenfosit ana subgruplarından CD4+ lenfosit sayısının azalmasının düşük LVEF, reinfarktüs ve miyokard infarktüsü sonrası ölüm gerçekleşmesi ile koreledir²⁵. Sonuçta yüksek NLR; bir taraftan artmış inflamasyonu, diğer taraftan azalmış immün cevabı yansıması nedeni ile tek başına nötrofil

veya lenfosit sayısına göre daha prediktiftir. Yüksek NLR seviyesinin NSTEMİ hastalarında artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir²⁶.

Bu çalışmada NLR, SSII ile ve ayrıca CRP seviyesi ile korele idi, ancak NRL ile SS arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Daha önce NSTEMI hastalarında NLR'nin değerlendirildiği çalışmalarda; bizim çalışmamıza göre NLR oldukça daha yüksek bulunmuştu. Ayrıca hastaların troponin değerleri ile CRP değerleri bu çalışmaya göre oldukça yüksek bulunmuş olmasına rağmen^{16,26}, Soylu ve ark. yaptığı çalışmada SS (16,44), bizim çalışmamızdaki ortalama SS skoruna yakın bulunmuştur¹⁶. Troponin yüksekliğinin daha belirgin inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir^{27,28}. Bu çalışmalarda daha yüksek inflamasyon, bu çalışmaya göre NLR dengesini değiştirmiş dolayısı ile SS ile korelasyonunu etkilemiş olabilir. Yapılan çalışmada SS ile NLR bu nedenle ilişkisiz çıkmış olabilir. SS ve NLR arasında ilişki olmaması hasta sayısının daha az olması, tek merkezli, retrospektif bir çalışma olması ile de ilişkili olabilir.

Çalışmada NLR, SSII bileşenlerinden KOAH, LVEF ve böbrek fonksiyonları ile yakın ilişki içindeydi ve NLR'yi SS ile ilişkili değil iken, SSII ile ilişkili hale getiren bu klinik parametreler olabilir.

Hafif-orta düzeyde böbrek disfonksiyonu olan yaşlı hastalarda ve başka hastalığı olmayan erken dönem böbrek hasarı olan hastalarda, sistemik dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin yüksek olduğu gösterilmiştir^{29,30}. Dahası halihazırda kronik böbrek yetmezliği olan hastaların yüksek inflamatuvar belirteçlere sahip olmasının hastalığını hızlandırdığı da gösterilmiştir³¹. Tian N. Ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada başta sağlıklı olup ileride kronik böbrek hastalığı gelişen hastaların daha yüksek nötrofil, daha düşük lenfosit değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir³². Azab ve ark. yaptıkları çalışmada diyabetik hastalarda başlangıçta yüksek NLR değeri ile bozulmuş GFR'nin ilişki içinde olduğu ve bu ilişkinin GFR değerinin kötüleşmesiyle de devamlılık gösterdiği ortaya konulmuştur³³. Yapılan çalışmada da bulgular daha önceki çalışmalar ile uyumlu idi. Yüksek NLR ile azalmış GFR arasında ilişki mevcuttu.

KOAH, akciğer ve hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır ve kalıcı havayolu kısıtlılığına yol açar³⁴. Daha önce birçok çalışmada daha yüksek beyaz küre ve nötrofil ile daha düşük lenfosit seviyesinin KOAH hastalarında tüm nedenlere bağlı ölüm ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^{35,36}. Benzer şekilde KOAH şiddeti ile NLR arasındaki ilişki ve NLR'nin, KOAH'ta gelecekte ortaya çıkacak akut alevlenmeler, yeniden hastaneye yatış ve altı dakika yürüme testi performansı için bir prognostik marker olduğu gösterilmiştir³⁷. Bu çalışmada da NLR ve KOAH mevcudiyeti ile orta derecede korelasyon ilişkisi mevcuttu.

Daha önce birçok çalışmada kalp yetmezliğinin inflamasyonla ilişkisi ortaya konulmuştu. Etiyoloji dikkate alınmadan ileri dekompanse kalp yetmezliği ve artmış uzun dönem mortalitenin NLR ile olan ilişkisi gösterilmiştir³⁸. Ayrıca NSTEMI³⁹ ve STEMI sonrası⁴⁰ kalp yetmezliği gelişmesiyle NLR'nin ilişkisi ortaya konulmuş, iskemiye sekonder gelişen kalp yetmezliğinin uzun dönemde ölüm riski ile NLR arasındaki ilişki de gösterilmiştir⁴¹. Bizim çalışmamızda da LVEF ile başlangıç NLR değerleri korelasyon göstermekteydi.

Sonuç olarak çalışmada, NLR SS ile ilişkili olmayıp, SSII ile ilişkilidir. NSTEMİ hastalarında; NLR'nin anatomik koroner yaygınlıktan daha ziyade klinik durumla ilişkili olduğu söylenebilir. Daha önceki

NSTEMİ çalışmalarında SS ile NLR arasında ilişki bulunmuş olması daha yüksek inflamatuvar belirteçler (CRP gibi), iskemiye maruz kalmış daha fazla miyokard volümü ve artmış troponin ile ilişkili olabilir. Yüksek NLR, SSII yüksek skorlu hastaları predikte edebilir ve SSII'yi predikte etmesi anatomik skor sisteminden ziyade komorbiditeler ile alakalıdır.

Kaynaklar

1. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;362:2155–65.
2. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gøtzsche LB, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18–26.
3. Goldberg RJ, Steg PG, Sadiq I, Granger CB, Jackson EA, Budaj A et al. Extent of, and factors associated with, delay to hospital presentation in patients with acute coronary disease (the GRACE registry). *Am J Cardiol* 2002;89:791–6.
4. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: An angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroInterventio* 2005;1:219–27.
5. Van Gaal WJ, Ponnuthurai FA, Selvanayagam J, Testa L, Porto I, Neubauer S, et al. The Syntax score predicts peri-procedural myocardial necrosis during percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2009;135:60–5.
6. Chakravarty T, Buch MH, Naik H, White AJ, Doctor N, Schapira J, et al. Predictive accuracy of SYNTAX score for predicting long-term outcomes of unprotected left main coronary artery revascularization. *Am J Cardiol* 2011;107:360–6.
7. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Vranckx P, De Bruyne B, Morice MC, et al 5-year clinical outcomes of the ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II) of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1093–101.
8. Chakrabarti AK, Gibson CM. The SYNTAX score: usefulness, limitations, and future directions. *J Invasive Cardiol* 2011;23:511–2.
9. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013;381(9867):639–50.
10. Campos CM, van Klaveren D, Iqbal J, Onuma Y, Zhang YJ, Garcia-Garcia HM, et al. Predictive Performance of SYNTAX Score II in Patients With Left Main and Multivessel Coronary Artery Disease. *Circ J* 2014;78:1942–9.
11. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–43.
12. Pereira IA, Borba EF. The role of inflammation, humoral and cell-mediated autoimmunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Swiss Med Wkly* 2008;138:534–9.

13. Widmer A, Linka AZ, Attenhofer Jost CH, Buergi B, Brunner-La Rocca HP, Salomon F, et al. Mechanical complications after myocardial infarction reliably predicted using C-reactive protein levels and lymphocytopenia. *Cardiology* 2003;99(1):25-31.
14. Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, Thomson SP. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;79(6):812-4.
15. Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Thomson SP, Gibbons RJ. Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1998;97(1):19-22.
16. Soyulu K, Gedikli Ö, Dagasan G, Aydin E, Aksan G, Nar G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts coronary artery lesion complexity and mortality after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Rev Port Cardiol* 2015;34(7-8):465-71.
17. Sahin DY, Elbasan Z, Gür M, Yildiz A, Akpinar O, Icen YK, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is associated with the severity of coronary artery disease in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiol* 2013;64(6):423-9.
18. Altun B, Turkon H, Tasolar H, Beggi H, Altun M, Temiz A, et al. The relationship between high-sensitive troponin T, neutrophil lymphocyte ratio and SYNTAX score. *Scand J Clin Lab Invest* 2014;74(2):108-15.
19. Magro M, Nauta S, Simsek C, Onuma Y, Garg S, van der Heide E, et al. Value of the SYNTAX score in patients treated by primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: The MI SYNTAX score study. *Am Heart J* 2011;161:771-81.
20. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135-43.
21. Hansen PR. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1995;91:1872-85.
22. Mehta J, Dinerman J, Mehta P, Saldeen TG, Lawson D, Donnelly WH, et al. Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation* 1989;79(3):549-56.
23. Widmer A, Linka AZ, Attenhofer Jost CH, Buergi B, Brunner-La Rocca HP, Salomon F, et al. Mechanical complications after myocardial infarction reliably predicted using C-reactive protein levels and lymphocytopenia. *Cardiology* 2003;99(1):25-31.
24. Zouridakis EG, Garcia-Moll X, Kaski JC. Usefulness of the blood lymphocyte count in predicting recurrent instability and death in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000;15;86(4):449-51.
25. Blum A, Sclarovsky S, Rehavia E, Shohat B. Levels of T-lymphocyte subpopulations, interleukin-1beta, and soluble interleukin-2 receptor in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1994;127:1226-30.
26. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;106:470-6.
27. Manginas A, Bei E, Chaidaroglou A, Degiannis D, Koniavitou K, Voudris V, et al. Peripheral levels of matrix metalloproteinase-9, interleukin-6, and C-Reactive protein are elevated in patients with acute coronary syndromes: correlations with serum troponin I. *Clin Cardiol* 2005;28(4):182-6.
28. Mazzone A, De Servi S, Mazzucchelli I, Bossi I, Ottini E, Vezzoli M, et al. Increased concentrations of inflammatory mediators in unstable angina: correlation with serum troponin T. *Heart* 2001;85(5):571-5.
29. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 2003;107:87-92.
30. Kshirsagar AV, Bombardieri AS, Bang H, Gerber LM, Vupputuri S, Shoham DA, et al. Association of C-reactive protein and microalbuminuria (from the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999 to 2004). *Am J Cardiol* 2008;101:401-6.
31. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Jhangri GS, Curhan G. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68(1):37-245.
32. Tian N, Penman AD, Manning RD Jr, Flessner MF, Mawson AR. Association between circulating specific leukocyte types and incident chronic kidney disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Soc Hypertens* 2012;6(2):100-8.
33. Azab B, Daoud J, Naeem B, F, Nasr R, Ross J, Ghimire P, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Worsening Renal Function in Diabetic Patients (3-Year Follow-Up Study) 2012;34(5):571-6.
34. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.
35. Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1065-72.
36. Sørensen AK, Holmgaard DB, Mygind LH, Johansen J, Pedersen C. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, calprotectin and YKL-40 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: correlations and 5-year mortality-a cohort study. *J Inflamm* 2015;12:20.
37. Lee H, Um SJ, Kim YS, Kim DK, Jang AS, Choi HS, et al. Association of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Lung Function and Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One* 2016;11(6): e0156511.
38. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensate heart failure. *Am J Cardiol* 2011;107:433-8.
39. Bekler A, Erbag G, Sen H, Gazi E, Ozcan S. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio for left ventricular systolic dysfunction in patients with non ST-elevated acute coronary syndrome. *Pak J Med Sci* 2015;31(1):159-63.
40. Karakas MS, Korucuk N, Tosun V, Altekin RE, Koç F, Ozbek SC, et al. Red cell distribution width and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict left ventricular dysfunction in acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *J Saudi Heart Assoc* 2016;28(3):152-8.
41. Wasilewski J, Pyka Ł, Hawranek M, Osadnik T, Kurek A, Skrzypek M, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in patients with ischemic and nonischemic heart failure. *Pol Arch Med Wewn* 2016;126(3):166-73.



Prevalence and Clinical Features of Body Dysmorphic Disorder on Psychiatric Inpatients: A Cross-sectional Study in Edirne/TURKEY

Yatarak Tedavi Gören Psikiyatri Hastalarında Beden Dismorfik Bozukluğu Yaygınlığı ve Özellikleri: Edirne/TÜRKİYE’de Kesitsel Bir Araştırma

Yasin Taşdelen¹, Yüksel Kıvrak², Mehmet Aşoğlu³, Rugül Köse Çınar⁴, Ercan Abay⁵

¹Edremit State Hospital, Department of Psychiatry, Balıkesir; ²Kafkas University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Kars; ³Haran University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Urfa; ⁴Trakya University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Edirne; ⁵Kemerburgaz University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Aim: Body dysmorphic disorder (BDD) is characterized by the presence of an imaginary defect of oneself and an increased mental occupation which causes either an impairment in functionality or clinical distress. The aim of our study was to detect BDD prevalence and its clinical features in hospitalized psychiatric patients.

Material and Method: Hospitalized patients in our clinics were evaluated. All the patients in our study were evaluated by using a questionnaire that was prepared in accordance with the BDD literature by the authors, a sociodemographic data form, Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) and Structured Clinical Interview for Axis II Disorders (SCID-II).

Results: BDD prevalence was found to be 7% in hospitalized psychiatric patients. It was also observed that all patients with BDD had self-image anxiety, had mirror checking behaviour, tended to camouflage the perceived defect, spent more than one hour in self-image anxiety and had personality disorders. However, none of the BDD patients ever mentioned any symptoms related to BDD unless they were asked and none of them had been diagnosed with BDD by the psychiatric team who were treating them.

Conclusion: BDD is relatively common in hospitalized psychiatric patients. Therefore most BDD patients are not diagnosed. BDD diagnosis rate might be improved by questioning BDD as well as inspecting self-image anxiety.

Key words: body dysmorphic disorder; prevalence; inpatients; body image; Turkey

ÖZET

Amaç: Beden dismorfik bozukluğu (BDB), klinik olarak belirgin sıkıntı yaratan veya işlevselliğin önemli alanlarında bozukluğa yol

açan, kişinin görünüşündeki hayali bir kusur ile artmış zihinsel uğraşın varlığı ile karakterizedir. Yatarak tedavi gören psikiyatri hastalarında BDB yaygınlığını ve klinik özelliklerini belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Kliniğimizde çeşitli nedenlerle yatarak tedavi gören hastalar değerlendirildi. Çalışmaya katılan her hasta tarafımızdan hazırlanan sosyodemografik veriler ve BDB ile ilgili sorulardan oluşturduğumuz anket formu, Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) ve II. Eksen Kişilik Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-II) kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Yatarak tedavi gören psikiyatri hastalarında BDB yaygınlığını %7 olarak tespit edildi. BDB’li hastaların tamamında görünüm endişesi, ayna kontrolü, kusurlu bulunduğu bölgeyi gizleme davranışı, görünüm endişesi ile ilgili olarak bir saatten fazla zaman harcama davranışı ve kişilik bozukluğu olduğu, ayrıca hiçbir BDB’lu hastanın sorulmadıkça BDB ile ilgili belirtiyi söylemediği ve hiç birinin BDB teşhisinin tedaviyi yürüten ekipçe koyulmadığı bulundu.

Sonuç: Yatarak tedavi gören psikiyatri kliniği hastalarında BDB nispeten yaygın bir hastalıktır. Bu duruma rağmen teşhis edilememektedir. Bdb ye yönelik görünüm endişesi yanında kolayca sorgulanabilecek sorularla inceleme BDB teşhis oranını artırabilir.

Anahtar kelimeler: beden dismorfik bozukluğu; yaygınlık; hastane yatarak tedavi; beden imajı, Türkiye

Introduction

Body dysmorphic disorder (BDD) is a psychological disorder which includes anxiety and obsession about a perceptual body defect. While men tend to have anxieties about their reproductive organs, body structure and hair, women tend to have anxieties about their skin, stomach and weight^{1,2}. These defects are usually not really present or present but hardly noticeable. However

Yüksel Kıvrak, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Kliniği, Kars - Türkiye,
Tel. 0474 225 11 93 Email, ykivrak21@gmail.com
Geliş Tarihi: 03.09.2016 • Kabul Tarihi: 18.10.2016

this kind of concerns affect functionality in various areas such as social and work areas and cause distress and anxiety. BDD was first described as “dysmorphophobia” by Emil Kraepelin in the last century. Although BDD was not included in the first and the second editions of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, in the third edition which was published in 1980, BDD was defined as “dysmorphophobia” under the atypical somatoform disorders category. It was included in the somatoform disorders category until the DSM-V was published. Since BDD had similarities to the Obsessive-Compulsive Disorder (CAD), it was defined under the OCD and related disorders category in DSM-V³⁻⁵.

Patients with BDD tend to be ashamed of their status. They are not persuaded by others' comments¹. They tend to be reluctant to seek psychiatric help due to their anxieties about self-image and also economical problems, shame, stigma and concerns about the benefits of the treatment prevent their treatment seek^{1,6}. About one third of BDD patients lack insight and their body perceptions tend to be delusional. Due to the lack of insight, these patients tend to look for non-psychiatric solutions^{2,7}. Most of them undergo unnecessary dermatological and cosmetic surgical interventions⁸. This disorder causes a decrease in the overall life quality. The physical health subscale scores of BDD patients are usually lower than the mean population score. Their mental health subscale scores are usually lower than patients with acute heart attack, depression, OCD, bipolar disorder, schizophrenia and diabetes⁹. Most BDD patients are unable to continue their daily routines such as going to work or school. Their life appreciation and satisfaction scores are usually lower than patients with major depression, chronic major depression, dysthymia, premenstrual dysphoric disorder, OCD, social phobia, panic disorder and post-traumatic stress disorder (PTSD)^{9,10}. They have higher rates of hospitalization and suicide. About 80% of BDD patients develop suicidal thoughts and about 25% attempt to commit suicide. Completed suicide risk of BDD patients are higher than patients with eating disorders, major depressive disorder and bipolar disorder and even 40 times higher than the mean population rate¹¹.

BDD prevalence varies between 2.4% and 1.7%. BDD prevalence in outpatients and hospitalized patients are 6.7–1.8% and 16.0–13.1%, respectively³. This rate may be as high as 25% in plastic surgery and dermatology

departments^{1,3,12,13}. In psychiatric outpatients clinics BDD prevalence is 3.2–0.8%^{14–16}. As far as we know, there are only 4 studies about the prevalence of BDD in hospitalized psychiatric patients. All of these studies were performed in either Europe or the USA. There are no studies on this subject in Turkey. In these 4 studies prevalence rates vary between 16% and 1.9%. This high range in prevalence might be both due to cultural differences and methodological differences^{8,16–19}. In our study we both aimed to evaluate the prevalence in Turkey and decrease the literatural ambiguity.

Material and Method

Study Group

Study group consisted of hospitalized patients in the Psychiatry Department of Trakya University Medicine Faculty, Edirne, TURKEY. Trakya University Medicine Faculty Hospital is a third grade hospital which serves in educational, research and treatment areas in a wide populated region. Psychiatric patients who apply to our department, are first examined in the outpatients clinic and hospitalized if needed. Upon their hospitalization, patients are re-evaluated by a psychiatry specialist and prescribed relevant treatment. At least once a week all the hospitalized patients are re-evaluated by a Psychiatric Committee that includes psychiatry lecturers and treatments might be re-arranged on their advice.

The inclusion criterias of our study were being hospitalized and being volunteer to participate in the study. Patients older than 65 years of age and patients younger than 18 years, patients who were either in acute mania/manic exacerbation or psychosis phase/psychotic exacerbation and patients who were unable to understand the questionnaire or unable to complete the interview due to mental retardation were excluded from the study.

Evaluation Tools

Data Evaluation Form: A questionnaire which was developed by the authors of the study in order to evaluate sociodemographic data and BDD related symptoms of patients and their families.

SCID-I/CV (Structured Clinical Interview for DSM-IV/Clinical Version): It was developed by First et al. in order to diagnose axis disorders in DSM-IV²⁰. Its use is convenient in patients whose age are 18 years or older. It is administrated by an interviewer²⁰. Validity

and reliability of the Turkish language translation is available²¹.

SCID-II (Structured Clinical Interview for DSM-III-R Personality Disorders): It was developed by Spitzer et al.²² in order to diagnose Axis-II disorders in accordance with the DSM-III-R. It is an half structured test. Patient fills the form first, then the interviewer asks the questions, the answers of which are positive or suspicious. The validity and reliability of the Turkish language translation is available²³.

Procedure

Institutional Ethics Committee approval was gained for the study. Our study was performed in the psychiatric patients who were hospitalized in the Psychiatry Department of Trakya University Medicine Faculty, (Edirne, TURKEY) between 15.01.2012–15.07.2012. During this period 160 patients were hospitalized. Hospitalization diagnosis was recorded as the Psychiatric Committee's diagnosis. Patients were called into the examination room and informed about the study. Psychiatric interview was performed with patients who volunteered to participate in the study and they were asked to fill the forms. 40 patients were excluded from the study as they did not meet the inclusion criterias and 15 patients refused to participate in the study. Thus, 100 patients in total were included in the study.

Statistical analyses were performed using the STATISTICA AXA Software, Version 7.1. Frequency (n) and percentage (%) parameters were used to define the categorical data and mean \pm SD was used to define the continuous data. Comparisons between groups were performed using Chi-Square and Fisher's exact test for the categorical data and Mann Whitney U test for the continuous data. Statistical significance was determined as $p < 0.05$.

Results

Average age of in-patients is 37.4 ± 10.6 , and 51% of them is female, whereas 49% is male. And, 64% of them is married while 36% is single; 2% is literate, 29% is primary school graduate, 32% has elementary school degree, 28% has high school, 6% has associate degree and 3% has bachelor degree (Table 1). Most diagnosed disorders in in-patients are bipolar affective disorder, acute manic attack, major depressive disorder, psychotic depression; alcoholism and

schizophrenia, also, percentage of others are seen as 3% and less (Table 2).

Age, body mass index and hospitalization number of patients with and without BDB comorbidity are found 36.6 ± 13.4 , 37.4 ± 10.5 , $p = 0.607$; 23.7 ± 4.5 , 26.5 ± 5.8 , $p = 0.337$; 1.86 ± 1.46 , 1.88 ± 1.86 , $p = 0.942$, respectively.

Patients with and without BDB comorbidity; when compared according to gender (male 6.1%, 93.9%; female 7.8%, 92.2%; $p = 1000$), place of birth (city 8.3%, 91.7%; district 10.8%, 89.2%; village 100%; $p = 0.282$), marital status (single 8.3%, 91.7%; married 6.3%, 93.8, $p = 0.700$) no difference is found. However, in terms of appearance concerns (100, 0, $p < 0.001$), mirror control (100, 0, $p < 0.001$), behavior of masking the defected part (100, 0, $p < 0.001$) differences are found.

In terms of personality disorders, all of BDB patients were diagnosed with personality disorders whereas 59.1% of other patient group without BDB comorbidity is diagnosed with personality disorder ($p < 0.05$). The personality disorders distribution in both groups demonstrated no difference ($p < 0.05$) (Table 1). In BDB comorbidity group, 71.4% of patients were spending more than 3 hours in consequence of appearance concern; whereas, one person (1.1%) in other group without comorbidity was spending more than one hour.

According to BDB comorbidity, when amount of daily consumed time in favor of appearance concern is compared between groups, reported as statistically significant ($p < 0.05$) (Table 3).

Discussion

This study is the first study that shows the BDD prevalence in hospitalized psychiatric patients in a Turkish clinic is 7%. It is also the 5th study on this subject throughout the world and the 1st one performed in a mostly muslim country.

Our study confirmed that BDD is often neglected even by the psychiatrists. Diagnosis rates tend to improve if the patients are questioned about it. In our study all the patients with BDD had self-image anxiety, had mirror checking behaviour, tended to camouflage the perceived defect, tended to spend more than 1 hour about self-image anxiety and had personality disorders. None of the patients gave any information about BDD unless when they were questioned about BDD. Hospitalized patients were diagnosed after questioning about BDD.

Table 1. Demographic data of inpatients

		Frequency (n)	Percentage (%)
Gender	Female	51	51
	Male	49	49
Marital Status	Married	64	64
	Single	36	36
Educational Status	Literate	2	2
	Primary School	29	29
	Secondary School	32	32
	High School	28	28
	Collage	6	6
	Bachelor's Degree	3	3

Table 2. Distribution of hospitalization diagnoses

Diagnoses	n	%
Psychotic depression	10	10
Generalized anxiety disorder	2	2
Bipolar disorder acute mania	33	33
Schizophrenia	9	9
Atypical psychosis	1	1
Major depression	15	15
Schizoaffective disorder	3	3
Post traumatic stress disorder	1	1
Bipolar disorder depressive attack	1	1
Alcohol dependence	10	10
Alcohol abuse	1	1
Drug dependence	2	2
Anorexia nervosa	2	2
Obsessive compulsive disorder	2	2
Adjustment disorder	1	1
Schizophrenia+body dysmorphic disorder	3	3
Alcohol dependence + body dysmorphic disorder	1	1
Bipolar disorder acute mania+ body dysmorphic disorder	1	1
Major depression+body dysmorphic disorder	1	1
Somatiform disorder+body dysmorphic disorder	1	1
Total	100	100

Table 3. Comparison of patients with and without BDB comorbidity, in terms of time spent more than 1 hour due to appearance concern and personality disorder

	BDB comorbidity		p
	Negative n (%)	Positive n (%)	
Personality disorder			
Negative	38 (100)	0 (0)	0.042
Positive	55 (88.7)	7 (11.3)	
Time spent			
Negative	92 (97.9)	2 (2.1)	<0.001
Positive	1 (16.7)	5 (83.3)	

BDD: Body dysmorphic disorder

Our study has many similarities and differences to the previous studies. In the American studies BDD prevalence was found to be 12.9–11%, in the German and the British studies the prevalence rates were 1.9% and 5.8%, respectively^{8,16–18}. Our findings are lower than the American studies whereas they are in accordance with the British study. However, the German study's prevalence rate of 1.9% is much more lower than ours. These differences might be due to a few reasons. In the first place, the number of the study groups are different. In the second place these differences might be resulting from the methodological differences. In the third place, it might be resulting from the different range of diagnosis for hospitalization. Cultural differences may also be playing a role.

We consider it as an interesting issue that none of the patients in our study were diagnosed with BDD, although they had been examined by all the psychiatrists in our department. Whereas, this issue is also in accordance with the current literature. Studies in the current literature show that BDD is often neglected. In the study of Conroy et al. only one patient was able to be diagnosed by the first treating physician. In the studies of Grant et al. and Kollei et al. none of the physicians were able to diagnose BDD^{16–18}. In their study Dyl et al. showed that BDD in hospitalized patients is not only frequent in adult patients but also frequent in adolescents²⁴. Their study was performed in 208 patients, 6.7% (n=14) of them had definite or possible BDD diagnoses but only one physician patient was able to detect BDD in only one patient.

In our study we found that all of the patients with BDD had self-image anxiety, mirror checking and camouflaging behaviours. We suggest that our findings are important since it might be useful to question mirror checking and camouflaging behaviours as well as questioning the self-image anxiety. Therefore it is not possible to claim that these findings are pathognomonic for BDD. The possibility of false positivity should also be kept in mind. A recently published study supports this claim. In their study Veale et al. evaluated the use of self-image anxiety as a tool for screening in England in 2005. Their results showed that in 95 out of 432 patients (22%) self-image anxiety was present but other BDD diagnosis criterias were not covered. It was suggested that questioning self-image anxiety could lead to false positive results⁸. Our study supports this claim. In our study all the patients with BDD had self-image anxiety but also 12 out of the 81 (14.8%) patients who

were not meeting the BDD diagnosis criteria, had self-image anxiety. Our results suggest that questioning the self-image anxiety might lead to false positive BDD diagnosis. We believe that further studies with larger study groups would be useful to determine the screening tools.

According to our study, all the BDD patients had at least one personality disorder. Our results are not relevant with other BDD prevalence studies in hospitalized patients. In 2 previous American studies this rate was found as 0% and 1%, respectively^{17,18}. In the British study only 4 out of 435 hospitalized patients were diagnosed with personality disorders⁸. Since there were 25 BDD patients in their study, their rate of concurrent personality disorders is lower than our rate. This difference might be resulting from our study design in which we used structured clinical interviews to diagnose personality disorders. It is also possible that researchers in the previous studies might have neglected personality disorders since they did not specially question it.

We believe that our results might have some benefits. First of all, we suppose that our findings would be useful for clinical psychiatrists. Since BDD is hard to diagnose unless questioned specially, it would be useful to question outclinics patients as well as the hospitalized ones. Secondly, our findings might be important for psychiatric academicians and medicine lecturers. During psychiatry education it might be emphasized that BDD is easily neglectable and must be questioned specially. It might also be important for clinical cosmeticians. Their awareness of BDD and its easily neglectability, might lead them to consult psychiatrists. Last of all, our study might be helpful for psychiatric researchers. Although we have found that all the patients with BDD had mirror checking and camouflaging behaviours, tended to spend more than 1 hour in self-image anxiety and had personality disorders, it is not clear whether these findings apply to all geographic regions and all cultures. Further validity studies in other geographic regions and cultures would help better diagnose the disease.

Our study has some limitations. One of these limitations is the small number of our study group. But study sample size might not be an important issue considering the similar sized previous studies which had 100 and 101 patients, respectively^{17,18}. The second limitation of our study is that it was performed in just one region and in a third grade hospital. Therefore it is possible to claim that our study is not representing the

status in other regions and other hospitals. Our third limitation is only evaluating the BDD diagnosis without evaluating its severity. It would be useful to perform further studies without these limitations.

In conclusion, BDD was not diagnosed in any of our patients during the first examinations and all our BDD patients had mirror checking behaviour, tended to camouflage the perceived defect and spent more than one hour with self-image anxiety and all had at least one personality disorder. We believe that our study will be beneficial both to the literature and the clinical practice. There are a few reason for our claim. In the first place our study is the 5th study worldwide and the 1st study in Turkey on this subject. In the second place, it was performed in a mainly Muslim country. In the third place, our findings suggest that all the BDD patients have mirror checking and camouflaging behaviours and tend to spend more than one hour in self-image anxiety and have a personality disorder.

Conflict of Interest

None

Acknowledgement

Our study was not financially supported by any institutions or foundations. Study was performed with authors' personal resources.

References

1. Fang A, Wilhelm S. Clinical features, cognitive biases, and treatment of body dysmorphic disorder. *Annu Rev Clin Psychol* 2015;11:187–212.
2. Phillips KA. The Presentation of Body Dysmorphic Disorder in Medical Settings. *Prim Psychiatry* 2006;13(7):51–9.
3. Fang A, Matheny NL, Wilhelm S. Body dysmorphic disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2014;37(3):287–300.
4. Sadock BJ, Sadock VA, MD DPR. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. Eleventh edition. LWV; 2014. p.1472.
5. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5 5 edition. Washington, D. C.: American Psychiatric Publishing; 2013. p.991.
6. Marques L, Weingarden HM, Leblanc NJ, Wilhelm S. Treatment utilization and barriers to treatment engagement among people with body dysmorphic symptoms. *J Psychosom Res* 2011;70(3):286–93.
7. Phillips KA. Psychosis in body dysmorphic disorder. *J Psychiatr Res* 2004;38(1):63–72.

8. Veale D, Akyüz EU, Hodson J. Prevalence of body dysmorphic disorder on a psychiatric inpatient ward and the value of a screening question. *Psychiatry Res* 2015;230(2):383–6.
9. Phillips KA. Quality of life for patients with body dysmorphic disorder. *J Nerv Ment Dis* 2000;188(3):170–5.
10. Phillips KA, Menard W, Fay C, Pagano ME. Psychosocial functioning and quality of life in body dysmorphic disorder. *Compr Psychiatry* 2005;46(4):254–60.
11. Phillips KA. Suicidality in Body Dysmorphic Disorder. *Prim Psychiatry* 2007;14(12):58–66.
12. Conrado LA, Hounie AG, Diniz JB, Fossaluzza V, Torres AR, Miguel EC, et al. Body dysmorphic disorder among dermatologic patients: Prevalence and clinical features. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(2):235–43.
13. Alavi M, Kalafi Y, Dehbozorgi GR, Javadpour A. Body dysmorphic disorder and other psychiatric morbidity in aesthetic rhinoplasty candidates. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2011;64(6):738–41.
14. Vinkers DJ, van Rood YR, van der Wee NJA. Prevalence and comorbidity of body dysmorphic disorder in psychiatric outpatients. *Tijdschr Psychiatr* 2008;50(9):559–65.
15. Zimmerman M, Mattia JI. Body dysmorphic disorder in psychiatric outpatients: recognition, prevalence, comorbidity, demographic, and clinical correlates. *Compr Psychiatry* 1998;39(5):265–70.
16. Kollei I, Martin A, Rein K, Rotter A, Jacobi A, Mueller A. Prevalence of body dysmorphic disorder in a German psychiatric inpatient sample. *Psychiatry Res* 2011;189(1):153–5.
17. Grant JE, Kim SW, Crow SJ. Prevalence and clinical features of body dysmorphic disorder in adolescent and adult psychiatric inpatients. *J Clin Psychiatry* 2001;62(7):517–22.
18. Conroy M, Menard W, Fleming-Ives K, Modha P, Cerullo H, Phillips KA. Prevalence and clinical characteristics of body dysmorphic disorder in an adult inpatient setting. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30(1):67–72.
19. Veale D, Gledhill LJ, Christodoulou P, Hodson J. Body dysmorphic disorder in different settings: A systematic review and estimated weighted prevalence. *Body Image* 2016;18:168–86.
20. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, And Williams, Janet BW. Structured clinical interview for DSM-IV clinical version (SCID-I/CV). Washington DC. American Psychiatric Press; 1997.
21. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, et al. IV E. DSM-IV Validity and Reliability of the Turkish Translation of Structured Clinical Interview for Axis Disorders. *İlaç ve Tedavi Derg* 1999;12(4):233–6.
22. Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, et al. Manual for the structured clinical interview for DSM-III-R personality disorders. Wash DC 1990;7.
23. Coşkunol H, Bağdiken I, Soriaş S. Validity of SCIDII for personality disorders 28th National Psychiatry Congress Ank 1992.
24. Dyl J, Kittler J, Phillips KA, Hunt JI. Body dysmorphic disorder and other clinically significant body image concerns in adolescent psychiatric inpatients: prevalence and clinical characteristics. *Child Psychiatry Hum Dev* 2006;36(4):369–82.



Efficacy of the Percutaneous Laser Disc Decompression in Patients with Lumbar Disc Herniation

Lomber Disk Hernili Hastalarda Perkütan Lazer Disk Dekompresyonunun Etkinliği

Mustafa Kemal İlik

Farabi Hospital, Department of Neurosurgery, Konya, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to examine the safety and efficacy of the Percutaneous Laser Disc Decompression which is applied to patients with lower back pain and radiculopathy due to lumbar disc hernia.

Material and Method: In this study, we retrospectively examined the data of patients who underwent Percutaneous Laser Disc Decompression. Consecutive 71 patients who underwent Percutaneous Laser Disc Decompression between 2014 and 2015 were included in the study (average age 38.6±7.3). Visual Analog Scale was used in order to evaluate the pain levels of patients. Preoperative Visual Analog Scale scores were compared to scores obtained from the last examination. Student paired-sample t test was used in order to analyze all parameters by considering the statistical significance as $p < 0.05$.

Results: There were 15 patients who were operated at L3–4 segment, there were 30 patients who were operated at L4–5 segment and there were 26 patients who were operated at L5–S1 segment. Mean Visual Analog Scale scores of patients before the operation decreased from 6.5±1.2 to 3.4±0.7 in the last neurological examination. All changes were statistically significant.

Conclusion: In selected cases, Percutaneous Laser Disc Decompression is an effective and safe technique in the short and medium term.

Key words: lumbar disc herniation; percutaneous laser decompression; pain

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı lomber disk hernisine bağlı bel ağrısı ve radikülopatisi olan hastalara uygulanan Perkütan Lazer Disk Dekompresyonu'nun etkinliğini ve güvenliğini araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Çalışma Perkütan Lazer Disk Dekompresyonu uygulanan hastaların dosyalarının retrospektif olarak taranması ile hazırlandı. 2014–2015 yıllarında Perkütan Lazer Disk Dekompresyonu uygulanan ardışık 71 hasta (ortalama yaş 38,6±7,3) çalışmaya dahil edildi. Visual Analog Skala hastaların ağrılarının değerlendirilmesi için kullanıldı. Preoperatif Visual Analog Skala skorları, son muayenedeki

skorlarıyla karşılaştırıldı. Tüm parametreler Student paired-sample t test ile analiz edildi ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: L3–4 mesafesinden opere olan 15, L4–5 mesafesinden opere olan 30, L5–S1 mesafesinden opere olan 26 hastaydı. Hastaların operasyondan önceki ortalama Visual Analog Skala skoru 6,5±1,2'ten son nörolojik muayenelerinde ise 3,4±0,7'e düşmüştü. Tüm değişiklikler istatistiksel olarak anlamlıydı.

Sonuç: Seçilmiş olgularda Perkütan Lazer Disk Dekompresyonu'nun kısa ve orta dönemde etkin ve güvenli bir yöntem olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: lomber disk hernisi; perkütan lazer dekompresyon; ağrı

Introduction

Low back pain is one of the reasons for morbidities which lead to severe medical and socio-economic problems^{1,2}. The 50–80% of the population experience lower back pain in their lives³. Lumbar disc herniation (LDH) is the most common reason for the lower back pain⁴. Majority of patients who experience lower back pain due to LDH get benefit from conservative treatment methods whereas the pain becomes chronic in some of them⁵.

Minimal invasive techniques such as transforaminal injections, facet joint injections, epidural steroid injections, intradiscal electrotherapy, nucleoplasty, and Percutaneous Laser Disc Decompression (PLDD) are frequently used in the treatment of LDH as the spinal anatomy is better understood and technical opportunities are further developed⁶.

PLDD has been applied for a long time and this minimal invasive technique aims to ensure the evaporation of the water in the nucleus pulposus and thus it decreases the pressure in the intradiscal pressure⁷. In this study, data of patients who were applied PLDD due to LDH were retrospectively examined.

Mustafa Kemal İlik, Kosova Mahallesi Veysel Karani Caddesi, Ebru Sokak No: 14, Selçuklu, Konya - Türkiye, Tel. 0544 472 60 14 Email. mkilik@gmail.com
Geliş Tarihi: 08.06.2016 • Kabul Tarihi: 23.01.2017

Material and Method

In this study, we included 71 patients who were applied PLDD between 2014 and 2015. Patients who had disc herniation in their lumbar magnetic resonance imaging (MRI), who had radicular pain correlated with MRI results, and who had only one lumbar disc hernia were operated. All patients had the conservative and physical treatment more than three months but none of them got benefit from the physical treatment. We excluded patients who previously had spinal surgery, who were morbid obese (body mass index (BMI)>40), who previously had spinal fracture, who had the radicular pain because of more than one disc level, who had severe disc degenerations (the loss of disc height more than 50%), who had sequestered disc hernia, and whose PLL was not intact, who had cauda equina syndrome or progressive neurological deficit, and who had instability and spondylolisthesis. PLDD was not applied to these excluded patients.

Visual Analog Scale (VAS) scores were recorded in order to evaluate the lower back and leg pain before the operation and in the last clinic examination.

Surgical Procedure

All surgical interventions were performed by the same surgeon. A good prone positioning of the

patient was ensured on the operation table and the distance determination was performed by using fluoroscopy. The needle entry hole was anaesthetized with the help of the local lidocaine injection as it is not deeper than the facet joint. Then, 18G needle was moved as it reaches the center of the nucleus pulposus and as it is parallel to the end plates. After ensuring that the needle enters into the nucleus pulposus by passing the annulus fibrosus, laser enters the fiber disc through the guide wire (Fig 1). Totally 1500 J (0.6 second pulse, 75 J for each pulse) laser energy was provided into the disc. The remaining gas was aspirated with the help of the aspirator and the intervention was finalized.

All statistical analyses were performed by using SPSS 18.0. Student t-paired sample t test was used in the analysis of VAS scores. $P < 0.05$ was accepted as the statistical significant.

Results

Of the 71 patients, 41 of them were female and 30 of them were male. The mean age was 38.6 ± 7.3 . There were 15 patients who were operated at L3-4 segment, there were 30 patients who were operated at L4-5 segment and there were 26 patients who were operated at L5-S1 segment.

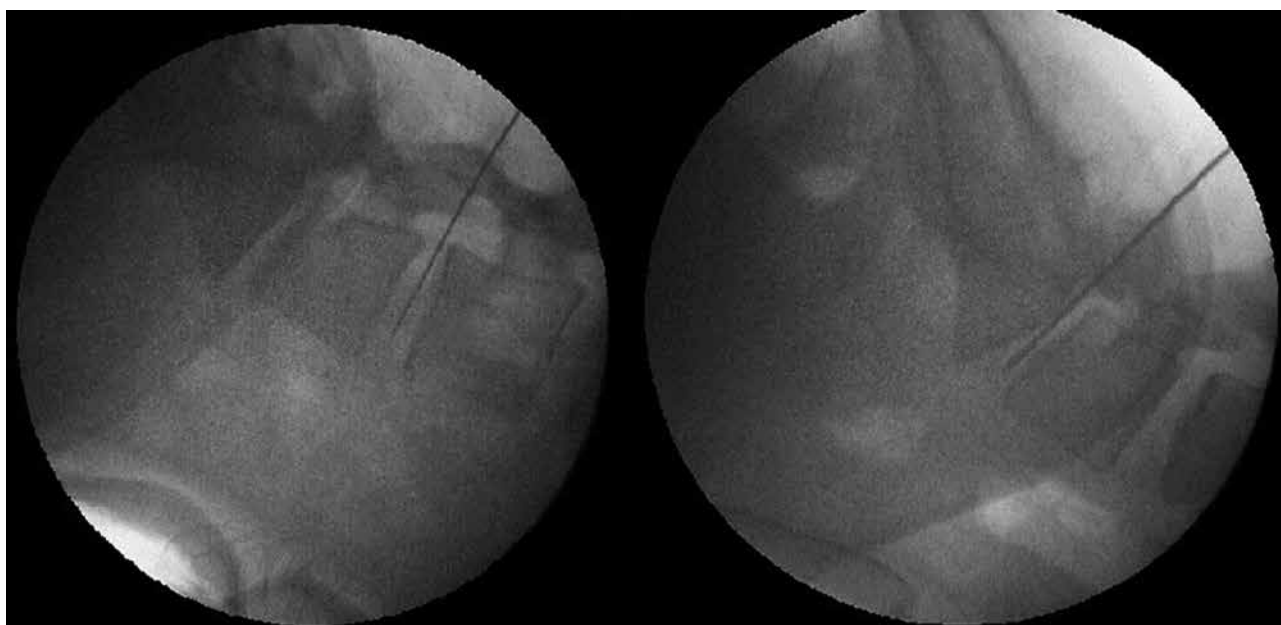


Figure 1. Portable X-Ray shows laser fiber at the level of the L4-5 and L5-S1 nucleus pulposus.

MRI was performed in patients before the operation and also in the last clinic examination (Fig. 2). Last neurological examinations of patients were performed after 6.8 ± 1.2 months of the operation.

Mean VAS scores of patients before the operation was 6.5 ± 1.2 (range 4 to 8) whereas VAS scores decreased to 3.4 ± 0.7 (range 1 to 5) in the last neurological examination. All changes were statistically significant ($p < 0.05$).

In this series, no major complications were observed. One patient was operated with microdiscectomy during the follow-up period (1.4%) whereas one patient had a spondylodiscitis (1.4%) and was treated with medical therapy.

Discussion

LDH is one of the most frequent reasons of lower back pain and radiculopathy (4). In the treatment of

the LDH, generally conservative treatment methods are used. However, surgical interventions are applied to patients who do not get benefit from the medical therapy¹. Minimal invasive techniques such as nucleoplasty and PLDD are frequently used in the treatment of LDH as the spinal anatomy is better understood and technical opportunities are further developed⁸.

The PLDD treatment principle depends on the closed hydraulic system theory. Laser energy aims to decrease the pressure of the nucleus pulposus and peridiscal tissues by leading to the evaporation in the nucleus pulposus. In experimental studies, only 1.0 ml decrease in the intradiscal volume causes the decline in the pressure (312 kPa decrease). The decreased pressure in the center leads to the disc to retreat back to the hernia⁹.

PLDD has been performed more than 50000 patients till now. ND-yag laser was primarily applied by Choy in 1986 and there was a 75% success rate¹⁰. Then, laser

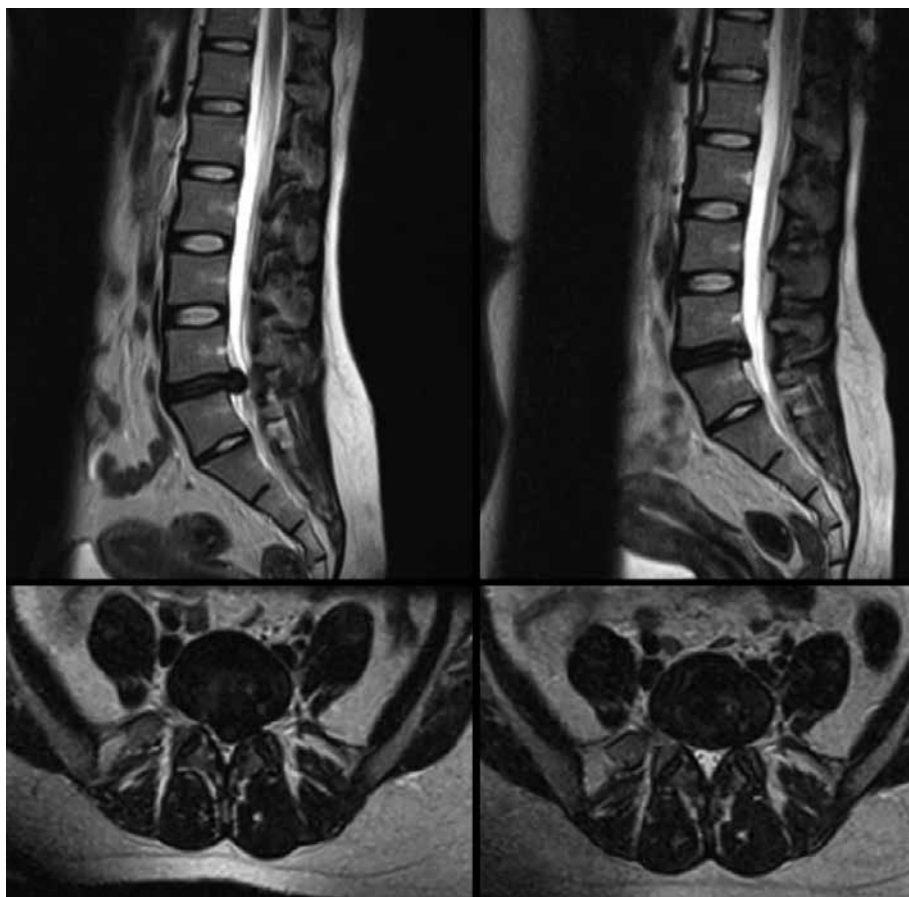


Figure 2. Preoperative and postoperative 6 months sagittal and axial MRI findings of 38 years old female patient.

technology was developed and Ion Resonance Laser, Excimer Laser and Argon Laser types were developed. In a retrospective study performed by Menchetti et al., they applied PLDD in selected patients and they reported that there was a 70% success rate in the 5 years follow-up period and there was no complication¹¹. Gronemeyer had 74% successful results in the 4 years follow-up period of 200 patients¹². Lee and Kang concluded that the appropriate patient selection is one of the most important factors which can affect the success rate in PLDD. They also stated that Nd:Yag laser gives positive results¹³. Kim determined criteria for patients who are required to be operated by using PLDD technique and suggested that PLDD should be applied to patients who have leg and lower back pain, who have protruding discs without sequestered disk according to MRI results, who have persistent pain despite the noninvasive treatments are applied more than three months, who do not have segmental instability and who do not have psychogenic factors¹⁴. In our study, we applied these criteria and we obtained results similar to the findings of the literature.

There are two limitations of the study. Primarily, the study is a retrospective study. Secondly, there is no control group in the study.

Conclusively, this study shows that PLDD is an efficient and safe technique in a short and medium term and it can be efficiently applied to patients with leg and lower back pain due to LDH.

References

- Jacobs WC, Van Tulder M, Arts M, Rubinstein SM, van Middelkoop M, Ostelo R, et al. Surgery versus conservative management of sciatica due to a lumbar herniated disc: A systematic review. *Eur Spine J* 2011;20:513–22.
- Manchikanti L, Singh V, Calodney AK, Helm S 2nd, Deer TR, Benjamin RM, et al. Percutaneous lumbar mechanical disc decompression utilizing Dekompressor®: an update of current evidence. *Pain Physician* 2013;16:1–24.
- Nachemson AL. Newest knowledge of low back pain: A critical look. *Clin Orthop* 1992;279:8–20.
- Gupta S, Gupta M, Nath S, Hess GM. Survey of European pain medicine practice. *Pain Physician* 2012;15:983–94.
- Rubinstein SM, van Middelkoop M, Assendelft WJ, de Boer MR, van Tulder MW. Spinal manipulative therapy for chronic low-back pain: An update of a Cochrane review. *Spine* 2011;36:825–46.
- Erbas YC, Pusat S, Erdogan E. Percutaneous Laser Disc Decompression: Retrospective Analysis of 197 Cases and Review of The Literature. *Turk Neurosurg* 2015;25:766–870.
- Singh V, Manchikanti L, Benjamin RM, Helm S, Hirsch JA. Percutaneous lumbar laser disc decompression: A systematic review of current evidence. *Pain Physician* 2009;12:573–88.
- Brouwer PA, Brand R, van den Akker-van Marle ME, Jacobs WC, Schenk B, van den Berg-Huijsmans AA, et al. Percutaneous laser disc decompression versus conventional microdiscectomy in sciatica: a randomized controlled trial. *Spine J* 2015;15:857–65.
- Menchetti PPM, Bini W. Percutaneous treatment in lumbar disc herniation. In: *Minimally Invasive Surgery of the Lumbar Spine*. Springer Verlag 2014:83–105.
- Choy D. Percutaneous laser disc decompression (PLDD). *J Clin Laser Med Surg* 1998;16:325–33.
- Menchetti PPM, Canero G, Bini W. Percutaneous laser discectomy: Experience and long term follow-up. *Acta Neurochir Suppl* 2011;108:117–21.
- Gronemeyer DH, Buschkamp H, Braun M, Schirp S, Weinsheimer PA, Gevargez A. Image-guided percutaneous laser disk decompression for herniated lumbar disks: A 4-year follow-up in 200 patients. *J Clin Laser Med Surg* 2003;21:131–8.
- Lee SH, Kang HS. Percutaneous endoscopic laser annuloplasty for discogenic low back pain. *World Neurosurg* 2010;73:198–206.
- Kim PS. Nucleoplasty. *Tech Reg Anesthesia Pain Man* 2004;8:46–52.



Adıyaman Üniversitesi Nöroloji Kliniğinde Botulinum Toksin Uygulamaları: Retrospektif Bir Çalışma

Botulinum Toxin Application Experiences in Adıyaman University, Department of Neurology: A Retrospective Study

Yaşar Altun

Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Adıyaman, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The most known potent accepted as biological toxin is *Clostridium botulinum*. Botulinum toxin type A (BoNT-A) in the neuromuscular junction leads to loose paralysis by inhibiting acetylcholine release from presynaptic nerve ending and muscle cholinergic transmission. For this effect, application areas in some neurological diseases of the toxin have been shaped as hemifacial spasm, essential blepharospasm, cervical dystonia, task-specific dystonia and spasticity in adult post-stroke.

Material and Method: In this retrospective study, between January 2015 – May 2016, of the 21 patients monitored in our clinic and whose BoNT-A injections are applied to, the diagnosis and treatment schemes, the responses to botulinum toxin treatment, common side effects encountered in therapy, the patients' follow-up done during the treatment and the response to the treatment subjectively evaluated by patients have been reported and discussed.

Results: The improvement in patients' response to treatment was subjective by themselves as a good recovery of 50% or better and poor recovery of less than 50% by themselves.

Conclusion: Positive results were obtained in the indications of BoNT-A application in the study.

Key words: botulinum toxin; hemifacial spasm; blepharospasm; cervical dystonia; spasticity

ÖZET

Amaç: Bilinen en potent biyolojik toksin olarak kabul edilen *clostridium botulinum* toksinidir. Botulinum toksin tip A (BoNT-A) nöromüsküler bileşkeke presinaptik sinir ucundan asetilkolin salınımı ve kolinerjik iletimi inhibe ederek kasta gevşek paraliziye yol açmaktadır. Bu etkisinden dolayı toksinin bazı nörolojik hastalıklardaki uygulama alanları; hemifasiyal spazm, esansiyel blefarospazm, servikal distoni, task spesifik distoni ve erişkinde inme sonrası gelişen spastisite şeklinde olmuştur.

Materyal ve Metot: Araştırma Ocak 2015 – Mayıs 2016 tarihleri arasında nöroloji kliniğinde izlenen ve BoNT-A enjeksiyonları uygulanan 21 hastanın tanılar, tedavi şemaları, botulinum toksin tedavisine yanıtları, tedavide karşılaşılan yan etkiler ile hastaların tedavileri boyunca yapılan izlemleri ve tedaviye yanıtın hastalar tarafından subjektif değerlendirilmeleri rapor edilmiş ve tartışılmıştır.

Bulgular: Hastaların tedaviye yanıtlarındaki düzelme kendileri tarafından subjektif olarak %50 ve üzerindeki düzelmeyi iyi olarak ve %50'nin altındaki düzelmeyi ise kötü olarak ifade etmişlerdir.

Sonuç: Araştırmada BoNT-A uygulamasının endikasyonlarında olumlu sonuçlar alınmıştır.

Anahtar kelimeler: botulinum toksini; hemifasiyal spazm; blefarospazm; servikal distoni; spastisite

Giriş

Botulinum toksini (BoNT) uygulamaları son 20 yılda, klinik tıpta artmış olup, bu toksin özellikle; hareket bozuklukları, spastisite, otonomik hiperaktivite ile seyreden sendromların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır¹. BoNT, gram pozitif anaerobik bir bakteri olan *clostridium botulinum* tarafından üretilen bir nörotoksindir. BoNT, nörolojik hastalıklardan kozmetiğe kadar birçok alanda kullanılmaktadır ve kullanım alanı gün geçtikçe artmaktadır. BoNT uzun zamandır nöroloji kliniklerinde uygulanmaktadır. Türkiye'de A tipi botulinum toksini (BoNT-A) içeren iki ticari form mevcuttur. BoNT-A kasa enjekte edildiğinde nöromüsküler bileşkeke presinaptik sinir ucundan endositozla alınır, füzyon proteinlerini etkileyerek asetilkolin salınımı inhibe eder, bu kimyasal denervasyon kasta gevşek paraliziye yol açmaktadır²⁻⁴. Özellikle hemifasiyal spazm (HFS) ve blefarospazm (BS) gibi fasiyal diskinezilerde ilk tedavi seçeneği BoNT-A enjeksiyonudur⁵. Genellikle etki uygulamanın 2-3. gününde

*Yaşar Altun, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Adıyaman - Türkiye, Tel. 0505 202 66 78 Email. yasaratun02@gmail.com
Geliş Tarihi: 28.09.2016 • Kabul Tarihi: 23.01.2017*

başlar, iki haftada maksimuma ulaşır, ortalama üç ay kadar sürer ve altı ayda reinnervasyon tamamlanmasıyla tam düzelme olur^{3,4}. Yaklaşık 1,5 yıldır nöroloji kliniğimizde de BoNT uygulanmaktadır.

Bu retrospektif çalışmada, kliniğimizde izlenen ve BoNT-A enjeksiyonları uygulanan 21 hastanın kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların tanıları, tedavi şemaları, BoNT tedavisine yanıtları, tedavide karşılaşılan yan etkiler ile hastaların tedavileri boyunca yapılan izlemleri ve tedaviye yanıtın hastalar tarafından subjektif değerlendirmeleri rapor edilmiş ve tartışılmıştır.

Materyal ve Metot

Bu retrospektif çalışmaya, Ocak 2015 – Mayıs 2016 tarihleri arasında kliniğimizde düzenli olarak takip edilen ve BoNT-A enjeksiyonları uygulanan 21 hasta alınmıştır. Çalışma için üniversitemiz etik kurulundan (2016/4-5) onay alındı. Kliniğimizde düzenli olarak izlenmeyen, farklı klinik ve merkezlerde izlenip enjeksiyon yaptıran hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca aynı yıllar arasında kliniğimizde enjeksiyonları yapılan, ancak başka klinik ve merkezlerde de izlemi yapılan iki hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların 13'ü kadın, sekizi erkektir. Hastaların yaşları 19–75 (ortalama: 53,3±16,7) arasında değişmektedir. Hastaların 12'si HFS, dördü BS, ikisi spasmodik tortikolis, biri inme sonrası gelişen spastisite, biri serebral palsiyle ilişkili spastisite, biri spastik paraparezi nedeniyle izlenmiştir. Mevcut izlem yılları içerisinde hastalara yaklaşık 90 uygulama yapılmıştır. Her toksin uygulaması esnasında enjeksiyon sayısı hastalara ve aldıkları klinik tanılara göre değişmektedir. Uygulama öncesinde uygulamanın yapılacağı bölge önce alkollü bir pamuk parçası, sonra kuru bir pamuk parçası ile silinmiş ve kauçuk tıpanın açıkta kalan merkez kısmı delinmeden önce alkol ile temizlenmiş olmasına dikkat edilmiştir. Enjeksiyonlarda 25 G'lik iğne kullanılmıştır. BoNT-A uygulama öncesi soğuk zincir koşullarına uygunluğuna (2–8°C) dikkat edilmiştir. Preparatların kliniğimize getirilişlerinden sonraki aşamada da saklanma koşullarına uyulmuştur. Ayrıca soğuk zincire uyulmayan durumlarda toksin uygulaması yapılmamıştır. Hastalara BoNT-A (Botox® ve Dysport®) uygulanmıştır. Uygulamada boyun ve ekstremitelere kasları için 2 ml'lik dental enjektör ile yüz kasları için 1 mL'lik sabit ve turuncu uçlu insülin enjektörü seçilmiştir. Enjeksiyon öncesi Botox® 5 U/0,1 ml, Dysport® ise 20 U/0,1 mL olmak üzere steril serum fizyolojik ile dilüe edilmiştir. Enjeksiyon flakon sallamadan hafifçe

karıştırıldıktan sonra uygulanmıştır. BoNT-A enjeksiyonları orbicularis oculi kasının değişik bölümlerine (orbital, preseptal ve pretarsal) yapılabilir. Botox için başlangıç dozu olarak 1,25–2,5 Ü (her bir alana 0,05–0,1 ml) tercih edilmiş, idamede doz artırılmıştır. Dysport kullanılması durumunda ise 0,1 mL'lik (20 ünitelik) enjeksiyonlar gözün alt ve üst medialine, 0,2 mL'lik (40 ünitelik) enjeksiyonlar ise her bir gözün alt ve üst orbicularis oculi kaslarının içine, pretarsal olarak yapılmıştır. Bu uygulamalar sırasında elektromyografi (EMG) rehberliğine gerek duyulmamıştır. HFS ve BS için BoNT-A uygulaması olarak daha çok orbicularis oculi kasının pretarsal bölümü tercih edilmiştir. Üst göz kapağında medial ve lateral orbicularis oculi kaslarına enjeksiyon yapılmıştır. BS için lateral orbicularis oculi ve yüzün alt bölgesine enjeksiyon yapılmıştır. Sonraki uygulamalarda, uygulanacak doz hastanın tedaviye yanıtına göre düzenlenmiştir. İlk enjeksiyondan 3 gün – 1 hafta sonra her bir hastada etki oluşup oluşmadığı kontrol edildi. Bütün hastalarda ilaç etkisini göstermişti ve hiçbir hastada ilave uygulama yapılmadığı tespit edildi. Ayrıca hastalar ile yapılan görüşmeler sonucunda komplikasyon olup olmadığına bakılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların tamamı daha önce BoNT-A ile tedavi edilmemişti. Toksin uygulamasından önce dört hasta karbamazepin, yedi hasta klona-zepam, sekiz hasta gabapentin ve iki hasta baklofen kullanmış ve yarar görmemişti. Hastalardan hiçbiri trisiklik antidepressan kullanmamıştı. Önceden medical tedavi alan hastaların enjeksiyon tedavisine geçmeden yaklaşık 3–4 hafta öncesinden bu tedavilerin kesildiği görüldü. Hastaların takip süreleri içerisinde uygulamayı bıraktıracak düzeyde yan etkiler gelişmemiştir. Dört olguda göz kuruluğu, gözlerde batma-ağrı, iki olguda epifora ve bir olguda enjeksiyon yerinde ağrı ve ekimoz gelişmişti. İzlemde bir hastada ise hem pitoz hemde diplopi gelişmiş ve bu yan etkiler 2–3 haftada düzelmişti. Komplikasyon gelişme sıklığı %42,9 olarak görülmesine karşın, gelişen bu yan etkiler hastaların tamamında hafif ve geçici nitelikte olup hastaların hiçbirinde tedaviyi bırakmalarına engel olmamıştır. Dahası hastalarımız ve yakınları gelişebilecek yan etkilere karşı ayrıntılı olarak bilgilendirilmişti. Hastaların tedaviye yanıtlarındaki düzelme kendileri tarafından subjektif olarak %50 ve üzerindeki düzelmeyi iyi olarak ve %50'nin altındaki düzelmeyi ise kötü olarak ifade etmişlerdir. Bu doğrultuda hastaların %57,1'i iyi ve %42,9'u ise kötü şekilde subjektif olarak düzelme

ifade etmişlerdir. HFS'li olguların altısında (%50) sağ, 6'sında (%50) sol tarafta tutulum vardı (Tablo 1). Bu hastalara ait kraniyal magnetik rezonans görüntülemeleri normal tespit edilmişti. Yani 7. veya 8. kraniyal sinir kompresyonuna ait bulguya rastlanmamıştı. Ayrıca BS olan bir bayan hasta kliniğimize başvurmadan önce 7. kraniyal sinir kompresyonuna neden olan vasküler patoloji nedeniyle opere olmuştu.

Tartışma

Çeşitli nörolojik hastalıklarda özellikle distoninin tedavisinde triheksifenidil, diazepam, klonazepam, tetrabenazin, karbamazepin, levodopa kullanılmıştır. Bununla birlikte bu ilaçlara cevap çok sınırlı kalmıştır. İlaçlara karşı sınırlı yanıtın boşluğunu uzun süreden beridir kullanılan BoNT doldurmuştur. BoNT enjeksiyonlarının HFS ve fokal distonilerin tedavisinde ilk seçenek olduğunu vurgulayan çok merkezli bir çalışmada belirtilmiştir⁶.

Hemifasiyal spazm en sık görülen periferik kökenli bir kraniyoservikal hareket bozukluğudur⁷. Spazmlar genellikle 40 ve 50 yaşlarında başlar. Çalışmada HFS olguları daha çoğunlukta idi. Ayrıca HFS sıklıkla kadınlarda ve 50'li yaşlarda başlamıştı. Kraniyal distoni olgularının %80'inde diğer bir vücut bölgesindeki distoni eşlik eder⁸. HFS olan hastalar unilateral BS gibi tedavi edilmiştir, diğer etkilenen yüz kaslarının her birine gerektiğince enjeksiyon yapılmıştır. BS tedavisinde uzun yıllar medikal tedavi yöntemleri denenmiş fakat yüz güldürücü sonuçlar alınmamıştır⁸. Literatür ile uyumlu olarak BS olarak takip ettiğimiz hastalarımızın sadece ikisinde perioral distonik tutulum vardı. Yapılan çalışmalarda^{9,10} BoNT-A enjeksiyonlarına bağlı lokal yan etkiler; enjeksiyon yerinde ağrı, ödem, ekimoz, hiperestezi ve başağrısı şeklinde bildirilmiştir. Ayrıca çalışmalarda toksine bağlı gelişen bu yan etkilerin genellikle iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Sistemik yan etkiler arasında bulantı, halsizlik ve yorgunluk,

Tablo 1. Hastaların özellikleri

Olgu	Cinsiyet	Tanı	Yaş	Hastalığın başlama yaşı	Toplam enjeksiyon sayısı	Takip süresi (ay)	Komplikasyon	Önceden kullanılan ilaç
1	K	Blefarospazm	75	60	6	18	Göz kuruluğu, batma, ağrı	Gabapentin
2	K	Spazmodik tortikolis	25	15	4	16	Yok	Baklofen
3	K	Sol hemifasiyal spazm	60	45	4	12	Göz kuruluğu, batma, ağrı	Klonazepam
4	K	Blefarospazm	55	36	4	12	Göz kuruluğu, batma, ağrı	Klonazepam
5	K	Sağ hemifasiyal spazm	67	48	4	10	Göz kuruluğu, batma, ağrı	Klonazepam
6	K	Sağ hemifasiyal spazm	45	40	2	8	Yok	Gabapentin
7	K	Sol hemifasiyal spazm	52	41	4	16	Bukkal angüler deviasyon	Gabapentin
8	K	Sağ hemifasiyal spazm	58	43	3	12	Epifora	Klonazepam
9	K	Sol hemifasiyal spazm	73	63	5	18	Yok	Gabapentin
10	E	Sol hemifasiyal spazm	53	41	4	18	Epifora	Karbamazepin
11	E	Blefarospazm	63	45	3	12	Enjeksiyon yerinde ağrı, ekimoz	Gabapentin
12	K	Sağ hemifasiyal spazm	57	47	3	12	Sağ gözde pitoz, diplopi	Karbamazepin
13	E	Karbamazepin	55	47	5	18	Yok	Karbamazepin
14	K	Paraparezi	21	17	5	17	Yok	Gabapentin
15	E	Sol hemifasiyal spazm	75	65	2	6	Yok	Klonazepam
16	K	Sağ hemifasiyal spazm	53	45	4	12	Yok	Gabapentin
17	E	Sol hemifasiyal spazm	50	39	3	9	Yok	Gabapentin
18	E	Blefarospazm	67	42	4	12	Yok	Karbamazepin
19	E	Spazmodik tortikolis	31	21	4	12	Yok	Baklofen
20	E	İnme sonrası spastisite	65	60	4	16	Yok	Klonazepam
21	K	Serebral palsy ile ilişkili spastisite	18	2	4	16	Yok	Klonazepam

jeneralize güçsüzlük, disfaji, solunum sıkıntısı, dö-küntü ve grip benzeri semptomlar yer almaktadır¹⁰. Yan etkiler uygulama yerine göre değişir ve ilacın uygulandığı kastan komşu kaslara toksinin difüzyonuna bağlıdır^{11,12}. Ayrıca orbicularis oculi kasının pretarsal bölümüne yapılan uygulamaların daha başarılı sonuçlar verdiği ve en önemli yan etki olan ptosis sıklığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir¹³⁻¹⁵. Yapılan çalışmada orbicularis oculi kasının pretarsal bölümüne yönelik BoNT-A uygulamalarında sadece 1 hastada hem pitoz hem de diplopi gelişmişti. Genel hasta sayımıza bakıldığında klinik yarar sağladığını ortaya konmuştu¹³. Ptoz toksinin levator palpebra kasına difüzyonu sonucu en sık görülen yan etki olduğundan bunu önlemek için toksin yüksek konsantrasyonlu hazırlandı ve üst göz kapağı uygulamalarında orta hat enjeksiyonundan kaçınıldı. Yapılan bu pretarsal uygulamada literatür¹⁶ ile uyumlu olarak pitoz, enjeksiyon yerinde ağrı ve göz kuruluğu izlenmişti. Ayrıca BS'ı olan bir olguda tek taraflı göz kapağında ekimoz gözlenmişti. Ekimozu olan bu hastaya antiagregan ilaç kullandığı için ilaç kesilmesi önerilmiş fakat hasta bu öneriyi reddetmişti. Hastalarımızda çalışmalardan farklı olarak ödem ve başağrısı gelişmemişti. Gözyaşı drenajında bozulma sonucu epifora (aşırı göz yaşarması) ve inferior oblique kasa difüzyon nedeniyle diplopi olasılığı nedeniyle alt göz kapağının medial bölümüne uygulamadan kaçınılması gereklidir. Yine yüksek dozlar komşu kasları olumsuz etkileyebileceği için doz ayarlaması iyi yapılmalıdır¹⁶. Ayrıca ülkemizde yapılan retrospektif bir çalışmada da pitozis (%8,5) ve bukkal angüler deviasyon (%8,5) bildirilmiştir. Genel komplikasyon oranını ise %17 olarak rapor etmişlerdir¹⁷. Hastalarının büyük bir bölümünü HFS'lı hastaların oluşturduğu, daha fazla hastayı içeren retrospektif başka bir çalışmada ise genel komplikasyon oranını %10'un altında olduğu belirtilmiş ve uygulanan toksinin güvenli bir tedavi olduğu ifade edilmiştir¹⁸. Yakın olmayan zamanda yapılan bir çalışmada komplikasyon oranları %80'lere varan çok yüksek oranlarda bildirilmiştir. Bu durum teknik uygulama hatalarına bağlanmıştır¹⁹. Bu uygulamalarda da sadece bir olguda diplopi ve pitoz (%4,8), 2 olguda da epifora (%9,5) ve 1 olguda bukkal angüler deviasyon (%4,8) gelişmişti. Ayrıca gözlerde ağrı-batma (%19) ve göz kapağında ekimoz (%4,8) gibi komplikasyonlar da gelişmişti. Genel komplikasyon oranı %42,9 düzeyindeydi. Bu istenmeyen yan etkiler muhtemelen toksinin difüzyon etkisi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Botulinum toksini enjeksiyonlarında izlendiği bildirilen bir başka

komplikasyon ise tedavinin ileri dönemlerinde gelişen antikor oluşumu riskidir. Bu oranın yüksek olmasının nedeni 1998 öncesinde kullanılan orijinal preparatlardaki yüksek protein düzeyi ile ilişkilendirilmiştir. Şimdi kullanılan preparatlardaki protein düzeyinin daha düşük olması sebebiyle bu komplikasyonun daha seyrek görüldüğü bildirilmiştir²⁰. Uygulamalar sonrasında erken dönem olduğu için hiçbir hastada antikor oluşumu gözlenmemiştir.

Servikal distoniler için BoNT-A enjeksiyonunun yararlı olduğu ve etkinliği güvenilir bir tedavi yöntemi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir^{17,21}. Servikal distonide piyasada Botox olmadığından Dysport kullanımı tercih edilmiş, başlangıçta önerilen doz, üç en aktif boyun kasına uygulanmak üzere her hasta için toplam 500 ünite olarak belirlenmişti. Azaltılmış doz, azalmış kas kitlesinin görüldüğü bir yaşlı hastaya ve düşük kilolu bir bayan hastaya uygulanmıştı. Disfaji insidansını en aza indirmek için sternocleidomastoid kaslarına bilateral olarak enjeksiyon yapılmamıştı. Enjeksiyon sıklıkla kasın en az iki noktasına yapılmıştı. Hastalarımızın hiç birisinde disfaji gözlenmemişti. Oysa yapılan çalışmalarda servikal distonilerde en sık karşılaşılan yan etki disfaji olarak ve sternocleidomastoid kasın enjeksiyonlarında bildirilmiştir^{22,23}. Spastisitede büyük kaslarda birkaç noktadan fazla hacimde enjeksiyon yapmak daha etkilidir²⁴. Çalışmamızda da etkinliği arttırmak, yan etkiyi azaltmak için küçük veya derin yerleşimli ekstremite kaslarında EMG eşliğinde enjeksiyonlar yapıldığı tespit edildi. İnme sonrası spastisite, serebral palsiyle ilişkili spastisite ve spastik paraparezide de toksinin büyük kas kütesine yeterince difüze olması için alt ve üst ekstremite kaslarına yönelik olarak Dysport tercih edilmişti. İnme sonrası spastisite, serebral palsi ve spastik paraparezide başlangıçta 1000 Ü uygulanmıştı. Ayrıca her uygulama seansında 1500 Ü'yi geçmeyecek şekilde enjeksiyonlar uygulanmıştı.

Direnç gelişimini saptamada duyarlılığı yüksek olan in vitro testler antikorların nötralizan antikor olup olmadığını özgüllüğü yüksek olan biyotestler ve klinik testler ile değerlendirilir²⁵. Klinik testler arasında da frontalis antikor testi, unilateral kaş enjeksiyonu testi ve ekstensör digitorum brevis (EDB) testi yer almaktadır²⁶. Çalışmamızda da günlük pratikte direnç gelişiminin tespiti için klinik testlerden frontalis anterior ve ekstensör digitorum brevis testleri kullanılmıştı. Direnç gelişimini önlemek için üç aydan kısa sürede enjeksiyon yapılmamalı, güçlendirici (booster) enjeksiyonlardan kaçınılmalı ve maksimal doz

aşılmamalıdır²⁵. Çalışmada üç aydan kısa sürede enjeksiyon yapılmamıştı. Güçlendirici (booster) enjeksiyonlardan kaçınılmış ve literatür ile uyumlu olarak doz aşılmamıştı.

Çalışmada, literatür ile uyumlu olarak hastaların tümü değerlendirildiğinde BoNT-A uygulamasının şimdiye kadar adı geçen endikasyonlarında klinik izlem ve hastaların geri bildirimleri ile olumlu sonuçlar alınmıştır. Ayrıca bu sonuçlar literatürle uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. Bu çalışma, lokal botulinum toksin tedavisinin etkili, güvenli ve uzun süre relapslardan koruyucu ve HFS, BS, Servikal distoni, inme sonrası spastisite ve serebral palsi'de kabul gören bir tedavi yöntemi olduğu gerçeğini desteklemektedir. Ayrıca bu konuda daha uzun süreli ve daha fazla sayıda hasta içeren çok merkezli çalışmaların gerekli ve yararlı olduğu düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek

Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Jankovic J, Albanese A, Atassi MZ, Dolly JO, Hallet M, Mayer N. Botulinum toxin: Therapeutic Clin Pract Sci. New York: Saunders; 2008.
2. Turton K, Chaddock JA, Acharya KR. Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility. Trends in Biochem Sci 2002;27:552-8.
3. Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. Pharmacol Rev 1981;33(3):155-88.
4. Rossetto O, Seveso M, Caccin P, Schiavo G, Montecucco C. Tetanus and botulinum neurotoxins: turning bad guys into good by research. Toxicon 2001;39(1):27-41.
5. Akdemir MO, Uğurbaş SC, Uğurbaş SH. Benign Esansiyel Blefarospazm ve Hemifasiyal Spazm Tedavisinde Botulinum Toksin Uygulamasının Uzun Dönem Etkisi. Turk J Ophthalmol 2015;45:9-13.
6. Berardelli A, Formica A, Mercuri B, Abbruzzese G, Agnoli A, Agostino R, et al. Botulinum toxin treatment in patients with focal dystonia and hemifacial spasm. A multicenter study of the Italian Movement Disorder Group. Ital J Neurol Sci 1993;14:361-7.
7. Evidente VG, Adler CH. Hemifacial spasm and other craniofacial movement disorders. Mayo Clin Proc 1998;73:67-71.
8. Cardoso F, Jankovic J. Blepharospasm. Handbook of dystonia. Marcel Dekker, 1995;129-41.

9. Ramirez-Castaneda J, Jankovic J. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin injections in dystonia. Toxins (Basel)2013;5(2):249-66.
10. Baizabal-Carvalho JF, Jankovic J, Pappert E. Flu-like symptoms following botulinum toxin therapy. Toxicon 2011;58(1):1-7.
11. Moore AP. Movement, visceral and autonomic disorders: use of botulinum toxin. Hospital Med 2003;64:452-9.
12. Blitzer A, Sulica L. Botulinum toxin: Basic science and clinical uses in otolaryngology. Laryngoscope 2001;111:218-26.
13. Cakmur R, Ozturk V, Uzunel F, Donmez B, Idiman F. Comparison Of Preseptal And Pretarsal Injections Of Botulinum Toxin In The Treatment Of Blepharospasm And Hemifacial Spasm. J Neurol 2002;249:64-8.
14. Albanese A, Bentivoglio AR, Colosimo C, Galardi G, Maderna L, Tonali P. Pretarsal injections of botulinum toxin improve blepharospasm in previously unresponsive patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61:693-4.
15. Aramideh M, Visser BWO, Brans JWM, Koelman JH, Speelman JD. Pretarsal application of botulinum toxin for treatment of blepharospasm. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;59:309-11.
16. Cakmur R. Blefarospazm ve Hemifasiyal Spazm'da Botulinum Toksini Tedavisi Nöropsikiyatri Arşivi 2010;47 Özel Sayı:6-10.
17. Türker H, Onar M, Demir O, Tunalı G. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Nöroloji Kliniğinde Botulinum Toksin Uygulamaları: Retrospektif Bir Çalışma. O. M. Ü. Tıp Derg 2007;24(1):6-14.
18. Kwan MC, Ko KF, Chan TP, Chan YW. Treatment of dystonia with botulinum A toxin: a retrospective study of 170 patients. HKMJ 1998;4:279-82.
19. Park YC, Lim JK, Lee DK, Yi SD. Botulinum: A toxin treatment of hemifacial spasm and blepharospasm. J Korean Med Sci 1993;8:334-40.
20. Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. Neurol 2003;60:1186-8.
21. Karataş GK, Meray J, Sepici V. Üst ekstremitte spastisitesinin tedavisinde botulinum A toksini. İç Hast Derg 2000;7(4):181-5.
22. Durtton JJ. Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasm: short and long term, local and systemic effects. Surv Ophthalmol 1999;41:51-65.
23. Anderson TJ, Rivest J, Stell R, Steiger MJ, Cohen H, Thompson PD, et al. Botulinum toxin treatment of spasmodic torticollis. J Royal Soc Med 1992;85:524-9.
24. Matur Z, Gülşen Parman Y. Spastisite Tedavisinde A Tipi Botulinum Toksini Kullanımı. Nöropsikiyatri Arşivi 2010;47:40-3.
25. Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, Gallagher CJ. Immunogenicity of botulinum toxins. J Neural Transm 2013;120(2):275-90.
26. Tüfekçi A. Botulinum toksini uygulamalarında olası yan etkiler ve takipleri. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2013;6(4):46-51.



Preoperative and Postoperative Factors Affecting Patient Satisfaction After Total Knee Arthroplasty

Total Diz Artroplastisi Sonrası Hasta Memnuniyetini Etkileyen Preoperatif ve Postoperatif Faktörler

Pınar Küçük Eroğlu¹, Yeşim Garip², Şahap Cenk Altun³

¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Occupational Diseases State Hospital; ²Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Numune Training and Research Hospital; ³Department of Orthopedics, Occupational Diseases State Hospital, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Aim: Our study aimed to evaluate patient satisfaction 12 weeks after total knee arthroplasty (TKA) and determine preoperative and postoperative factors which influence short term patient satisfaction following TKA.

Material and Method: Patients who underwent 40 primary TKAs were included. Patients were assessed by using Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Short Form-36 (SF36), Visual Analog Scale (VAS)-pain, 50-meter walking test preoperatively and 12 weeks after TKA. The duration of walking was measured while the patients walked 50 m. Both pre and postoperative flexion and extension range of motion (ROM) of the knee were recorded. Postoperatively patient satisfaction was evaluated.

Results: Preoperatively, there was no difference between satisfied and dissatisfied patients in terms of age, VAS-pain, SF36 sub scores, WOMAC sub scores, active and passive flexion and extension ROMs ($p>0.05$). Postoperatively, VAS-pain and SF36 general health and physical-emotional sub scores were lower and passive knee flexion was higher in satisfied patient group ($p<0.05$). Among clinical parameters, only postoperative VAS-pain had a significant negative impact on patient satisfaction ($p<0.05$). Other parameters including age, gender, pre and postoperative active flexion and extension ROMs, preoperative VAS-pain, WOMAC and 50-metre walking duration had no impact on patient satisfaction ($p>0.05$).

Conclusion: Preoperative pain, disability and quality of life had no effect on postoperative short term patient satisfaction. Postoperative pain severity, knee flexion ROM degree and deterioration in quality of life had significant negative impact on postoperative patient satisfaction. Larger studies are necessary to further clarify the factors associated with dissatisfaction following TKA.

Key words: arthroplasty; satisfaction; quality of life

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada total diz artroplastisinden (TDA) 12 hafta sonra hasta memnuniyetinin değerlendirilmesi ve TDA sonrası kısa dönem hasta memnuniyetini etkileyen preoperatif ve postoperatif faktörlerin saptanması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Primer TDA yapılan 40 hasta çalışmaya alındı. Hastalar Western Ontario ve Mc Masters Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi, Kısa Form-36 (SF36), Görsel Analog Skala (Visual Analog Scale, VAS)-ağrı, 50 metre yürüme testi ile ameliyat öncesi ve TDA'dan 12 hafta sonra değerlendirildi. Pre ve postoperatif diz fleksiyon ve ekstansiyon eklem hareket açıklıkları (EHA) kaydedildi. Postoperatif hasta memnuniyeti değerlendirildi.

Bulgular: Preoperatif dönemde gruplar arasında memnun ve memnun olmayan hastalar arasında yaş, VAS-ağrı, SF36 alt skorları, aktif ve pasif EHA'lar açısından fark yoktu ($p>0,05$). Postoperatif dönemde memnun hasta grubunda VAS-ağrı ve SF36 genel sağlık ve fiziksel-emosyonel rol alt skorları düşük, pasif diz fleksiyonu ise yüksekti ($p<0,05$). Klinik parametreler arasında sadece postoperatif VAS-ağrının hasta memnuniyeti üzerine belirgin negatif etkisi vardı ($p<0,05$). Yaş, cinsiyet, pre ve postoperatif aktif fleksiyon ve ekstansiyon EHA'ları, preoperatif VAS-ağrı, WOMAC ve 50 metre yürüme süresinin hasta memnuniyeti üzerine etkisi yoktu ($p>0,05$).

Sonuç: Preoperatif ağrı, disabilite ve yaşam kalitesinin postoperatif kısa dönem hasta memnuniyeti üzerine etkisi yoktu. Postoperatif dönemdeki ağrı şiddeti, diz fleksiyon EHA derecesi ve yaşam kalitesinde bozulmanın hasta memnuniyeti üzerine belirgin negatif etkisi mevcuttu. TDA sonrası memnuniyetsizlikle ilişkili faktörlerin geniş ölçüde netleştirilmesi için daha çok hasta içeren çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: artroplasti; memnuniyet; yaşam kalitesi

Introduction

Osteoarthritis (OA), also called degenerative joint disease, is the most common form of arthritis and one of the leading causes of physical disability¹. It is characterized by loss of articular cartilage, within synovial joints, associated with hypertrophy of bone and thickening of the capsule. It may occur in any joint, but is most common in the hand,

foot, knee, spine and hip². It disables about 10% of people who are older than 60 years. The economic burden of OA including direct costs of medical interventions and indirect costs of disability is high, accounting for more than \$60 billion per year in United States³.

The most commonly affected peripheral joints are the knees¹. Various factors including obesity, malalignment, trauma or joint instability have been found to be associated with knee OA⁴. Total knee arthroplasty (TKA) is one of the most effective surgical treatment options in relief of pain and improve functions for the patients who are not responsive to conservative therapy. The world's population aging has led to increase in the frequency of knee OA and consequently TKA for end stage-arthritis^{5,6}.

Patient satisfaction was first defined as the patient's 'attitudes toward physicians and medical treatment' by Hulka et al.⁷ in 1970. Patient satisfaction after TKA may be associated with patient's expectations and improvement in pain and other clinical symptoms and functions⁵. In previous studies in the literature, it was reported that there was discordance between patient and surgeon satisfaction after surgery^{8,9}. Unfortunately, 18–30% of the patients reported dissatisfaction with treatment outcomes after TKA¹⁰.

The present study aims to assess patient satisfaction in patients with knee OA at 12 weeks after TKA and to determine preoperative and postoperative factors associated with post-TKA patient satisfaction.

Material and Method

A total of 40 patients (36 women and 4 men) with knee osteoarthritis who underwent 40 primary TKAs were included in the study. All of the patients met American College of Rheumatology criteria for knee OA¹¹. Exclusion criteria were presence of neurological diseases such as multiple sclerosis, cerebrovascular disorders, Parkinson's and Alzheimer's diseases; uncontrolled comorbid diseases such as diabetes mellitus and hypertension. Data regarding age, gender, duration of symptoms were noted.

Functional status was evaluated by using Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)¹². WOMAC is a patient-administered questionnaire which assesses pain, stiffness and functional disability due to osteoarthritis. It includes 24 items. High scores indicate worse pain, stiffness and functional status¹².

Short Form-36 (SF36)¹³ was used for assessing QoL. SF36 is a 36-item questionnaire which has eight dimensions including vitality, physical functioning, physical role functioning, bodily pain, general health, mental health and emotional and social functioning. Higher scores on SF36 indicate higher QoL.

Severity of pain on 100 mm Visual Analog Scale (VAS)¹⁴; pain, stiffness, function and total scores of WOMAC; SF36 scores and duration of walking were recorded at baseline (preoperative) and at 12 weeks after TKA. The duration of walking was measured while the patients walked 50 m. Both pre and postoperative ROMs of the knee were measured by using goniometry and flexion and extension degrees of the knee were recorded.

Surgery Procedure

Unilateral TKAs were performed to all of the patients by the same orthopedic surgeon. After combined epidural and spinal anesthesia, patients were prepared and draped in supine position for surgical incision. Knee joint was accessed via paramedian incision. Both tibial and femoral components were fixed with bone cement. No complication due to surgery was observed.

Patient satisfaction was evaluated by the answers to the question 'Are you satisfied?' Answer 'yes' was accepted as 'satisfaction', while answers 'no' and 'I am not sure' were accepted to be 'dissatisfaction'.

Postoperative Physiotherapy Program

Postoperatively, all of the patients underwent a physiotherapy program which involves quadriceps strengthening exercises, gluteal sets, ankle pumps, heel slides, hip abduction and knee flexion exercises which are done lying on back and repeated 20 times.

The present study conforms to the provisions of the World Medical Association's Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Medical Research Ethics Committee. All of the participants signed informed consent form.

Data were presented by descriptive analysis with mean±standard deviation (SD) and median values. Scores of the above-mentioned scales were obtained for statistical analyses. Mann Whitney U test was used to compare the differences between two groups for continuous variables. Logistic regression analysis was used to determine factors affecting patient satisfaction. A value of $p < 0.05$ was considered statistically

significant. All analyses were performed using IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows, Version 21.0 (Armonk, New York, USA).

Results

The study included a total of 40 patients (36 women and 4 men) with knee osteoarthritis who underwent TKA. Of the patients, 82.5% (33 patients) was satisfied and 17.5% (7 patients) was dissatisfied. Mean age was 65.91 ± 7.79 [48–77] (median 66) in satisfied patient group and 67.57 ± 10.50 [50–80] (median 73) in dissatisfied patient group. According to Mann Whitney U test, preoperatively, there was no statistically significant difference among groups in terms of age, VAS-pain, SF36 sub scores, WOMAC sub scores, active and passive flexion and extension ROM degrees ($p > 0.05$) (Table 1).

Twelve weeks after TKA, VAS-pain and SF36 physical role, general health and role emotional sub scores were lower and passive knee flexion was higher in satisfied patient group than in dissatisfied patient group ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference among groups in terms of SF36 physical function, bodily pain, vitality, social functioning and mental health sub scores, WOMAC sub scores, active flexion and extension ROM degrees ($p > 0.05$) (Table 2).

Impact of Clinical Parameters of the Patients

(Age, Gender, Pre and Postoperative Active and Passive Flexion and Extension ROMs, Pain, Stiffness and Functional Status) on Patient Satisfaction

Among clinical parameters, only postoperative VAS-pain had a significant impact on patient satisfaction ($p < 0.05$). Other clinical parameters including age, gender, pre and postoperative active and passive flexion and extension ROMs, preoperative VAS-pain, WOMAC and 50-metre walking duration had no impact on patient satisfaction ($p > 0.05$). β coefficients and adjusted R^2 values are given in Table 3.

Discussion

Patient satisfaction is increasingly being used to assess outcome of surgical intervention. This statement is also valid for TKA which is an elective surgical procedure which orthopedic surgeons perform for pain relief and functional recovery. Although TKA is thought to be the gold standard in the treatment of end stage knee osteoarthritis, in previous studies in

Table 1. Preoperative patient data

	Satisfied patient group (n=33)	Dissatisfied patient group (n=7)	p value
Age (years)	65.91±7.79 (66)	67.57±10.50 (73)	0.577
VAS-pain (mm)	90.63±12.73 (95)	96.85±4.74 (100)	0.218
Active knee flexion	87.88±14.69 (85)	84.71±9.09 (85)	0.702
Passive knee flexion	92.57±15.05 (90)	89.00±8.78 (90)	0.553
Knee extension	-2.12±4.15 (0)	-0.7±1.88 (0)	0.577
50-meter walking duration	36.06±8.51 (34.8)	32.02±3.55 (33.08)	0.293
WOMAC pain	13.78±3.38 (13)	13.42±2.44 (15)	0.626
WOMAC stiffness	5.21±1.21 (6)	5.71±0.75 (6)	0.421
WOMAC function	43.61±10.17 (45)	47.71±4.03 (47)	0.577
WOMAC total	62.60±13.42 (65)	66.86±6.15 (67)	0.781
SF36-physical function	19.09±13.13 (15)	17.14±9.06 (15)	0.807
SF36-physical role	6.06±21.69 (0)	0.00±0.00 (0)	0.728
SF36-bodily pain	19.84±17.48 (20)	9.42±11.76 (0)	0.205
SF36-general health	61.78±15.39 (62)	53.42±18.95 (60)	0.293
SF36-vitality	47.12±15.26 (50)	45.00±18.71 (45)	0.917
SF36-social functioning	49.62±64.76 (37.5)	21.42±17.25 (12.5)	0.081
SF36-emotional role	10.10±29.44 (0)	14.27±17.79 (0)	0.277
SF36-mental	54.54±14.51 (56)	54.86±19.69 (52)	0.781

Values are demonstrated as mean±SD (median). VAS-pain: Visual analog scale-pain, WOMAC: Western Ontario and McMasters Universities Index of Osteoarthritis, SF36: Short form-36, SD: Standard deviation, $p < 0.05$ (significant)

Table 2. Postoperative patient data

	Satisfied patient group (n=33)	Dissatisfied patient group (n=7)	p value
VAS-pain (mm)	11.21±6.49 (10)	17.14±4.87 (20)	0.044*
Active knee flexion	103.33±10.87 (100)	96.42±3.77 (95)	0.119
Passive knee flexion	108.18±10.73 (110)	99.28±5.34 (95)	0.02*
Knee extension	0.00±0.00 (0)	-1.36±2.58 (0)	0.152
50-meter walking duration	36.00±8.98 (34)	32.46±9.03 (30.8)	0.158
WOMAC pain	3.81±2.20 (5)	4.14±3.07 (5)	0.626
WOMAC stiffness	0.91±1.01 (0)	1.14±0.89 (1)	0.601
WOMAC function	12.55±7.62 (11)	16.00±10.45 (22)	0.246
WOMAC total	17.28±10.13 (16)	21.28±14.26 (28)	0.344
SF36-physical function	49.09±18.17 (55)	37.85±26.59 (50)	0.261
SF36-physical role	84.09±31.75 (100)	42.85±53.45 (0)	0.009**
SF36-bodily pain	72.91±6.56 (74)	57.14±22.53 (42)	0.218
SF36-general health	76.45±9.72 (77)	60.14±15.25 (60)	0.001**
SF36-vitality	61.97±13.11 (60)	57.14±16.55 (45)	0.261
SF36-social functioning	70.07±12.07 (75)	62.50±14.99 (37.5)	0.088
SF36-emotional role	88.89±29.65 (100)	42.85±53.45 (0)	0.003**
SF36-mental	64.84±11.94 (64)	62.28±12.82 (56)	0.626

Values are demonstrated as mean±SD (median). VAS-pain: Visual analog scale-pain, WOMAC: Western Ontario and McMasters Universities Index of Osteoarthritis, SF36: Short form-36, SD: Standard deviation, * $p < 0.05$ (significant), ** $p < 0.01$ (significant)

Table 3. Clinical variables of patients that may affect patient satisfaction

Variables	Patient satisfaction (Adjusted R ² : -0.119)	
	β	p value
Age	0.005	0.560
Gender	0.016	0.960
Preoperative VAS-pain (mm)	0.004	0.671
Postoperative VAS-pain (mm)	-0.135	0.049*
Active knee flexion (preop)	0.024	0.204
Passive knee flexion (preop)	-0.018	0.323
Knee extension (preop)	-0.068	0.803
Active knee flexion (postop)	0.011	0.500
Passive knee flexion (postop)	-0.023	0.162
Knee extension (postop)	-0.003	0.931
WOMAC pain (preop)	-0.030	0.476
WOMAC stiffness (preop)	0.027	0.783
WOMAC function (preop)	0.021	0.147
WOMAC pain (postop)	0.006	0.948
WOMAC stiffness (postop)	0.011	0.924
WOMAC function (postop)	0.006	0.794
50-meter walking duration (preop)	-0.014	0.302
50-meter walking duration (postop)	-0.007	0.550

VAS: Visual analog scale.

WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis, *p<0.05 (significant)

the literature, % 15–20 of the patients report dissatisfaction with surgery outcomes¹⁵. In our study, 17.5% of the patients were dissatisfied with short term outcomes of TKA. Our rates were comparable with ones reported in previous studies. Bourne et al.¹⁵ reported the rate of patient dissatisfaction after TKA as 19% in the study where 1703 patients were assessed. In a study from Kentucky, where 768 patients who underwent TKA were assessed, 10.4% of the patients were dissatisfied with 2-years outcomes of surgery¹⁶. Based on Swedish Knee Arthroplasty Registry, it was reported that 17% of the patients were dissatisfied with TKA procedure¹⁷. On the other hand, Du et al.¹⁸ reported the rate of patient dissatisfaction with outcomes of TKA as 13% in their study involving 748 Chinese patients.

The effect of age on patient satisfaction after TKA is still a matter of debate. In the present study, we found that postoperative patient satisfaction was not affected by age. Similarly, Jacobs et al.¹⁶ suggested that age was not associated with patient satisfaction after TKA. In contrast, Noble et al.¹⁹ demonstrated that patients younger than 60 years were more satisfied with outcomes of

TKA than older ones in their study conducted in 253 American patients. On the other hand, in the study of Williams et al.²⁰, patients younger than 55 years reported lower satisfaction with surgery outcomes than older ones. Based on cumulative data on the impact of age on patient satisfaction after TKA, age does not seem to be predictive of surgery outcomes. Biological age, rather than chronological age is likely to have a major role in functional recovery after TKA⁵.

In the present study, there was no effect of gender difference on patient satisfaction with outcomes of TKA. This finding was confirmed by Jacobs et al.¹⁶ who reported that gender was not associated with patient satisfaction after TKA. On the other hand, Singh et al.²¹ reported that female gender predicts greater risk of moderate to severe pain after TKA.

The current literature provides contradictory findings about the relationship between severity of arthropathy and patient satisfaction with outcomes of TKA. In the present study, it was found that pain severity was lower in satisfied patients than in dissatisfied ones 12 weeks after TKA. Additionally, postoperative pain had a significant impact on patient satisfaction. Similar to our findings, in a cross-sectional study conducted in the province of Ontario, lower postoperative patient satisfaction was reported in the patients with severe pain¹⁵. Also Jacobs et al.¹⁶ reported postoperative higher Knee Society Pain Scores related with patient dissatisfaction. In the present study, we did not find any association between patient satisfaction and functional status which was assessed by using both WOMAC and 50-metre walking duration. Similarly, Noble et al.¹⁹ suggested that satisfaction with TKR is not determined by functional level which was evaluated by using Knee Function Score. They suggested that patient satisfaction reflects each patient's subjective perception of their knee function rather than the biomechanical performance of their knee. In contrast, Kim et al.²² demonstrated that poor WOMAC scores were associated with low level of satisfaction in a study from Korea, in which 439 TKAs were evaluated. On the other hand, in a study from Singapore²³ a significant correlation was reported between patient satisfaction and WOMAC scores in 110 Asian patients following TKA. In the present study, we found that passive knee flexion was higher in satisfied patient group than in dissatisfied patient group; however multiple regression analysis revealed no impact of active-passive flexion or extension ROMs had no impact on patient satisfaction.

Similarly, Jacobs et al.¹⁶ reported lower passive flexion ROMs in dissatisfied patients than in satisfied ones.

The present study also evaluated the relationship between QoL and patient satisfaction. Preoperative SF36 scores did not differ between satisfied and dissatisfied patients; however postoperative SF36 general health, physical and emotional role sub scores were found to be lower (less degradation in QoL) in satisfied patient group than in dissatisfied patient group. In the study of Maratt et al.²⁴ patients with greater degradation in QoL were more likely to be dissatisfied after TKA. Association between QoL and patient satisfaction may be explained by personality traits. In the study of Gong and Dong²⁵ in which the relationship between outcomes of TKA and patient's personality trait, it was reported that patients with extroverted personality were more satisfied than those with introverted or anxious personality.

There are several limitations in our study. First one was small number of patients. Secondly, we did not evaluate impact of body mass index and quadriceps muscle strength on patient satisfaction. And thirdly, assessment of patient expectation before surgery and patient personality trait which may affect patient satisfaction is lacking.

In conclusion, preoperative pain, disability and quality of life had no impact on postoperative short term patient satisfaction. Patients with greater postoperative pain, lower knee flexion ROMs and more deterioration in QoL were less likely to be satisfied with surgery outcomes of TKA. Larger and further studies are needed to identify preoperative factors which may be predictive of patient satisfaction following TKA.

References

1. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 2013;21:1145–53.
2. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organization* 2003;81:646–56.
3. Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T. The impact of osteoarthritis: implications for research. *Clinical Orthopaed Relat Res* 2004;427:6–15.
4. Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best Pract Res ClinRheumatol* 2011;25:815–23.
5. Choi YJ, Ra HJ. Patient Satisfaction after Total Knee Arthroplasty. *Knee SurgRelat Res* 2016;28:1–15.
6. Cuni B, Kutsal YG. Is Total Joint Replacement a Solution for Pain in KneeOsteoarthritis? *J PMR Sci* 2014;17:99–106.
7. Hulka BS, Zyzanski SJ, Cassel JC, Thompson SJ. Scale for the measurement of attitudes toward physicians and primary medical care. *MedCare* 1970;8:429–36.
8. Lau RL, Gandhi R, Mahomed S, Mahomed N. Patient satisfaction after total knee and hip arthroplasty. *Clin Geriatr Med* 2012;28:349–65.
9. Janse AJ, Gemke RJ, Uiterwaal CS, van der Tweel I, Kimpen JL, Sinnema G. Quality of life: patients and doctors don't always agree: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2004;57:653–61.
10. Harris IA, Harris AM, Naylor JM, Adie S, Mittal R, Dao AT. Discordance between patient and surgeon satisfaction after total jointarthroplasty. *J Arthroplasty* 2013;28:722–7.
11. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039–49.
12. Tuzun EH, Eker L, Aytar A, Daskapan A, Bayramoglu M. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthr Cartil* 2005;13:28–33.
13. Koçyiğit H, Aydemir O, Fişek G, Memiş A. Kısa form36(KF36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Derg* 1995;12:102–6.
14. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analog scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 1983;17:45–56.
15. Bourne RB, Chesworth BM, Davis AM, Mahomed NN, Charron KDJ. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is satisfied and who is not? *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:57–63.
16. Jacobs CA, Christensen CP. Factors influencing patient satisfaction two to five years after primary total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2014;29:1189–91.
17. Dunbar MJ, Richardson G, Robertsson O. I can't get no satisfaction after my total knee replacement: rhymes and reasons. *Bone Joint J* 2013;95-B(11 Suppl A):148–52.
18. Du H, Tang H, Gu J, Zhou YX. Patient satisfaction after posterior-stabilized total knee arthroplasty: A functional specific analysis. *Theknee* 2014;21:866–70.
19. Noble PC, Conditt MA, Cook KF, Mathis KB. The John Insall Award: Patient expectations affect satisfaction with total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2006;452:35–43.
20. Williams DP, Price AJ, Beard DJ, Hadfield SG, Arden NK, Murray DW, et al. The effects of age on patient-reported outcome measures in total knee replacements. *Bone Joint J* 2013;95-B:38–44.
21. Singh JA, Gabriel S, Lewallen D. The impact of gender, age, and preoperative pain severity on pain after TKA. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466(11):2717–23.
22. Kim TK, Chang CB, Kang YG, Kim SJ, Seong SC. Causes and predictors of patient's satisfaction after uncomplicated total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2009;24:263–71.
23. Thambiah MD, Nathan S, Seow BZ, Liang S, Lingaraj K. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: an Asian perspective. *Singapore Med J* 2015;56:259–63.
24. Maratt JD, Lee Y, Lyman S, Westrich GH. Predictors of satisfaction following total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2015;30:1142–5.
25. Gong L, Dong JY. Patient's personality predicts recovery after total knee arthroplasty: a retrospective study. *J Orthop Sci* 2014;19:263–9.



Radiological Approach to Osteolytic Benign Calvarial Lesions

Osteolitik Benign Kalvarial Kitlelere Radyolojik Yaklaşım

Rasim Yanmaz¹, Hanifi Bayaroğulları²

¹Special Sevgi Hospital, Department of Radiology, Gaziantep; ²Mustafa Kemal University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Hatay, Turkey

ABSTRACT

Histopathologically, calvarial lesions are congenital, inflammatory, neoplastic and traumatic origin and these are rarely seen. The calvarial lesions most commonly manifest as palpable mass on physical examination or they are diagnosed incidentally during a radiological test. Defect, lysis and sclerosis in the bony structure are evaluated with radiography and computed tomography (CT) and relationships of the lesions with the soft tissue components and surrounding soft tissue are evaluated with CT and magnetic resonance imaging (MRI) and especially with MRI. Based on the radiological findings, benign-malignant discrimination of the calvarial lesions can be made and it may be possible to estimate their histopathological diagnoses.

Key words: calvarial lesions; radiography; computed tomography; magnetic resonance imaging

ÖZET

Kalvarial lezyonlar histopatolojik olarak, kongenital, enflamatuar, neoplastik ve travmatik kökenli olup, nadir olarak izlenmektedir. Kalvarial lezyonlar en sık klinik muayenede ele gelen kitle şeklinde ya da radyolojik bir tetkikte insidental olarak tanı konur. Kemik yapıdaki defekt, lizis ve skleroz radyografi ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile, lezyonların yumuşak doku komponentleri ve çevre yumuşak doku ile ilişkisi, BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile ve özellikle MRG ile değerlendirilir. Radyolojik değerlendirme sonucu, radyolojik bulgulara göre kalvarial lezyonların benign-malign ayrımı ve histopatolojik tanısını tahmin etmek mümkün olmaktadır.

Anahtar kelimeler: kalvarial lezyonlar; radyografi; bilgisayarlı tomografi; manyetik rezonans görüntüleme

Introduction

Calvarial bones are the structures that surround and protect the brain tissue together with the scalp. Parietal bone (PB), frontal bone (FB), occipital bone (OB), temporal bone (TB) and the great wing of the sphenoid bone (SB) form the calvarium. Calvarial bones consist of two cortical layers called inner and outer tabula and a bone marrow space between tabula called diploe space. Calvarial lesions form the osteolytic lesions by causing erosion and destruction in these layers. These lesions can be classified as structural, congenital, inflammatory, neoplastic and traumatic or primary and secondary or benign and malignant^{1,2}. If the lesion originates directly from calvarial bone, it is called as primary lesion. However if it originates from the adjacent structures and then affects the calvarial bones or if it is metastatic, it is called as secondary lesions. Benign lesions are well demarcated and have sclerotic contour, grow slowly. It causes erosion and defect on bony structure. However, malignant lesions have irregular contour and aggressive behavior. It causes destruction on the bony structure. Calvarial lesions are detected as palpable, painful or painless mass during physical examination. Radiographic evaluation is usually used as the first radiological method. Computed Tomography (CT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) provides much more detailed information about the lesion^{2,3}.

In this paper it was aimed to present the radiological appearance of the Osteolytic Benign Calvarial Lesions (OBCL) which can be encountered during the daily radiological practice.

Rasim Yanmaz, Eyiüpoğlu Mah. Rauf Yılmazlar Cd. No: 16, Gaziantep - Türkiye, Tel. 0505 456 02 50 Email. rasimyanmaz@gmail.com
Geliş Tarihi: 03.10.2016 • Kabul Tarihi: 22.05.2017

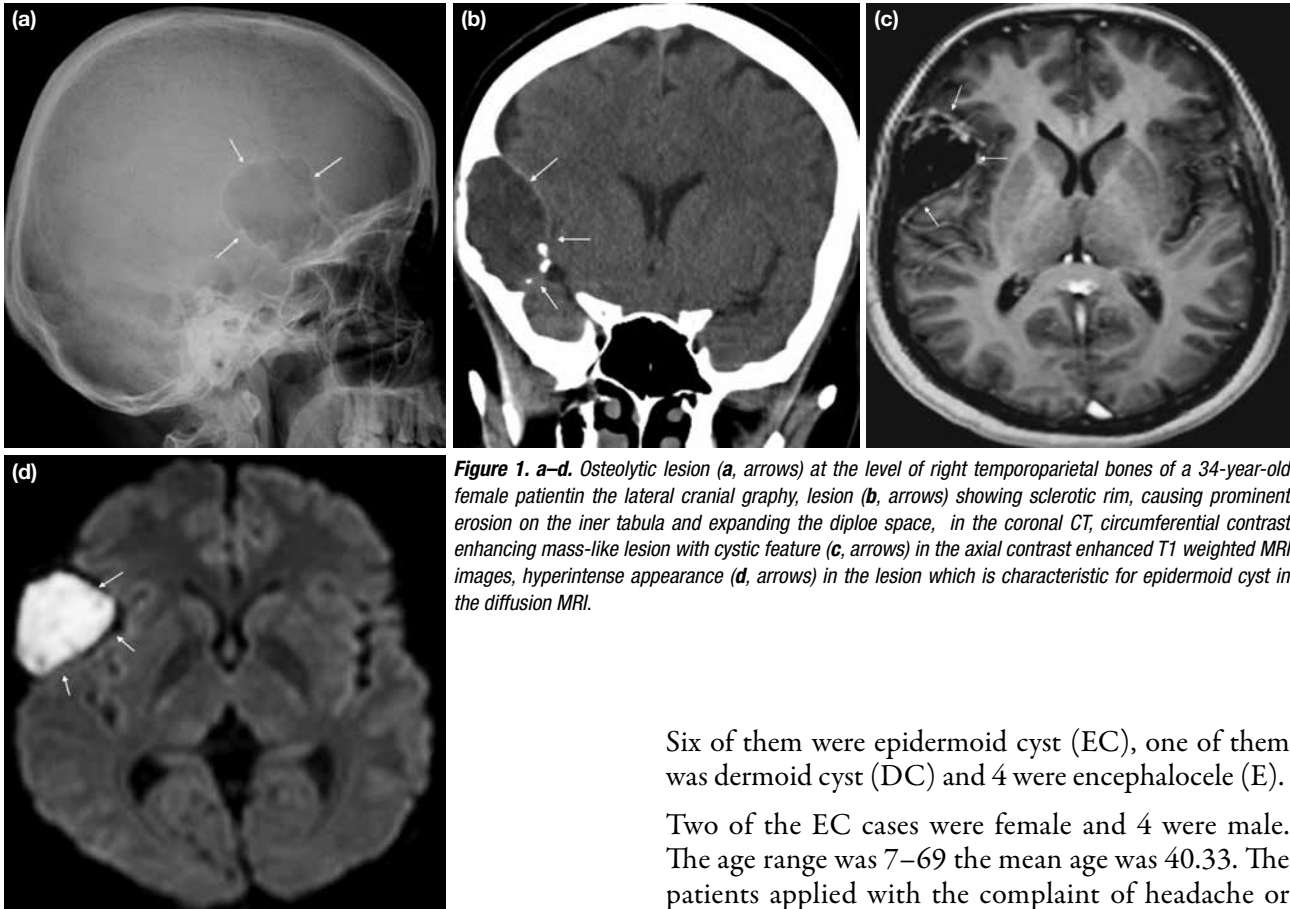


Figure 1. a–d. Osteolytic lesion (a, arrows) at the level of right temporoparietal bones of a 34-year-old female patient in the lateral cranial graphy, lesion (b, arrows) showing sclerotic rim, causing prominent erosion on the inner tabula and expanding the diploe space, in the coronal CT, circumferential contrast enhancing mass-like lesion with cystic feature (c, arrows) in the axial contrast enhanced T1 weighted MRI images, hyperintense appearance (d, arrows) in the lesion which is characteristic for epidermoid cyst in the diffusion MRI.

Material and Method

Radiographic, CT and MRI findings of 26 patients who came to the department of radiology with the diagnosis of calvarial mass or another diagnosis were evaluated in detail. The lytic and sclerotic pattern of the lesions were investigated with radiography and in addition to these, location, relationship with the adjacent structures, density and contrast enhancement of the lesions were investigated with 64-detector CT (Toshiba Aquilon 64 MDCT). The soft tissue component of the lesions, their relationship with the adjacent soft tissue and their contrast enhancement patterns were evaluated in detail with 1.5 Tesla MRI (Achieva, Philips, Best, The Netherlands).

Results

Eleven of the 26 osteolytic benign calvarial lesions which were diagnosed with radiological methods incidentally or applied to our clinic with the diagnosis of calvarial mass were detected to be of congenital origin.

Six of them were epidermoid cyst (EC), one of them was dermoid cyst (DC) and 4 were encephalocele (E).

Two of the EC cases were female and 4 were male. The age range was 7–69 the mean age was 40.33. The patients applied with the complaint of headache or calvarial mass. Three of the lesions were located on OB, the others were on FB, PB and TB. The maximum sized EC was located on OB and its size was 50x45x30 mm. In the radiographic evaluation of the lesions, they were observed to cause lytic areas on bony structure (Fig. 1a). All of the lesions were observed as lytic and expanding lesions in CT (Fig. 1b, 2e). EC were observed to have the cerebrospinal fluid (CSF) density and intensity (Fig. 1b–d, Fig. 2a–e). All of the ECs showed hyperintense signal pattern in the flair and

diffusion weighted sequences (Fig. 1d). Six cases were diagnosed during the preoperative radiological evaluation. Pathological result of all 6 cases was EC.

The lesion was located on the FB at the level of anterior fontanelle at the midline in a 20 year old male patient. Because of its regular contours, fat and fluid density within the lesion made us think of the diagnosis of DC and the postoperative pathological result was consistent with that diagnosis (Fig. 3a–c).

Defect on the bony structure in the patients who were between 0–17 years old, whose mean age was 8.5 were observed. Two of the patients were female

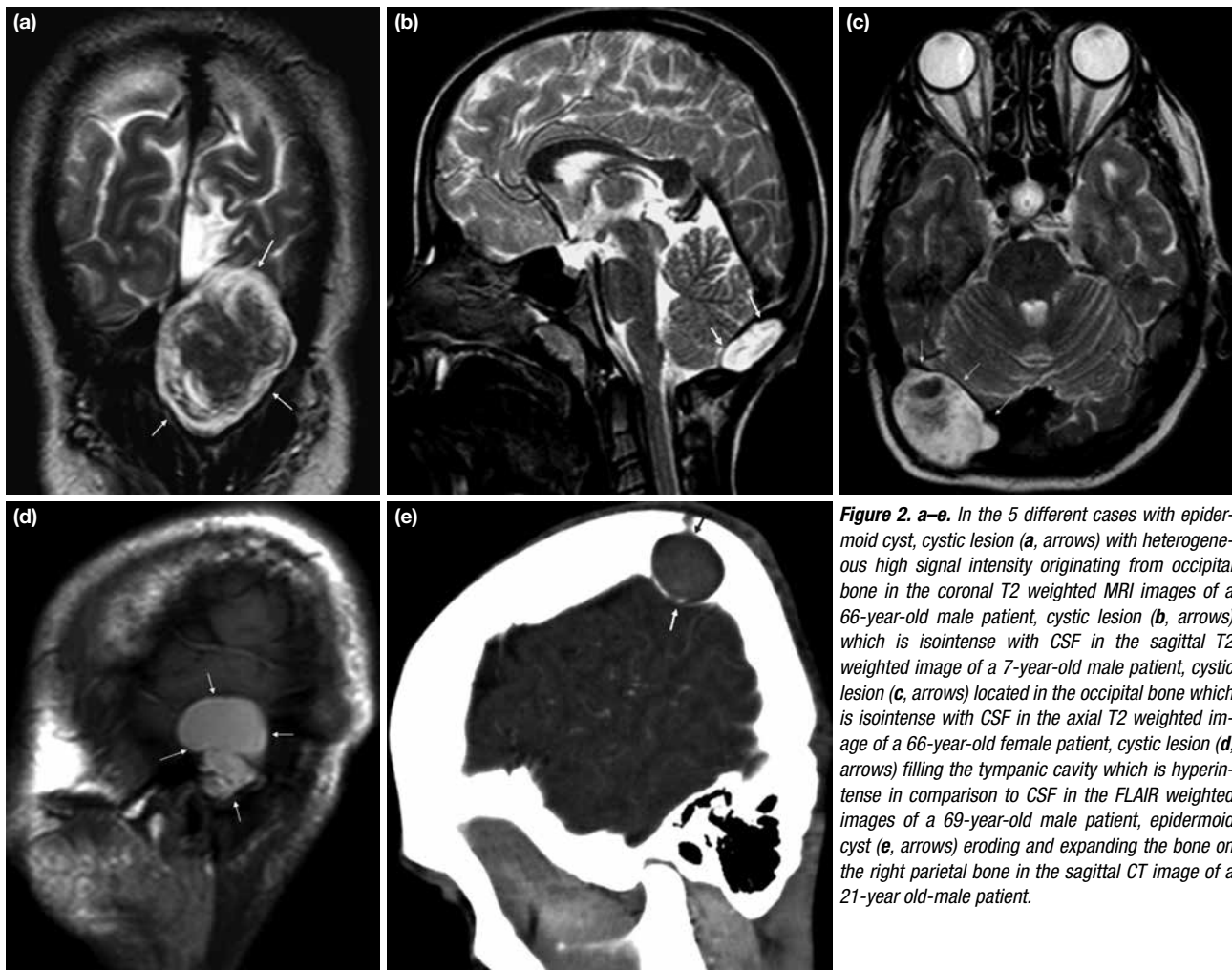


Figure 2. a–e. In the 5 different cases with epidermoid cyst, cystic lesion (a, arrows) with heterogeneous high signal intensity originating from occipital bone in the coronal T2 weighted MRI images of a 66-year-old male patient, cystic lesion (b, arrows) which is isointense with CSF in the sagittal T2 weighted image of a 7-year-old male patient, cystic lesion (c, arrows) located in the occipital bone which is isointense with CSF in the axial T2 weighted image of a 66-year-old female patient, cystic lesion (d, arrows) filling the tympanic cavity which is hyperintense in comparison to CSF in the FLAIR weighted images of a 69-year-old male patient, epidermoid cyst (e, arrows) eroding and expanding the bone on the right parietal bone in the sagittal CT image of a 21-year old-male patient.



Figure 3. a–c. Cystic lesion (a, arrows) having fat and fluid densities inside typical to dermoid cyst causing prominent erosion on the frontal bone (b, arrows) in the parenchyma and bone window coronal plane CT images of a 20-year-old male patient, cystic lesions (c, arrows) having fat and fluid intensities inside in the T2 weighted axial MRI image.

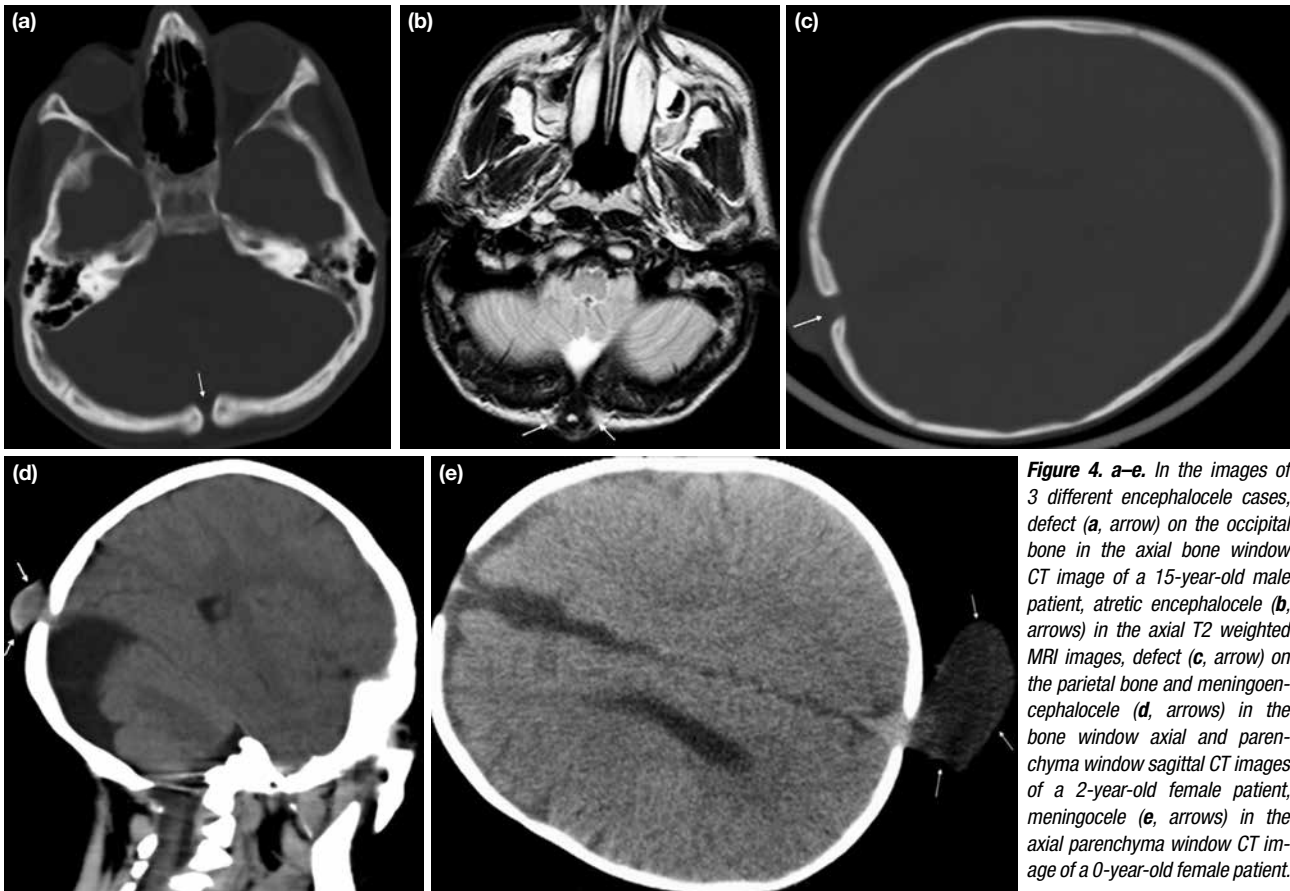


Figure 4. a–e. In the images of 3 different encephalocele cases, defect (a, arrow) on the occipital bone in the axial bone window CT image of a 15-year-old male patient, atretic encephalocele (b, arrows) in the axial T2 weighted MRI images, defect (c, arrow) on the parietal bone and meningoencephalocele (d, arrows) in the bone window axial and parenchyma window sagittal CT images of a 2-year-old female patient, meningocele (e, arrows) in the axial parenchyma window CT image of a 0-year-old female patient.

and had PB located lesion, 2 were male and had OB located lesion. Two male patients had the diagnosis of atretic encephalocele (AE) (Fig. 4a–d), meningoencephalocele (ME) (Fig. 4c–d) and 1 female patient had meningocele (M). Calvarial mass was detected clinically in all of the patients and in one patient involuntary movements were detected. 4 cases were diagnosed as E with radiological findings and their location on the bony structures was consistent with the literature.

Clinical findings, location of the lesions, radiological findings of all of the patients with the lesion of congenital origin were presented in Table 1.

The age range of the patients who were accepted as normal variant was 14–74, mean age was 57; 6 of them were female, 2 of them were male, they were diagnosed as arachnoid granulation (AG) due to their radiological appearances. The only clinical finding of these patients was headache. Five cases had OB, 2 cases had FB and 1 case had PB involvement. The number of the lesions

were more than one in the cases with OB involvement. Multiple lesions which were located on confluence of sinuses (CS) and the both transverse sinuses (TS) and caused prominent erosion on the inner tabula and diploë space, partial erosion on the outer tabula were observed and these lesions were very closely related with each other. The other 2 lesions causing erosion on OB was located in CS and right TS. The lesion with FB location was located in the superior sagittal sinus (SSS) on the left side of the midline, whereas the lesion with PB location was located in SSS on the midline. The lesion causing erosion on PB was observed as a non-contrast enhanced hypointense nodular lesion in SSS. The lesions in all cases were observed to cause prominent erosion on the adjacent bony structure in CT. These lesions had isointense signal pattern with CSF in T1 and T2 weighted sections of MRI and didn't show contrast enhancement.

The age range of the 6 patients with fibrous dysplasia (FD) who were accepted as neoplastic was 10 and 54

Table 1. Age, gender, clinical complaints of the patients, locations, radiological and pathological findings of congenital lesions

BENIGN OSTEOLYTIC SKULL LESIONS										
	No	Age	Gender	Clinical findings	Localization of the lesion and size	Radiographic findings	MDCT findings	MRI findings	Radiological diagnosis	Pathological diagnosis
Epidermoid -Dermoid Cyst	1	34	F	Headache Nausea	Frontal bone 43x33x24 mm	Lytic lesion	Lytic and expansile lesion in diploic space of frontal bone	T1 heterogeneous hypointens, T2 hyperintens, FLAIR and diffusion weighted sequence hyperintens, Rime enhancement with contrast	Epidermoid cyst	Epidermoid cyst
	2	69	F	Painful calvarial mass	Occipital bone 39x37x32 mm	Lytic lesion	Lytic and expansile lesion in diploic space	T1 hypointens, T2 hyperintens, FLAIR sequences hyperintens, Rime enhancement with contrast	Epidermoid cyst	Epidermoid cyst
	3	20	M	Headache	Left parietal bone 28x22x18 mm	Lytic lesion	Lytic and expansile lesion in diploic space	T1 hypointens, T2 hyperintens, FLAIR sequences hyperintens, Rime enhancement with contrast	Epidermoid cyst	Epidermoid cyst
	4	46	M	Headache Dizziness	Temporal bone 35x30x20 mm	Lytic lesion	Lytic and expansile lesion in diploic space	T1, T2 and FLAIR sequences hyperintens, Rime enhancement with contrast	Epidermoid cyst	Epidermoid cyst
	5	66	M	Painful calvarial mass	Occipital bone 50x45x30 mm	-	Lytic and expansile lesion in diploic space	T1, T2 and FLAIR sequences hyperintens, Rime enhancement with contrast	Epidermoid cyst	Epidermoid cyst
	6	7	M	Headache Occipital mass	Occipital bone	Normal	Lytic and expansile lesion in diploic space	T1, T2 and FLAIR sequences hyperintens, Rime enhancement with contrast	Epidermoid cyst	Epidermoid cyst
	7	20	M	Headache and mass	Frontal bone 43x32x23 mm	Lytic lesion	Lytic lesion, fluid and fat density in the cyst	Fluid and fat density in the cyst	Dermoid cyst	Dermoid cyst
Atretic Cephalocele	1	15	M	involuntary and mirror movement	Occipital bone 21x19x17 mm	Normal	Atretic cephalocele Occipital bone defect	Atretic cephalocele –Occipital bone defect Vertical position straight sinus	Oksipital AE	-
	2	0	F	Parietal bone Mass	Parietal bone	-	Meningocele Parietal bone defect,	Parietal bone, meningocele Vertical position straight sinus	Parietal AE	-
	3	17	M	Headache, Occipital bone mass	Occipital bone 11x9 mm	Normal	Atretic cephalocele Oksipital bone defect	Atretic cephalocele –Occipital bone defect Vertical position straight sinus	Oksipital AE	-
	4	2	F	Parietal bone Mass	Parietal bone 18x17x12 mm	-	Meningo-cephalocele Parietal bone defect	Vertical position straight sinus	Parietal AE	-

and the mean age was 29.8.2 were female, 4 were male and the clinical complaint was headache and calvarial mass. 5 cases had single calvarial bone involvement and 1 case had multiple calvarial bone involvements. OB involvement in 2 cases, PB in 2 cases and TB in 1 case were observed. The case with multiple involvements had FB, TB, EB, SB involvements. Due to the immature bony structure and fibrotic matrix, radiolucent, lytic and ground-glass appearances were observed in

radiography and CT of our cases. Heterogeneous hypointense appearance in T1 weighted sections, heterogeneous hyperintense appearance in T2 weighted sections were observed in MRI and the 3 cases who were given contrast material showed prominent contrast enhancement. These patients were diagnosed as FD because of their radiological appearances. Two cases had surgical intervention and the pathological result was consistent with FD.

Age, gender, clinical complaints of the patients and locations, radiological findings of their structural of normal variant and neoplastic lesions were shown in Table 2 in detail.

Lytic lesion was observed on his left PB having regular contours and being lobulated in the radiography and

CT of a 7 year old male patient. The soft tissue content and contrast enhancement of the lesion were observed in his MRI. The lesion was prediagnosed as eosinophilic granuloma (EG) when the age and radiological findings of the patients were considered. Postoperational pathology result was also EG.

Table 2. Age, gender, clinical complaints of the patients and locations, radiological pathological findings of normal variant and neoplastic lesions

		OSTEOLYTIC CALVARIAL LESIONS									
		No	Age	Gender	Clinical findings	Localization of the lesion	Radiographic findings	MDCT findings	MRI findings	Radiological diagnosis	Pathological diagnosis
HISTOPATHOLOGY	Neoplastic lesion	1	43	M	Headache, dizziness	Occipital bone	Radiolusent and mixed apparence	Ground-glass and mixed apparence	T1 hipointens, T2 heterogeneous. hiperintens andhipointensarea Contrast (+)	Fibrous dysplasia	Fibrous dysplasia
		2	17	F	Calvarial mass, Headache	Right parietal bone	Radiolusent bone mass	Ground-glass and mixed apparence	-	Fibrous dysplasia	-
		3	10	F	Calvarial mass, Headache	Frontal, temporal, sphenoid, ethmoidal bones	Radiolusent and mixed apparence	Ground-glass and mixed apparence	T1 hipointens, T2 heterogeneous hipointens, Contrast (+)	Fibrous dysplasia	-
		4	20	M	Calvarial mass,	Right parietal bone	Radiolusent and mixed apparence	Ground-glass and mixed apparence	-	Fibrous dysplasia	-
		5	35	M	Right heating reduction	Right temporal bone	Radiolusent and mixed apparence	Ground-glass and mixed apparence	T1 hipointens, T2 heterogeneous hipointens, Contrast (+)	Fibrous dysplasia	Fibrous dysplasia
		6	54	M	Headache	Occipital bone	-	Ground-glass and mixed apparence	-	Fibrous dysplasia	-
	Normal variant	1	65	F	Headache, dizziness 7. nerve palsy	Occipital bone	-	Multiple litic lesions in CS and bil. TS	T1 and T2 izointes with BOS. Contrast (-)	Arachnoid granulation	-
		2	74	M	Headache	Occipital bone	-	Multiple litic lesions in CS and bil. TS	-	Arachnoid granulation	-
		3	64	F	Headache	Occipital bone	-	Litic lesion in R-TS	T1 and T2 izointes with BOS.	Arachnoid granulation	-
		4	67	F	Headache	Occipital bone	-	One litic lesion in CS, two litic lesion in R-TS	T1 and T2 izointes with BOS.	Arachnoid granulation	-
5		62	F	Headache	Occipital bone	-	One litic lesion in CS, two litic lesion in R-TS	T1 and T2 izointes with BOS.	Arachnoid granulation	-	
6		61	F	Headache	Frontal bone	-	One litic lesion in SSS	T1 and T2 izointes with BOS. Contrast (-)	Arachnoid granulation	-	
7		14	M	Headache	Frontal bone	-	One litic lesion in SSS	T1 and T2 izointes with BOS.	Arachnoid granulation	-	
8		49	F	Headache	Occipital bone	-	Multiple litic lesions in CS and bil. TS	T1 and T2 izointes with BOS.	Arachnoid granulation	-	

Abreviations; CS, confluens sinuum, TS, transvers sinus, SSS, superior sagital sinus, R, right

Discussion

CBOL has a broad histopathological spectrum and it is encountered very commonly during our daily practice. To narrow the diagnostic spectrum radiological evaluation seems very useful. We can classify these lesions in 5 groups as normal variant, congenital lesions, benign neoplastic, inflammatory and traumatic lesions. ECs, DCs, Es, sinus pericranii are congenital, venous pooling and AG are normal variant calvarial lesion. FD, lipoma and osseous hemangioma are primary calvarial neoplastic lesions with benign character. EG is inflammatory and leptomeningeal cyst is traumatic calvarial lesions. They are evaluated with their erosion, defect and sclerosis causing features, their unique density and intensities and contrast enhancement feature in the radiological examination and their soft tissue components and relationships with the surrounding tissues are evaluated with CT and MRI. Dural involvement is observed in malignant lesions, whereas it is not observed in benign lesions. Due to the malignancy risk of calvarial lesions preoperative radiological evaluation must be made. Radiography and CT are the preferred imaging methods. MRI is superior to them in terms of detecting the lesion during early stage when it is limited in the diploe space in bone marrow as well as determining the soft tissue components of the lesion and its relationship with the adjacent soft tissue. To make the diagnosis of benign lesion is important during the preoperative period. Simple craniectomy is sufficient for the benign calvarial lesions^{2,4}.

ECs and DCs which are congenital CBOL are not real tumoral lesions, but known as congenital inclusion cysts of ectodermal origin. They develop as a result of the inclusion of ectodermal cells at the intradiploic space during the neural tube closure between intrauterine 3rd–5th weeks⁵. EC contains single type of tissue like epidermoid elements, whereas DCs are inclusion cysts containing different type of tissues such as sebaceous and sweat glands, hair follicles. ECs are observed more commonly on PB and TB in the patients aged between 20 and 50, whereas DCs are observed on locations close to sutures most commonly on the anterior fontanelle in the newborn patients and patients aged older than 3^{5,8}. ECs comprise 1% of the all intracranial tumors. It is observed 90% in intradural region on any part along the neural axis, most commonly in cerebellopontine angle (40%). 10% of the cases are located in extradural region, most commonly on the intradiploic sides of the calvarial bones. While there was no gender difference

in ECs, DCs are observed more commonly in women. Headache and calvarial mass are the main clinical findings in both lesions. Radiological differential diagnosis is made according to the location and content of the cyst and its relationship with the surrounding structures. ECs with intradiploic location form scalloping after causing expansion and erosion at the bony structure. Sclerotic rim usually develops around it. These radiologically described findings are observed as lytic areas. While ECs are seen as lesions with CSF density and intensity, DCs are observed as lesions with fat density due to its fat content in CT and with heterogenous signal intensity in MRI and their fat content is observed as hyperintense regions in T1 weighted sections. The most important differential diagnosis of ECs is their hyperintense signal pattern in FLAIR and diffusion weighted sequences. Both of the cysts grow slowly, their malignant transformation is very rarely seen and surgery is the preferred treatment^{2,4,9–11}. ECs are observed on OB in 3 of our cases which is not consistent with the literature, since it was reported in the literature that PB and TB are the most frequent bones involved. The mean age of our cases was 40.33 and this is consistent with the literature 1 of our cases had the diagnosis of DC and its location and radiological characteristics are consistent with the literature.

Encephalocele is a fusion defect in the bone and the herniation of intracranial structures from this defect. It is classified as M, ME, AE and gliocoele (G) according to its neural element content. AE contains dura mater, degenerative fibrous and neural tissue. The most common cephalocele is the occipital cephalocele arising from the defect at the OB. Parietal, temporal, frontal etc. ECs are also observed. Radiography and CT are utilized to show the bone defect, MRI is used to show the sac, its content and the concomitant cerebral abnormalities. It might be observed together with some cerebral pathology such as cortical dysplasia, venous sinus abnormalities, corpus callosum abnormalities, Dandy-Walker and Chiarimal formation^{4,12}. Four of our 2 cases were at the OB, 2 were at the PB. 2 cases were female, 2 were male and since they were not operated 2 were evaluated as AE, 1 as M and 1 as ME. Clinical finding were calvarial mass in all our patients and involuntary movements in 1 patient.

Arachnoid granulation if formed by the extension of the arachnoid membrane towards inside the dural sinuses. They are generally located in the sagittal sinus. They are rarely located within the transverse and

sigmoid sinus. They usually have 2–8 mm size within the dural venous sinus. Sometimes they fill the venous sinus by growing in time, as well as extend until the inner tabula, diploe space and outer tabula by causing erosion on the bone. They are detected incidentally in CT and MRI scans and usually asymptomatic. They might present with headache by causing partial sinus thrombosis and venous hypertension after filling the dural sinuses. They are in the form of erosive lytic lesion with regular contours inside the calvarial bone in radiography. They are observed as lesions with CSF signal intensity causing erosion on the adjacent bony structure in MRI and lesions with CSF density that show close proximity to dural sinuses in CT. Sometimes hypointense areas related with fibrotic septa are observed in MRI. Multiple myeloma, metastatic lesions, EC, DC and AC should be taken into consideration for differential diagnosis^{13–18}. The complaints of all patients were headache. All the diagnoses were made by radiological examination and since surgery was unnecessary due to the absence of any clinical finding that may necessitate the surgery. All the patient were followed. AG was present on OB, confluenssineum and transvers dural sinus in 5 cases. Since SSS was reported as the most frequent region, the involved areas were not consistent with the literature.

Fibrous dysplasia are benign neoplastic bone pathologies in which the immature bone and fibrous stroma take the place of normal medullary bone as a result of abnormal differentiation of the osteoblasts. Monocytotic, polycytotic, McCune Albright syndrome are the types of FD. Men and women are affected equally. FD is observed mostly between 3–15 and most of the patients are diagnosed before 30. It comprises 2.5% of the benign all bone tumors and 5–7% of the benign bone tumors. It is observed on head and neck region in 25% of the cases. It is located mostly on maxillary and mandibular bones in craniofacial region; FB, SB, EB are the most common and TB, OB are the least common location of involvement. There might be no clinical finding in FD other than swelling and asymmetry on the chronically involved bone. Findings such as blindness, deafness, headache secondary to compression on the adjacent structure and obstruction as a result of enlargement and expansion of the lesion in time might be observed. Malignant transformation can be observed in the polystatic type of patients who are having radiotherapy. Radiological findings in FD change according to the ratio of bone and fibrous matrix of the lesion and cystic change, hemorrhage and cartilaginous tissue

content of the lesion. Even though the radiological findings give sufficient information for diagnosis, they are not characteristic. Biopsy and pathological investigation after surgery might be required. CT is the best imaging modality, but MRI, radiography and scintigraphy are the other diagnostic imaging modalities. The most common appearance in CT and radiography is the ground-glass appearance due to the histopathological characteristics of the lesion on the bony structure. While the regions with high fibrous tissue and cystic area content are radiolucent, the regions with high osseous tissue content are sclerotic. FD is observed as a hypointense halo with regular borders which is attached to the sclerotic border in all sequences of MRI. MRI is the imaging modality of choice to show the interior structure of the lesion and its relationship with the surrounding structures. Surgical treatment is preferred in symptomatic patients to relieve the cranial nerve compression and also for cosmetic reasons^{19,20}. Two of the 6 patients who were radiologically diagnosed as FD had surgery and the pathological result was FD. The lesion was located on 1 bone in 5 cases and the lesions were located on multiple calvarial bones in 1 case. Clinically there were headache and calvarial mass in all cases.

Eosinophilic granuloma is a disease from Langerhans Cell Histiocytosis group. Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) is a disease that develops after the abnormal proliferation of the histiocyte and has an unknown etiology. Observing the Langerhans cells is typical for the disease. EG is the local benign form of LCH disease. Malignant transformation is not observed. Usually one or sometimes more than one lytic lesions are observed on the head bones^{11,12}. The frequency among bone tumors are 1%. 90% of them are observed before 10 year old and usually in boys. Clinical diagnosis is usually made after palpating the calvarial mass on the parietal region. Sometimes there might be headache and pain on the mass. Radiography, CT and MRI are used in the diagnosis. EG is usually in the form of oval lytic lesion which has regular contour and doesn't show circumferential sclerosis. Radiography and especially CT shows the lytic lesion easily. The soft tissue component of the lesion is shown in detail with MRI. It is observed hypointense in T1 weighted sequences, hyperintense in T2 sequences and isointense with the muscular tissue. It has prominent contrast enhancement in MRI^{11,21,22}. If the patient has no complaint, follow-up without treatment is suggested. If the patient has any complaint, the lesion is curetted and excised surgically. Chemotherapy and radiotherapy can be used for the multiple lesions

of EG. Lesion located on the PB of 1 patient was evaluated as EG. Since the possible malignancy couldn't be excluded, the patient was operated and the pathological result was EG.

CBOL show a broad histopathological spectrum. In our study, we evaluated the lesions which are rarely seen during the daily radiology practice. We didn't include the cases secondary to trauma and surgery which are very commonly seen. Radiological findings are consistent with the histopathological diagnosis in most cases, they can make differentiation between benign and malignant and they affect the treatment protocol significantly.

References

- Gibson SE, Prayson RA. Primary skull lesions in the pediatric population: a 25-year experience. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(5):761–6.
- Moron FE, Morriss MC, Jones JJ, Hunter JV. Lumps and bumps on the head in children: use of CT and MR imaging in solving the clinical diagnostic dilemma. *Radiograph* 2004;24(6):1655–74.
- Burgener FA, Kormano M. Differential diagnosis in conventional radiology. New York: Georg Thieme Verlag 2nd ed 1991. p.139–46.
- Amaral L, Chiurciu M, Almeida JRI, Ferreira NF, Mendonça R, Lima SS. MR imaging for evaluation of lesions of the cranial vault: a pictorial essay. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(3A):521–32.
- Russel DS, Rubinstein LS. Tumors and tumorlike conditions of maldevelopment ori. In: Russel DS RL, editor. *Pathology of tumors of nervous system* 5th ed. London: Edward Arnold; 1989. p.693–8.
- Pannell BW, Hendrick EB, Hoffman HJ, Humphreys RP. Dermoid cysts of the anterior fontanelle. *Neurosurg* 1982;10(3):317–23.
- Saito T, Yuki K, Kazuura Y, Sasaki T, Imada Y, Kodama Y. An intradiploic epidermoid cyst of the skull in infancy: case report. *No Shinkei Geka* 2002;30(6):647–50.
- Schonauer C, Conrad M, Barbato R, Capuano C, Moraci A. Traumatic rupture into frontal sinus of a frontal intradiploic epidermoid cyst. *Acta Neurochir (Wien)* 2002;144(4):401–2.
- Chen S, Ikawa F, Kurisu K, Arita K, Takaba J, Kanou Y. Quantitative MR evaluation of intracranial epidermoid tumors by fast fluid-attenuated inversion recovery imaging and echo-planar diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22(6):1089–96.
- Dutt SN, Mirza S, Chavda SV, Irving RM. Radiologic differentiation of intracranial epidermoids from arachnoid cysts. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society and European Academy of Otology and Neurotology* 2002;23(1):84–92.
- Yalcin O, Yildirim T, Kizilkilic O, Hürçan CE, Koç Z, Aydın V, et al. CT and MRI findings in calvarial non-infectious lesions. *Diagn Interv Radiol* 2007;13(2):68–74.
- Martinez-Lage JF, Poza M, Sola J, Soler CL, Montalvo CG, Domingo R, et al. The child with a cephalocele: etiology, neuroimaging, and outcome. *Childs Nerv Syst* 1996;12(9):540–50.
- Choi HJ, Cho CW, Kim YS, Cha JH. Giant arachnoid granulation misdiagnosed as transverse sinus thrombosis. *J Korean Neurosurg Soc* 2008;43(1):48–50.
- Haroun AA, Mahafza WS, Al Najjar MS. Arachnoid granulations in the cerebral dural sinuses as demonstrated by contrast-enhanced 3D magnetic resonance venography. *Surg Radiol Anat* 2007;29(4):323–8.
- Haybaeck J, Silye R, Soffer D. Dural arachnoid granulations and “giant” arachnoid granulations. *Surg Radiol Anat* 2008;30(5):417–21.
- Kan P, Stevens EA, Couldwell WT. Incidental giant arachnoid granulation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(7):1491–2.
- Leach JL, Meyer K, Jones BV, Tomsick TA. Large arachnoid granulations involving the dorsal superior sagittal sinus: findings on MR imaging and MR venography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(7):1335–9.
- Trimble CR, Harnsberger HR, Castillo M, Brant-Zawadzki M, Osborn AG. “Giant” arachnoid granulations just like CSF?: NOT!! *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31(9):1724–8.
- Chong VFH, Khoo JBK, Fan Y-F. Fibrous dysplasia involving the base of the skull. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178(3):717–20.
- Hamilton HB, Voorhies RM. Tumors of the skull. In Wilkins RH, Rengachary SS (eds): *Neurosurgery*. IIA. New York: McGraw Hill; 1996. p.1503–82.
- Binning MJ, Brockmeyer DL. Novel multidisciplinary approach for treatment of langerhans cell histiocytosis of the skull base. *Skull Base* 2008;18(1):53–8.
- Loret I, Server A, Taksdal I, Calvarial lesions: aradiological approach to diagnosis. *ActaRadiol* 2009;50(5):531–42.



Platelet to Lymphocyte Ratio and Acute Appendicitis

Platelet Lenfosit Oranı ve Akut Apandisit

Şahin Kahramanca¹, Gülay Özgehan², Oskay Kaya², İsmail Emre Gökçe³, Tevfik Hadi Küçükpınar², Hülagü Kargıcı², Mehmet Fatih Avcı⁴

¹Kars State Hospital, Department of General Surgery, Kars; ²Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Department of General Surgery; ³Ulus State Hospital, Department of General Surgery; ⁴Numune Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Aim: Acute appendicitis (AA) is a frequent condition for general surgery practice. However, sometimes there may be difficulties in accurate diagnosis. The aim of this study is to research the predictive value of platelet to lymphocyte ratio (PLR) in diagnosis of AA.

Material and Method: Hospital records were investigated retrospectively for 569 patients who underwent operation for AA diagnosis. According to postoperative histopathological examination of specimens, patients were divided into two groups: acute appendicitis group (G1) and normal appendix group (G2). Demographic analyses and PLR calculations on hospital admission were compared intergroup.

Results: There were 475 patients in G1 whereas 94 in G2. The cut-off value of PLR for diagnosis of AA was 136.5 ($p=0.036$). The sensitivity and specificity were 56.3% and 55.3% respectively. Positive predictive value and negative predictive value were found as 86.2% and 19.6% respectively.

Conclusion: PLR may be a valuable parameter supporting clinical evaluation for diagnosis and management of AA.

Key words: acute appendicitis; platelet to lymphocyte ratio

ÖZET

Amaç: Akut apandisit (AA) genel cerrahi pratiğinde sık karşılaşılan bir durumdur. Ancak doğru tanıya ulaşmada bazen zorluklar olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı AA tanısında platelet lenfosit oranının (PLO) belirleyiciliğini araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Akut apandisit tanısı ile ameliyat edilmiş 569 hastaya ait hastane kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Postoperatif histopatolojik inceleme sonuçlarına göre hastalar iki gruba ayrıldı: Akut apandisit grubu (G1) ve normal apandiks grubu (G2). Gruplar arasında demografik analizler ve PLO hesaplamaları karşılaştırıldı.

Bulgular: G1 de 475, G2 de 94 hasta vardı. AA tanısında PLO için sınır değer 136,5 ($p=0,036$) olarak hesaplandı. Duyarlılık ve seçicilik sırası ile %56,3 ve %55,3 idi. Pozitif prediktif ve negatif prediktif değerler sırası ile %86,2 ve %19,6 olarak bulundu.

Sonuç: AA tanısında ve tedavinin yönlendirilmesinde PLO değeri bir ölçüt olabilir.

Anahtar kelimeler: akut apandisit; platelet lenfosit oranı

Introduction

Surgical management of acute appendicitis (AA) is one of the most commonly performed operations worldwide since its first description by Reginald Fitz in 1886¹. However, there are some recent studies about medical treatment of the disease². The lifetime occurrence of AA is 8%; clinical presentation varies from mild to severe and mortal condition. Fortunately, mortality is less than 1%³. Historically, management of the patient is based on typical history, physical findings, laboratory tests and imaging studies. Traditionally, negative appendectomy within reasonable limits is acceptable for fear of morbidity and mortality due to perforation. But today, it is not acceptable and in order to improve pre-operative diagnosis and to avoid negative laparotomy many scoring systems were described⁴⁻⁶. The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) are associated with worse outcome in various diseases. And NLR is one of the newest parameters for AA^{7,8}. However we didn't find any other study that investigated platelet to lymphocyte ratio (PLR) for this purpose in English literature.

Material and Method

After approval of the hospital ethics committee a retrospective study was designed. The patients with AA

Şahin Kahramanca, Kars Merkez, Kars - Türkiye,
Tel. 0474 225 10 18 Email. drkahramancasahin@gmail.com
Geliş Tarihi: 29.03.2016 • Kabul Tarihi: 31.05.2017

diagnosis in preoperative period were evaluated from the hospital database. The demographic characteristics of patients, laboratory test results on admission to the hospital, operative findings and postoperative pathology reports were enrolled. The study was performed in 33 months period from January 2011 to September 2013. Initially there were 645 patients with these criteria. But 76 patients were excluded from the study because of comorbidities such as malign or haematological disorders, recent blood transfusion history and missing files. We determined that they had different problems except AA. Thus 569 patients were included to the study. The diagnoses of AA were obtained with traditional patient history, physical examination, routine laboratory and radiologic tests and sometimes imaging studies such as ultrasonography and computed tomography. The platelet and lymphocyte counts were measured by an automated hematologic analyzer (*Coulter LH 780 Hematologic Analyzer, Beckman Coulter Inc. Brea, USA*). The calculations of PLRs were done from these data at the time of patient admission.

Totally, data of 569 patients were analyzed. Pathology reports were used to determine whether the appendix was inflamed (catarrhal, suppurative or gangrenous) or normal. Normal appendix has not any pathologic change in mucosa. Catarrhal appendicitis has raised neutrophil in mucosa. Inflammatory changes involve muscular and subserosal layers in suppurative appendicitis. In gangrenous appendicitis, there are vessel thrombosis and necrotic areas in appendix wall. Patients were divided in two groups according to histopathology of the specimens: positive appendectomy group (G1) and negative appendectomy group (G2).

Data analysis was performed by using SPSS for Windows, version 17.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Whether the distributions of continuous variables were normally or not was determined by Kolmogorov-Smirnov Z test. Data were shown as

mean±standard deviation or median (min-max), where applicable. Categorical data were analyzed by Pearson's chi-square test, where appropriate. The differences between groups were compared by using Mann Whitney U test or Student's T, where appropriate. The cut-off values of parameters for discrimination of the groups were determined using the ROC analysis. At each value, the sensitivity and specificity for each outcome under study was plotted, thus generating an ROC curve. A p value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Data of 569 patients were analyzed. Negative appendectomy ratio was 94/569 (16.5%). Median age of analyzed group was 29 (17–85) and 30.6% of the patients were female. There were 475 patients in G1 whereas 94 patients in G2. There were no significant difference between the groups according to age ($p=0.658$). In gender analyses female/male ratio was 128/347 in G1 whereas 46/48 in G2. Thus negative appendectomy rate was statistically higher in females ($p<0.001$). The findings were summarised in Table 1. The median PLR values in G1 and G2 were 146.5 (59.7–975.0) and 123 (28.4–497.8) respectively. PLR values were significantly different intergroups ($p=0.036$) (Fig. 1).

The recommended cut-off value of the PLR for positive and negative appendectomies was decided using receiver operating characteristic curve analyses. The recommended cut-off value of the PLR was based on the most prominent point on the receiver operating characteristic curve. This was 0.563 for sensitivity, 0.553 for specificity, 0.196 for negative predictive value (NPV) and 0.862 for positive predictive value (PPV). According to these four parameters the recommended PLR cut-off value was defined as 136.5. The area under the receiver operating characteristic curve was 0.568 (95% CI 0.508–0.628 $p: 0.036$) (Fig. 2).

Table 1. Patients demographic characteristics

	Group 1 (positive appendicitis)	Group 2 (negative appendicitis)	Total	p value
Age (year) (median) (min-max)	29 (17–85)	29 (17–80)	29 (17–85)	$p=0.658$
Gender (F/M) (n)	128/347	46/48	174/395	$p<0.001$
Patients (n)	475	94	569	

F; female, M; male

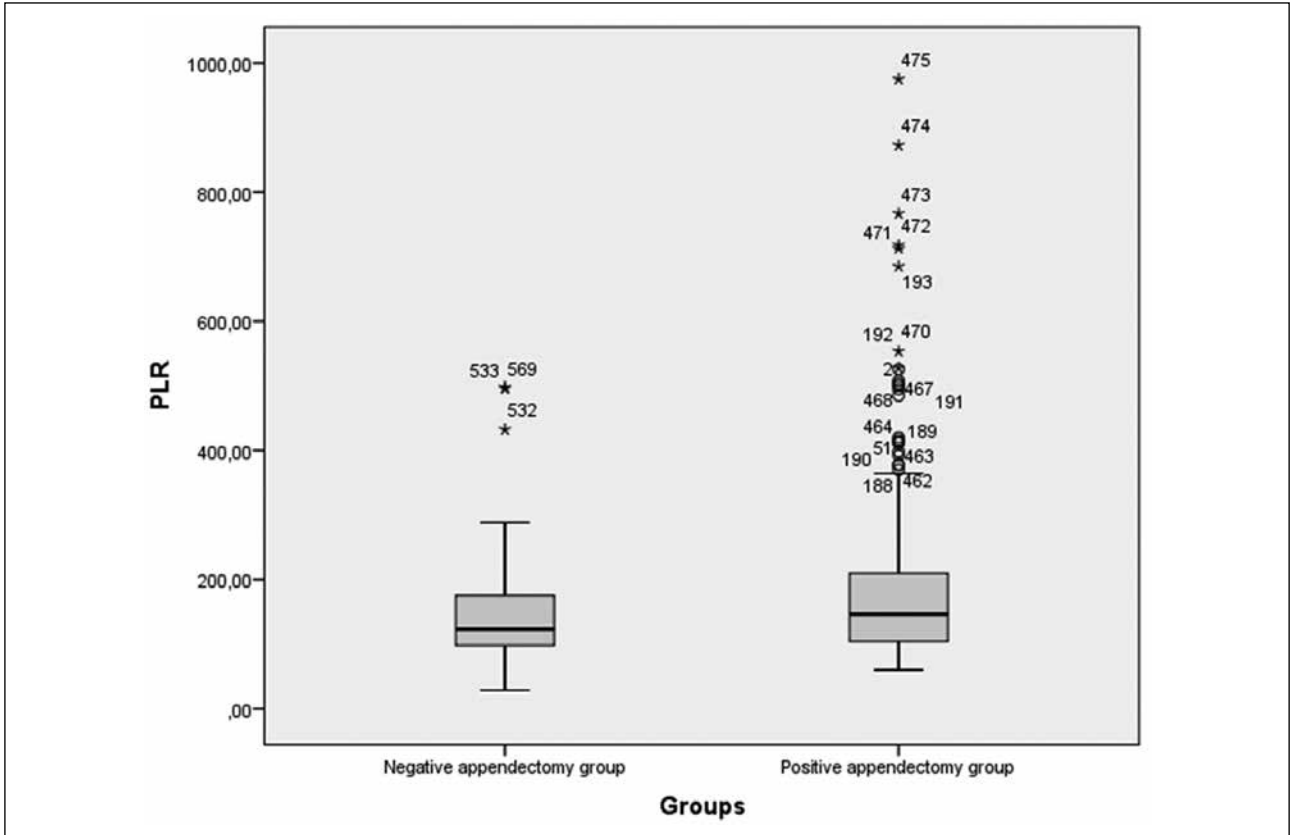


Figure 1. PLR distributions intergroups [PLR Group 1:146.5 (59.7–975.0), PLR Group 2:123.0 (28.4–497.8) and $p=0.036$].

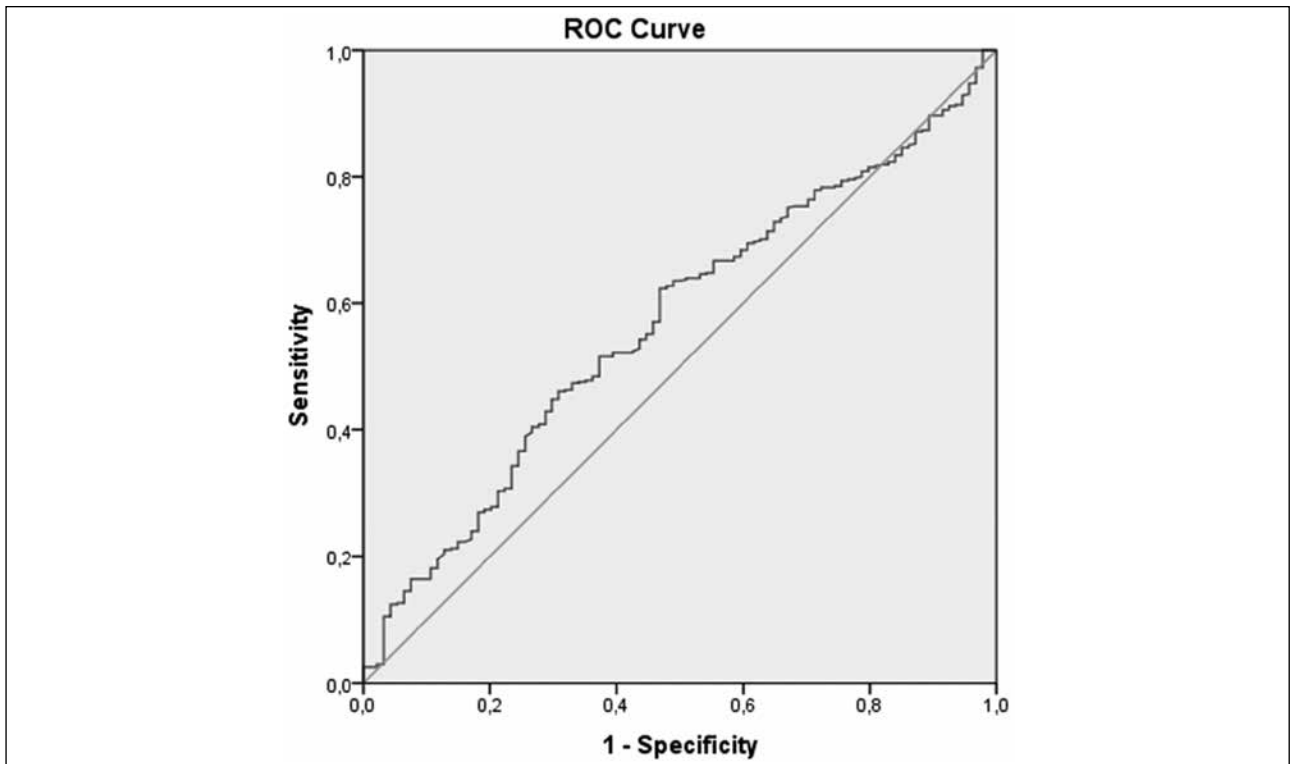


Figure 2. PLR ROC curve intergroups [Cut off value: 136.5, Area under the curve: 0.568; $p=0.036$ (CI% 95:0.508–0.628)].

Table 2. Multivariate COX regression analysis (Age, gender and PLR)

Independent factors	p values
Age	p=0.295
Gender	p<0.001
PLR	p=0.011

PLR; Platelet lymphocyte ratio

We found either of gender and PLO were independent factors to predict the complicated appendicitis when we investigated the joint role of them (Table 2).

Discussion

Appendicitis is one of the most frequent acute surgical conditions of the abdomen, and appendectomy is one of the most commonly performed operations in the world. Lee et al. reported that in their South Korean epidemiological study, the overall incidences of appendicitis, total appendectomy, and perforated appendectomy were 22.71, 13.56, and 2.91 per 10 000 populations per year, respectively⁹. Today traditional management of AA is changed from strict surgical intervention to conservative therapies such as antibiotic use². No longer are negative appendectomies acceptable because operation itself is a cause of morbidity and mortality. In recent years there have been many efforts to improve preoperative diagnosis¹⁰. We need some simple, easy accessible and cheap extra methods in addition to conventionally obtained patient history, physical examination results and laboratory tests. A lot of scoring systems derived from these simple findings were defined⁴⁻⁶. Advanced imaging studies may be more helpful but they are expensive and difficult to supply especially in rural areas.

Lately NLR is defined and used for these purposes and as a marker of serious inflammation. Positive results were reported in the literature^{7,8,11}. PLR is another marker like this and it was used in various clinical conditions to determine the degree of seriousness. In many types of cancer and inflammatory processes, the release of proinflammatory cytokines promotes magakaryocytes' proliferation. The activation of platelets is a hallmark in the natural course of cancer, by promoting neoangiogenesis, degradation of extracellular matrix, release of adhesion molecules, and growth factors^{12,13}. Lee et al. demonstrated that NLR or PLR were independent prognostic factors for overall survival with

advanced gastric cancer treated with chemotherapy¹⁴. Similarly PLR was found valuable for determination of prognosis in colorectal cancer as strong as NLR^{15,16}. But He W. et al. found no NLR was superior to PLR in patients with metastatic colorectal cancer¹⁷. There are some studies about PLR and periampullary cancer in the literature but reports are not satisfactory^{18,19}. There are valuable results in the studies about the role of PLR in terms of prognosis of the patients with breast and gynaecological malignancies^{12,13,20,21}. The predictive values of PLR in patients with myocardial infarction, peripheral arterial occlusive disease, and end-stage renal diseases were also studied²²⁻²⁴. But we didn't find any study about PLR and AA in English Literature.

In our study we found significantly higher PLR values in positive appendectomy group (G1) than negative appendectomy group (G2) (p=0.036). The cut-off value of PLR was 136.5; sensitivity, specificity, NPV and PPV were 56.3%, 55.3%, 19.6% and 86.2%, respectively. The low values may be explained by that only the operated patients were included in this study, data about other suspected cases which were not operated or medically treated were unknown. In gender analyses female/male ratio was 128/347 in G1 whereas 46/48 in G2. Thus negative appendectomy rate was statistically higher in females (p<0.001). This may be because of gynaecological diseases commonly mimicking acute appendicitis.

In this study, PLR was found a reliable parameter to distinguish AA when its value was higher than the cut-off value (136.5). There is a need for more prospective randomised studies to find ideal PLR cut-off values. It seems that quests for the ideal test should continue and the surgeon's experience will still have the biggest importance.

References

1. Fitz RH. Perforating inflammation of the vermiform appendix, with special reference to its early diagnosis and treatment. *Trans Assoc Am Physicians* 1886;1:107-44.
2. Andersson RE. The role of antibiotic therapy in management of acute appendicitis. *Curr Infect Dis Rep* 2013;15(1):10-3.
3. Maa J, Kirkwood KS. The appendix. In: Townsend CM (ed). *Sabiston Textbook of Surgery* 19th edition, Saunders Elsevier Inc. Philadelphia 2012:1279-93.
4. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med* 1986;15(5):557-64.

5. Lintula H, Kokki H, Pulkkinen J, Kettunen R, Gröhn O, Eskelinen M. Diagnostic score in acute appendicitis. Validation of a diagnostic score (Lintula score) for adults with suspected appendicitis. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395:495–500.
6. Eskelinen M, Ikonen J, Lipponen P. Sex-specific diagnostic scores for acute appendicitis. *Scand J Gastroenterol* 1994;29(1):59–66.
7. Markar SR, Karthikesalingam A, Falzon A, Kan Y. The diagnostic value of neutrophil: lymphocyte ratio in adults with suspected acute appendicitis. *Acta Chir Belg* 2010;110(5):543–7.
8. Yazici M, Ozkisacik S, Oztan OM, Gursoy H. Neutrophil/lymphocyte ratio in the diagnosis of childhood appendicitis. *Turk J Pediatr* 2010;52:400–3.
9. Lee JH, Park YS, Choi JS. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in South Korea: National registry data. *J Epidemiol* 2010;20(2):97–105.
10. Dunn EL, Moore EE, Elerding SC, Murphy JR. The unnecessary laparotomy for appendicitis—can it be decreased? *Am Surg* 1982;48:320–3.
11. Kahramanca Ş, Özgehan G, Şeker D, Gökçe EI, Seker G, Tunç G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis? *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2014;20(1):19–22.
12. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaiprachoroen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2012;23(4):265–73.
13. Seretis C, Seretis F, Lagoudianakis E, Politou M, Gemenetzis G, Salemis NS. Enhancing the accuracy of platelet to lymphocyte ratio after adjustment for large platelet count: a pilot study in breast cancer patients. *Int J Surgl Oncol* 2012; Article ID 653608.
14. Lee S, Oh SY, Kim SH, Lee JH, Kim MC, Kim KH, et al. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *BMC Cancer* 2013;13(1):350.
15. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers* 2012;17(3):216–22.
16. Hailiang L, Xiaohuri DU, Peiming S, Chunhong X, Yingxin X, Rong L. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor for resectable colorectal cancer. *J South Med Univ* 2013;33(1):70–3.
17. He W, Yin C, Guo G, Jiang C, Wang F, Qiu H, et al. Initial neutrophil lymphocyte ratio is superior to platelet lymphocyte ratio as an adverse prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer. *Med Oncol* 2013;30(1):439.
18. Simith RA, Bosonnet L, Ghaneh P, Sutton R, Evans J, Healey P, et al. The platelet-lymphocyte ratio improves the predictive value of serum CA 19–9 levels in determining patient selection for staging laparoscopy in suspected periampullary cancer. *Surg* 2008;143(5):658–66.
19. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg* 2010;200(2):197–203.
20. Azab B, Shah N, Radbel J, Tan P, Bhatt V, Vonfrolio S, et al. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in breast cancer patients. *Med Oncol* 2013;30(1):432.
21. Wang D, Yang JX, Cao DY, Wan XR, Feng FZ, Huang HF, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometroid adenocarcinoma. *Onco Targ Ther* 2013;6:211–6.
22. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34(3):326–34.
23. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: A novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *Plos One* (www.plosone.org) 2013;8(7): e67688.
24. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 2013;17(3):391–6.



Imaging Findings for Methanol Intoxication

Metanol İntoksikasyonunda Görüntüleme Bulguları

Mustafa Gök, Özüm Tunçyürek, Ersen Ertekin, Yelda Özsunar Dayanır

Adnan Menderes University, Department of Radiology, Aydın, Turkey

ABSTRACT

Methanol is a highly toxic substance. Acute methanol intoxication is a rare accidental or suicidal intoxication with high morbidity and mortality rates. Because of its high toxicity, early diagnosis and management is very important in such patients. Imaging (computed tomography "CT" and magnetic resonance imaging "MR") plays an important role in diagnosis and management of these patients. With this rare suicidal case we want to emphasize the important imaging findings of methanol intoxication.

Key words: computed tomography; magnetic resonance imaging; methanol intoxication

ÖZET

Metanol yüksek toksisiteye sahip bir maddedir. Akut metanol zehirlenmesi yüksek morbidite ve mortaliteye sahip, kazayla ya da intihar amaçlı görülen nadir bir zehirlenmedir. Yüksek toksisitesinden dolayı bu hastalarda erken tanı ve yönetim bu hastaların prognozu için çok önemlidir. Radyolojik görüntüleme (bilgisayarlı tomografi "BT" ve manyetik rezonans görüntüleme "MR") bu hastaların tanı ve yönetiminde çok büyük öneme sahiptir. Bu nedenle, bu nadir intihar amaçlı metanol zehirlenmesi vakası ile önemli radyolojik görüntüleme bulgularına değinilmek istendi.

Anahtar kelimeler: bilgisayarlı tomografi; manyetik rezonans görüntüleme; metanol zehirlenmesi

Introduction

Methanol also known as methyl alcohol, carbinol or wood alcohol is a chemical with the formula CH_3OH . Methanol is the simplest alcohol, and is a light, volatile, colorless, flammable liquid with a distinctive odor very similar to that of ethanol¹. It also occurs naturally in humans, animals and plants. Foods such as fresh fruits and vegetables, fruit juices, fermented beverages and diet soft drinks containing aspartame are the primary sources of methanol in the human body².

Methanol has a high toxicity in humans with two mechanisms. First, methanol can be fatal due to its central nervous system (CNS) depressant properties in the same manner as ethanol poisoning. Second, in a process of toxication, it is metabolized to formic acid. Formic acid is toxic because it inhibits mitochondrial cytochrome C oxidase, causing the symptoms of hypoxia at the cellular level, and also causing metabolic acidosis³.

Most methanol intoxications occur as a result of drinking beverages contaminated with methanol or from drinking methanol-containing products. In the industrial setting, inhalation of high concentrations of methanol vapor and absorption of methanol through the skin are as effective as the oral route in producing toxic effects. The initial symptoms of methanol intoxication include CNS depression, headache, dizziness, nausea, lack of coordination, and confusion. Sufficiently large doses (the median lethal dose is typically 100 ml or 1–2 mL/kg body weight of pure methanol) can cause unconsciousness and death⁴.

Computed Tomography (CT) and magnetic resonance (MR) imaging are able to demonstrate toxic effects of methanol in CNS so imaging is very important for the diagnosis and prognosis of methanol intoxication. Putaminal necrosis with or without haemorrhage are most frequent reported findings⁵. Other affected areas that are reported in literature are subcortical white matter, hippocampus, optic nerve, tegmentum, cerebral gray matter and cerebellum^{5,6}.

Case Report

A 56 year old male who reportedly ingested a large amount of methanol for suicidal purpose, was admitted to emergency room (ER) in another center because of visual impairment and unconsciousness. His mental status deteriorated in a short period of time and

Mustafa Gök, Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı, Aydın - Türkiye, Tel. 0532 420 46 16 Email. mustafagok@yaboo.com
Geliş Tarihi: 29.11.2016 • Kabul Tarihi: 16.05.2017

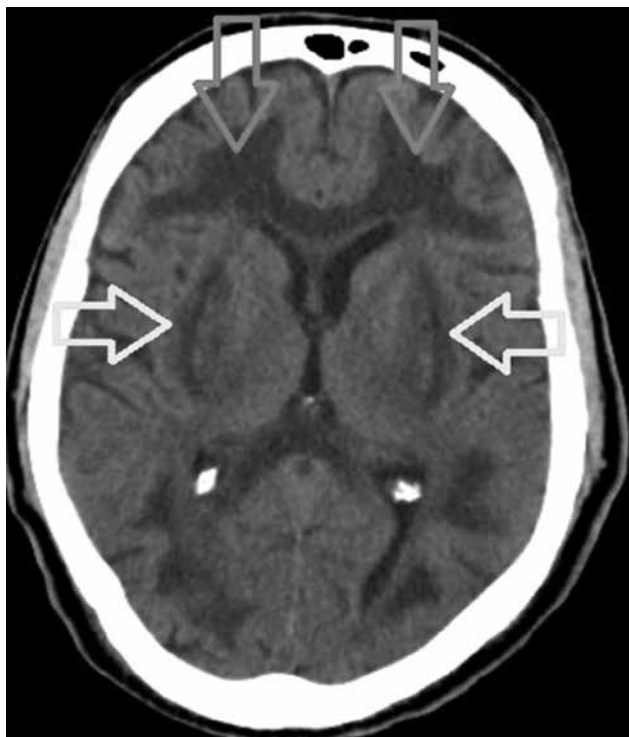


Figure 1. In non-contrast axial cranial CT scan; there is diffuse low attenuation areas in subcortical white matter (down arrows) and both putamina with slightly high attenuation putaminal foci (left/right arrows) consistent with hemorrhage.

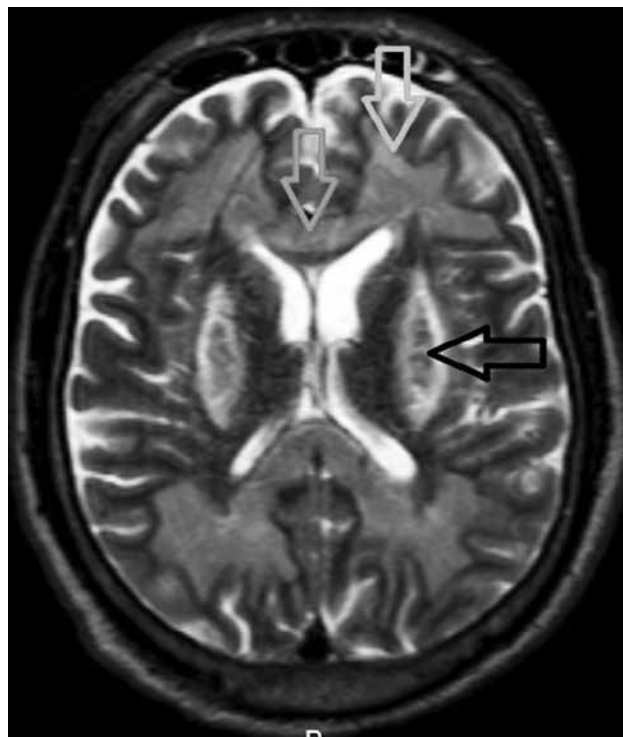


Figure 2. In cranial MR on day 6; T2 weighted image (WI) axial image shows subcortical white matter (down arrow above), corpus callosum (down arrow below) and basal ganglia hyperintensity, low signal intensity bilateral putaminal foci (left arrow) consistent with putaminal hemorrhage.

then he referred to our hospital. When he presented in our ER he was in a critical unconscious state with Glasgow's coma scale of 3/15. Arterial blood gas investigation showed (pH: 7.009, pCO₂:42.3, CO₃H: 9.7, BE:-19) severe systemic metabolic acidosis with high anion gap (23 mEq/L). He was intubated and taken to intensive care unit (ICU). The patient remained comatose and died 16 days of admission.

For imaging first he underwent non contrast cranial CT scan and it shows diffuse low attenuation areas in subcortical white matter and both putamina with high attenuation putaminal foci consistent with hemorrhage (Fig. 1). In cranial MR on day 6; T2 weighted image (WI) and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) axial images show subcortical white matter, corpus callosum and basal ganglia hyperintensity, low signal intensity bilateral putaminal foci (Fig. 2 and 3). T1WI image shows low signal intensity in subcortical white matter and basal ganglia with high signal intensity foci in both putamina (Fig. 4a). Gradient echo

sequence (GRE) image shows low signal intensity foci in both putamina consistent with putaminal hemorrhage (Fig. 4b).

Discussion

Acute methanol intoxication is a rare accidental or suicidal intoxication. It has also been described as a result of fraudulent adulteration of alcoholic drinks. The clinical presentation of methanol intoxication varies greatly between patients. A latent period of 12–24 hours often follows methanol ingestion. The latent period most likely correspond to the time period in which methyl alcohol is metabolized into more toxic chemicals formaldehyde (CH₂O) and formic acid (CH₂O₂)^{7,8}.

Acute methanol intoxication produces severe metabolic acidosis and serious neurologic consequences. Most patients note visual disturbances, secondary to optic nerve necrosis or demyelination, as one of the

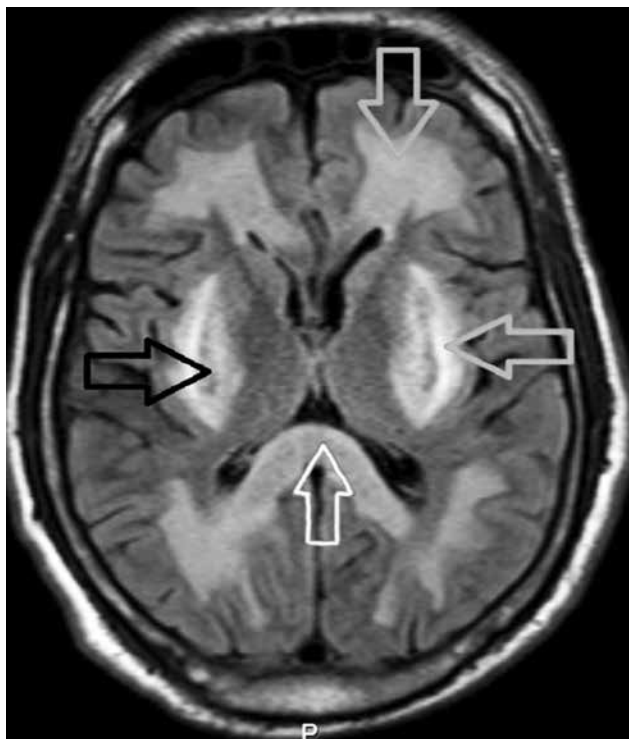


Figure 3. In cranial MR on day 6; Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) axial image shows subcortical white matter (down arrow), corpus callosum (up arrow) and basal ganglia hyperintensity (left arrow), low signal intensity bilateral putaminal foci (right arrow), consistent with putaminal hemorrhage.

first symptoms as in our case. CNS symptoms are common and include headache, dizziness, weakness, and malaise. Large amounts of methanol ingestion can result in seizure, stupor, coma, and sometimes death. Gastrointestinal symptoms are common. The diagnosis based on the presence of severe metabolic acidosis with high anion and osmolar gap and high serum methanol levels. In acute methanol intoxication to prevent the conversion of methanol into toxic metabolites, ethanol is administered because of its affinity to alcohol dehydrogenase enzyme is 10–20 times greater than that of methanol⁶. Other therapeutic procedures include gastric lavage, correction of acidosis with sodium bicarbonate (NaHCO_3), folic acid ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_6$), and secondary detoxication with hemodialysis.

In imaging, the most characteristic MR findings in methanol toxicity are bilateral putaminal necrosis, which may vary in degrees of hemorrhage⁹. This finding is by no means specific to methanol toxicity but is seen also in variety of conditions such as Wilson's disease, Leigh's disease, Kearns-Sayre syndrome, carbon monoxide (CO) inhalation, hypoxic-ischaemic injury, trichloroethane ($\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}_3$) poisoning and acute cyanide (CN-) intoxication (7). Putaminal damage is

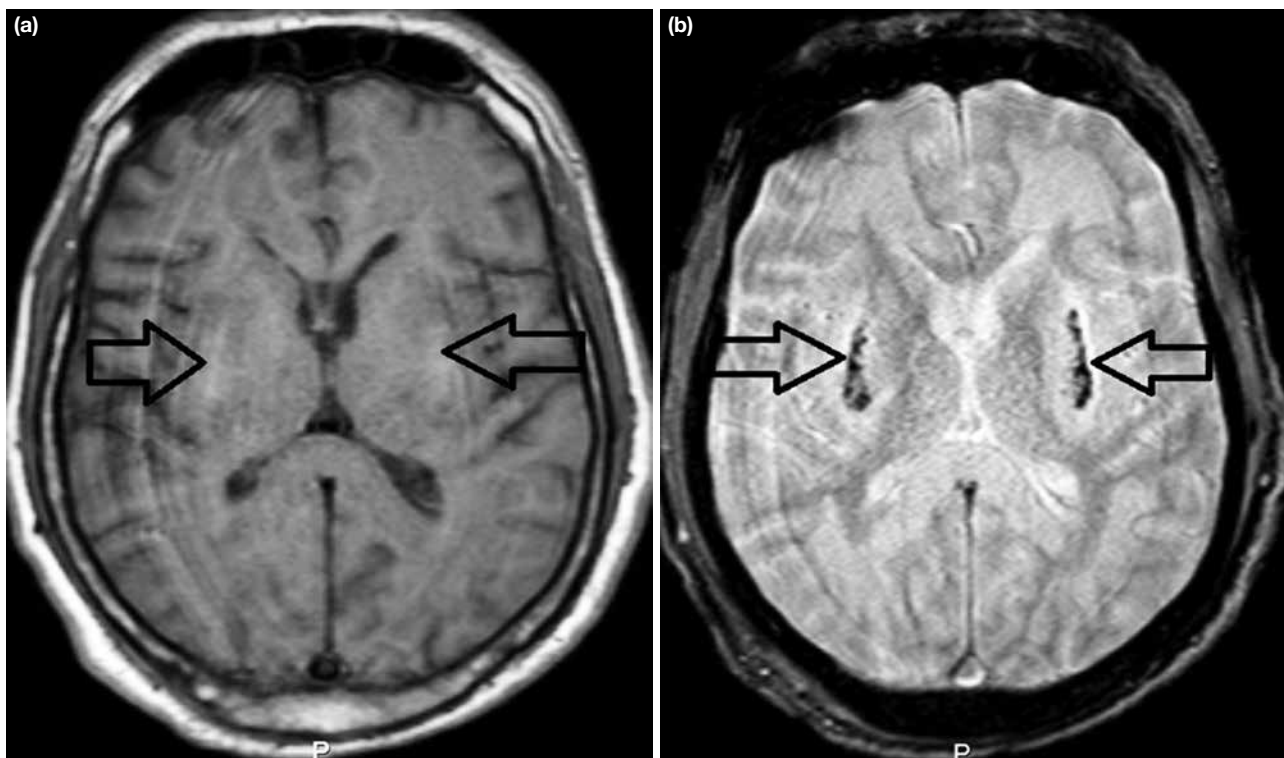


Figure 4. a, b. In T1WI axial image shows slightly low signal intensity subcortical white matter and basal ganglia lesions with slightly high signal intensity foci in both putamina (a, arrows). GRE image shows low signal intensity foci in both putamina consistent with putaminal hemorrhage (b, arrows).

probably result from the direct toxic effects of methanol metabolites and metabolic acidosis in the basal ganglia¹⁰. Cerebral and intraventricular hemorrhage, cerebellar necrosis, diffuse cerebral edema, and optic nerve necrosis all have been described in severe methanol intoxication. Optic nerve demyelination secondary to myelinoclastic effect of formic acid (CH_2O_2) has been suggested as responsible for optic nerve damage with or without axonal loss. But in our case the images from optic nerve, there were no imaging findings of optic nerve damage. It is possible that direct toxic effects of methanol metabolites also were responsible for the subcortical and putaminal lesions^{6,10}. It has also been suggested that putamen is particularly at risk to various pathologic processes because of its high metabolic demand and because it lies in the boundary zones of vascular perfusion, though for some authors the nature of the distribution of the lesions seems to be opposite of a vascular cause. The basis for the selective vulnerability in these regions remains unknown¹⁰.

In conclusion, when symmetrical lesions are detected in the basal ganglia and white matter along with sudden visual disturbances, there can be a long list of differential but correct diagnosis could be reached if history of methanol contact is available. Since early diagnosis may improve the prognosis in acute phase, methanol intoxication should be considered in the differential diagnosis such lesions on MR and CT examinations.

References

1. National Institute for Occupational Safety and Health. The emergency response safety and health database: Methanol 22 August 2008.
2. Turner C, Spanel P, Smith D. A longitudinal study of methanol in the exhaled breath of 30 healthy volunteers using selected ion flow tube mass spectrometry. *Physiol Measur* 2006;27(7):637–48.
3. Liesivuori J, Savolainen H. Methanol and formic acid toxicity: biochemical mechanisms. *Pharmacol Toxicol* 1991;69(3):157–63.
4. Wikipedia.org [search:methanol toxicity]. Wikimedia foundation, Inc. [updated: 17 October 2016]. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/methanol_toxicity
5. Halavaara J, Valanne L, Setälä K. Neuroimaging supports the clinical diagnosis of methanol poisoning. *Neuroradiol* 2002;44:924–8.
6. Blanco M, Casado R, Vazquez F, Pumar JM. CT and MR imaging findings in methanol intoxication. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:452–4.
7. Azeemuddin M, Naqi R. MRI findings in methanol intoxication: a report of three cases. *J Pak Med Assoc* 2012;62(10):1099–101.
8. Schneck SA. Methyl alcohol. In: Vinken PI, Bruyn GW, editors. *Handbook of clinical neurology*, vol 37. Amsterdam: North Holland; 1989;351–60.
9. Rubinsten G, Escott E, Kelly JP. Methanol intoxication with putaminal and white matter necrosis: MR and CT findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1492–4.
10. Gaul HP, Wallace CJ, Auer RN, Fong TC. MR findings in methanol intoxication. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1783–6.



Metastasis to The Tunica Vaginalis as an Initial Manifestation of Occult Hepatoid Type Gastric Cancer: A Case Report

Tunika Vajinalis Metastazı ile Prezante Olan Okkult Hepatoid Tip Mide Kanseri: Olgu Sunumu

Yavuz Metin¹, Nurgül Orhan Metin¹, Oğuzhan Özdemir¹, Hakkı Uzun², Recep Bedir³

¹Recep Tayyip Erdoğan University Faculty of Medicine, Training and Research Hospital, Department of Radiology; ²Department of Urology; ³Department of Pathology, Rize, Turkey

ABSTRACT

Paratesticular metastases are extremely rare. Metastases in this area usually appear in the advanced stages of a known malignancy, but are sometimes the first manifestation, mimicking a primary testicular tumor. In this article, we present a patient with metastasis to the right tunica vaginalis testis who had scrotal swelling and pain as the first manifestation of an alpha-fetoprotein (AFP)-producing hepatoid type gastric cancer.

Key words: alpha-fetoprotein; hepatoid type gastric adenocarcinoma; tunica vaginalis

ÖZET

Paratestiküler metastazlar oldukça nadirdir. Bu alana olan metastazlar çoğunlukla bilinen kanserin ileri evreleri şeklinde izlenmekle birlikte nadiren de olsa primer testiküler tümörü taklit edebilir. Bu makalede, alfa fetoprotein üreten hepatoid tip mide kanserinin, skrotal ağrı ve şişliğin eşlik ettiği tunika vaginalis metastazı şeklinde prezante olması sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: alfa fetoprotein; hepatoid tip mide kanseri; tunika vaginalis

Introduction

Both primary and metastatic, benign or malignant tumours of the tunica vaginalis testis are extremely rare^{1,2}. Only a few cases of metastasis to the tunica vaginalis testis have been reported. The prostate, stomach, rectum, cecum, and colon are the most common primary sites for tunica vaginalis testis metastasis²⁻⁷.

We report an extremely rare case of alpha-fetoprotein (AFP)-producing hepatoid type gastric cancer, presenting with scrotal swelling as the first manifestation due to metastasis to the tunica vaginalis testis. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) findings are reviewed.

Case Report

A 51-year-old man who had been suffering from scrotal pain and swelling for one month was admitted to our urology department. His laboratory tests revealed high serum AFP levels (49.11 ng/ml, range 0–8.04 ng/ml) and he was investigated for a likely malignant testicular tumour. Ultrasonography showed no testicular mass, and the only finding was diffuse thickening of tunica vaginalis testis and spermatic cord with hydrocele in the right side. MRI showed diffuse thickening and irregularity of the right spermatic cord and tunica vaginalis testis, and hydrocele. However, the appearance of the testis and epididymis was normal (Fig. 1).

Therefore, the patient was investigated for a potential primary tumour which might have metastasized to the tunica vaginalis testis. An abdominal CT scan showed peritoneal carcinomatosis with some peritoneal fluid. In addition to these findings, mild gastric wall thickening at antrum was revealed (Fig. 2). Subsequently, a gastroscopy was performed, mucosal oedema especially at the antrum and the body of stomach was observed, and serial biopsies were obtained. A concurrent biopsy from the tunica vaginalis testis was performed for definitive diagnosis.

Yavuz Metin, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Rize - Türkiye, Tel. 0464 217 03 69-1797
Email: ymetin53@gmail.com
Geliş Tarihi: 19.05.2016 • Kabul Tarihi: 26.05.2017

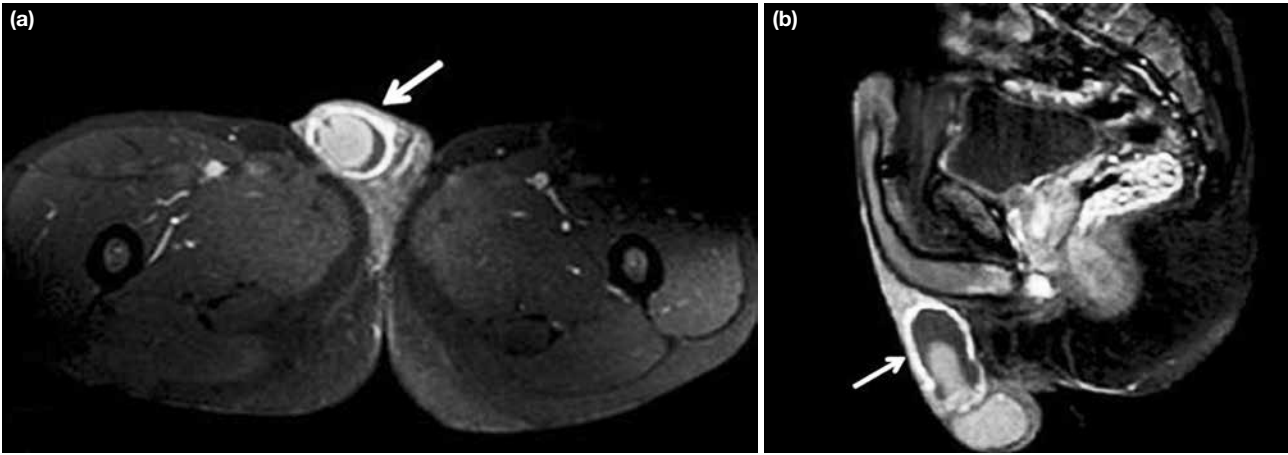


Figure 1. a, b. Contrast-enhanced axial T1-weighted MR image with fat-suppression showed intensive enhancement and irregular thickening of the right tunica vaginalis (a, arrow). Sagittal plane of contrast-enhanced T1-weighted image with fat-suppression showed heterogeneous enhancement of the tunica vaginalis testis (b, arrow) and accompanying hydrocele.

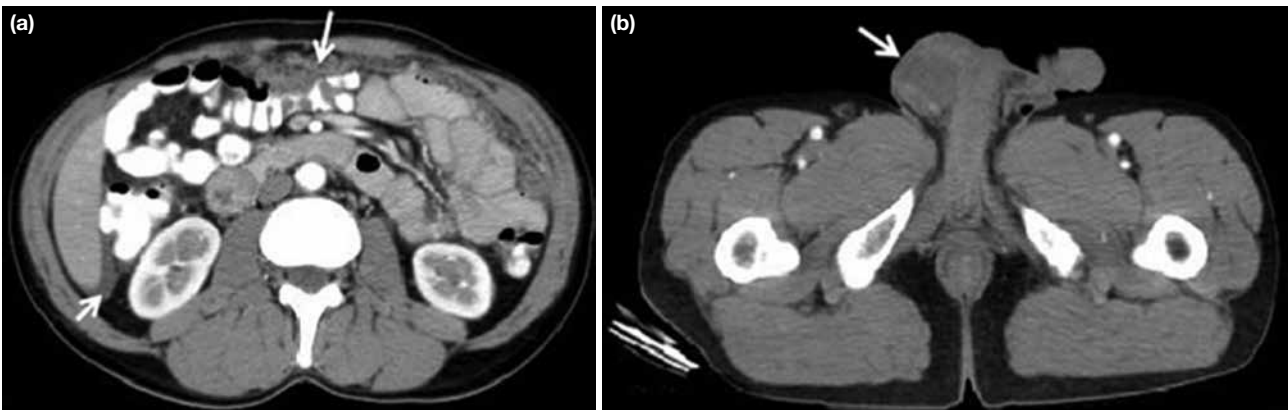


Figure 2. a, b. 51-year-old male with right tunica vaginalis metastasis from gastric cancer. Axial contrast-enhanced CT scan showed peritoneal thickening, omental cake appearance and subhepatic fluid (a, arrow). Heterogeneous enhancement and irregular thickening of the right tunica vaginalis is seen on the lower sections (b, arrow).

Histopathologic examination revealed neoplastic cell nests and abortive glands within the tunica vaginalis (Fig. 3), while immunohistochemical study showed that the tumour cells were positive for pan-cytokeratin (pan-CK), AFP and negative for PLAP, hCG, CD117, Melan A, and S100 (Fig. 4). Specimens of gastric mucosa had neoplastic cells with eosinophilic cytoplasm and round nuclei, occasionally exhibited obvious nucleoli and had positive staining for AFP. The findings were compatible with hepatoid type gastric cancer (Fig. 5). In the light of biopsy results, the patient was diagnosed with a metastatic hepatoid type gastric cancer to the tunica vaginalis testis.

Discussion

The tunica vaginalis is a mesothelium-lined sac that results from closure of the superior portion of the

processus vaginalis of the peritoneum. It has a visceral layer and an outer parietal layer that line the internal spermatic fascia of the scrotal wall, with a potential cavity between the two layers⁸. Primary tumours of the tunica vaginalis testis, whether benign or malignant, are extremely rare. Adenomatoid tumour, mesothelioma or benign intraepithelial cyst may originate from mesothelial cells of the tunica vaginalis. Benign or malignant mesenchymal tumours, lymphomas or serous borderline tumours are the other rare primary tumours of the tunica vaginalis⁹.

Malignant mesothelioma is the most common primary tumour of the paratesticular region with an epithelial growth pattern¹⁰. Tunica vaginalis is the most common site of origin, but the tumour may also arise from the spermatic cord and the epididymis^{11,12}.

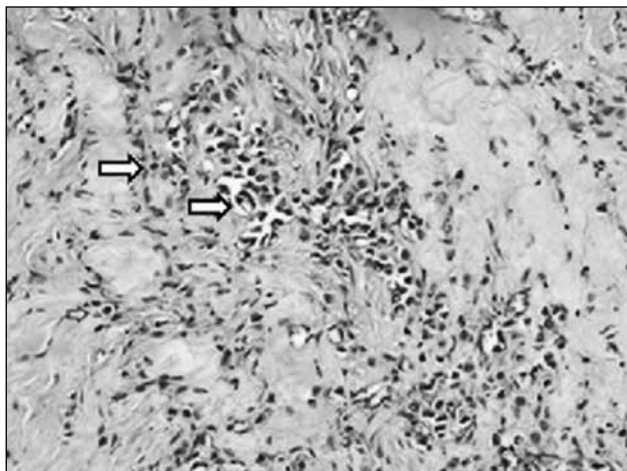


Figure 3. Neoplastic cells (arrows) showed cell groups and abortive glandular within tunica vaginalis (H&Ex200).

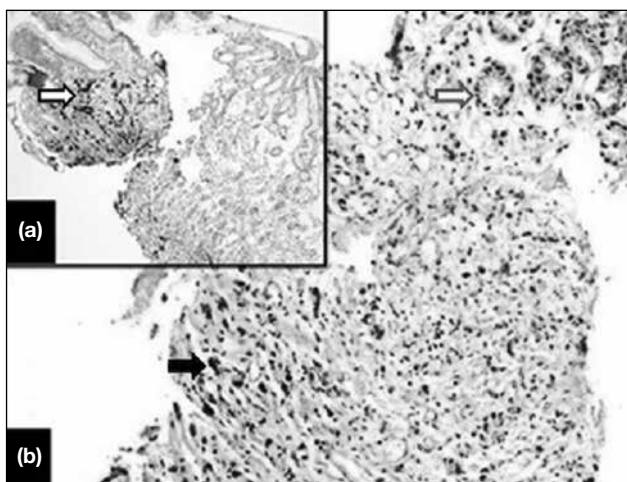


Figure 5. a, b. Tumour cells within gastric mucosa are positive with α -feto protein (a, arrow) (AFPx100). Neoplastic cells (b, black arrow) showed cell groups and abortive glandular within gastric mucosa (b, white arrow) (H&Ex200).

Metastases to the tunica vaginalis are also rare and generally encountered as an incidental autopsy finding¹³. Secondary paratesticular tumours are usually diagnosed at advanced stages of the primary malignancy. However, they may be presented as an initial manifestation of an occult primary neoplasm, as shown in our case. Similarly, a few cases have been reported in the literature^{3,14–16}.

The most common primary sites of metastasis to the paratesticular tissue include the prostate gland, kidney, stomach, colon, ileum, pancreas, lung, and breast¹⁷. The colon is the most common primary site in the gastrointestinal tract¹³. Hematogeneous or lymphatic spread

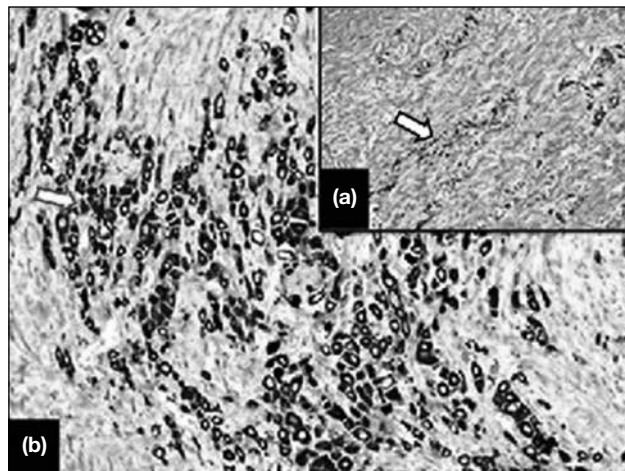


Figure 4. a, b. Tumour cells within tunica vaginalis are focally positive with AFP (a, arrow) (AFPx200). Tumour cells within tunica vaginalis are positive with pan-cytokeratin (b, arrow) (pan-CKx200).

are the main routes of metastasis to the paratesticular region; the other ways of spread include direct extension from adjacent organs (particularly prostatic carcinoma), retrograde extension through vas deferens, either along its lumen or as a direct extension, retrograde venous or lymphatic extension, arterial embolism, and trans-peritoneal seeding through a patent tunica vaginalis¹⁸. In our case, the route of transperitoneal seeding was suspected, particularly in view of the peritoneal carcinomatosis.

It is well known that serum AFP, β -hCG, and LDH levels are elevated in primary testicular neoplasms. However, it is extremely rare for the metastases to the testis and paratesticular region. As reported in our case, hepatoid type of gastric adenocarcinoma is one of the few exceptions that could be associated with increased plasma AFP levels¹⁹.

A number of reports concerning AFP-producing hepatoid type of gastric cancer associated with multiple liver metastases have been published. However, to our knowledge, this is the first description of a hepatoid type of gastric cancer metastasis to the tunica vaginalis testis. In differential diagnosis, AFP-producing germ cell tumours of testis are needed to be distinguished from metastatic cancers of this region²⁰. Imaging features are non-specific, and attention must be paid because similar findings may be seen both in primary tunica vaginalis tumours and in other metastatic tumours of this region. Nevertheless, multiplanar imaging capability of MRI allows precise

demonstration and localization of a mass, including its anatomic relationship to the surrounding structures. Gadolinium-based contrast material may increase the conspicuity of a tumour by showing differential enhancement.

Metastatic tumours to this region is poor, because they are usually diagnosed in the setting of disseminated disease²¹. In our case the patient died within eight months after the diagnosis.

In conclusion; the possibility of a hepatoid type gastric adenocarcinoma metastasis may be considered in the differential diagnosis list when a patient is admitted with acute scrotal swelling and high level of serum AFP. As shown in our case; the triad of elevated levels of AFP, testis swelling without testicular tumour should alert the physician about the risk of the rare hepatoid gastric adenocarcinoma metastasis.

References

1. Plas E, Ried CR, Pflüger H. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis: review of the literature and assessment of prognostic parameters. *Cancer* 1998;83:2437–46.
2. Lee J, Kang SC, Ban JH, Shin DS, Yeo JK, Yoon DH, et al. Metastatic Tumour of Tunica Vaginalis Testis with Hydrocele in a Patient with Gastric Cancer. *Korean J Urol* 2007;48:667–9.
3. Yeo JK. Scrotal Hydrocele as the First Clinical Manifestation of Occult Gastric Cancer. *Korean J Urol* 2009;50:1151–3.
4. Kageyama Y, Kawakami S, Li G Kihara K, Oshima H, Teramoto K. Metastatic tumour of spermatic cord and tunica vaginalis testis from gastric cancer: a case report. *Hinyokika Kyo* 1997;43:429–431.
5. Yasuhide T, Heizo Y, Katsusuke N. Metastatic Tumour of the Tunica Vaginalis Testis Arising from Rectal Cancer: A Case Report. *Nishinohon J Urol* 1999;61:245–7.
6. Ruiz JM, Sanchis CM, López PC, Navarro HP, Moreno MJ, Sánchez AS, et al. Metastasis to the tunica vaginalis testis from a primary mucinous tumour of the cecum. *Arch Esp Urol* 2010;63:235–8.
7. Zheng J, Lu G, Xu C, Song B, Zhou Z. Metastatic Colon Adenocarcinoma to the Tunica Vaginalis Testis Presenting As Hydrocele. *BJUI* 2012.
8. Garriga V, Serrano A, Marin A, Medrano S, Roson N, Pruna X. US of the tunica vaginalis testis: anatomic relationships and pathologic conditions. *Radiograph* 2009;29:2017–32.
9. Woodward PJ, Schwab CM, Sesterhenn IA. Extratesticular scrotal masses: radiologic-pathologic correlation. *Radiograph* 2003;23:215–40.
10. Srigley JR, Hartwick RW. Tumours and cysts of the paratesticular region. *Pathol Ann* 1990;25:51–108.
11. Carp NZ, Petersen RO, Kusiak JF, Greenberg ML. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis. *J Urol* 1990;144:1475–8.
12. Umekawa T, Kurita T. Treatment of mesothelioma of the tunica vaginalis testis. *Urol Int* 1995;55:215–7.
13. Meacham RB, Mata JA, Espada R, Wheeler TM, Schum CW, Scardino PT. Testicular metastasis as the first manifestation of colon carcinoma. *J Urol* 1988;116:621–2.
14. Irisawa C, Yamaguchi O, Shiraiwa Y, Kikuchi Y, Irisawa S, Irisawa C. A case of metastatic tumour of the spermatic cord from gastric carcinoma. *Hinyokika Kyo* 1989;35:1807–9.
15. Polychronidis A, Tsolos C, Sivridis E, Botaitis S, Simopoulos C. Spermatic cord metastasis as an initial manifestation of sigmoid colon carcinoma: report of a case. *Surg Today* 2002;32(4):376–7.
16. Lioe TF, Biggart JD. Tumours of the spermatic cord and paratesticular tissue. A clinicopathological study. *Br J Urol* 1993;71:600–6.
17. Algaba F, Santaularia JM, Villavicencio H. Metastatic tumour of the epididymis and spermatic cord. *Eur Urol* 1983;9:56–9.
18. Lee KY, Park SJ, Moon SK, Kim HC. Unilateral spermatic cord metastasis from gastric cancer: a case report. *Iran J Radiol* 2012;9(4):217–9.
19. Ota T, Shinohara M, Tanaka M, Itakura H, Munakata A, Kinoshita K, et al. Spermatic Cord Metastases from Gastric Cancer with Elevation of Serum hCG- β : A Case Report. *Japanese J Clin Oncol* 2000;30(5):239–40.
20. Vlachostergios PJ, Voutsadakis IA, Barbanis S, Karasavvidou F, Papandreou CN. AFP-producing hepatoid adenocarcinoma of the stomach: a casereport. *Cases J* 2009;2:9296.
21. Algaba F, Santaularia JM, Villavicencio H. Metastatic tumour of the epididymis and spermatic cord. *Eur Urol* 1983;9(1):56–9.



Management of Anesthesia in a Pregnant with Behçet's Disease

Behçet Hastalığı Olan Gebede Anestezi Yönetimi

Erdinç Koca, Hasan Şayan

Malatya State Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Malatya, Turkey

ABSTRACT

Behçet's disease was described by Dr. Hulusi Behçet in 1937. Behçet's disease is an inflammatory multisystem disease including recurrent oral and genital ulcers, eye and skin symptoms, joint, vein and nervous system involvement. Especially the scar tissue formed due to recurrent oral ulcers causes difficult intubation and ventilation. Also the drugs used for treatment may cause adverse effects on many organs. It has great importance for anesthesia choice due to multiple organ involvement. Our case was a 38-year old woman, who has been diagnosed as Behçet's, caesarean section was planned at 38 weeks of gestation. Behçet's disease and pregnancy are both important for the anesthesia management. It was planned as a general anesthesia for the patient because it was not thought to be a difficult airway management. In this case report the general anesthesia management of the patient with Behçet's Disease was discussed.

Key words: Behçet's disease; pregnancy; anesthesia

ÖZET

Behçet hastalığı Dr. Hulusi Behçet tarafından 1937'de tanımlanmıştır. Behçet hastalığı tekrarlayan oral ve genital ülserlerin görüldüğü, göz, deri, eklem, damar, sinir sistemi tutulumu gösteren multisistemik iltihabi bir hastalıktır. Özellikle tekrarlayan oral ülserlere bağlı oluşan skar dokusu entübasyon ve ventilasyonu zorlaştırmaktadır. Birçok organ tutulumu nedeni ile anestezi seçimi önem arz eder. Ayrıca tedavide kullanılan ilaçlar birçok organ üzerinde yan etki oluşturabilir. Olgu, 38 yaşında, 38 haftalık gebeliği olan ve sezaryen planlanan Behçet hastasıydı. Hem Behçet hastalığı hem de gebelik, anestezi yönetimi açısından önemlidir. Hastada öncelikli olarak zor havayolu düşünülmediği için genel anestezi planlandı. Bu olgu sunumunda Behçet hastası olan bir hastada genel anestezi yönetimi tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı; gebelik; anestezi

Introduction

Behçet's disease (BD) was described for the first time in 1937 by Professor Dr. Hulusi Behçet. BD was defined as a multisystem inflammatory disease including recurrent oral and genital ulcers, joint, vascular and neurological involvement¹. Vasculitis of venules is regarded as histopathological lesions in BD². The incidence of the disease was found as 110–420/100 000 in Turkey³. It is known that the disease is more commonly seen in males aged between 20–35 years and is more severe in this group⁴. BD is a multisystem disease for this, the anesthesia management has a significant importance. Especially the scar tissue formed due to recurrent oral ulcers causes difficult intubation and ventilation⁵. In addition, depending on the drug used in the treatment of BD a number of changes occur in the gastrointestinal, immune and endocrine systems. These changes should be reminded for anesthesia choice. The long-term use of colchicine may cause impaired liver and kidney function. With all these aspects the selection of anesthesia has a particular importance in this disease⁶.

Case Report

A-38 year-old, 38 weeks G3P2A1, 165 cm tall, 82 kg, female patient was planned for elective surgery. In her history; she was diagnosed BD when she was went to the doctor for visual impairment 5 years ago and was followed for 5 years. She was taking azathioprine 50 mg, cyclosporine 100 mg. She had released the medication due to pregnancy. Her physical classification was considered as American Society of Anesthesiologists (ASA) II. In the preoperative examination the Mallampati score was II and there was no scar tissue in her mouth. Blood count, liver and kidney function

Hasan Şayan, Malatya Devlet Hastanesi, Yeşilyurt, Malatya - Türkiye, Tel. 0535 490 39 17 Email. drhasansayan@hotmail.com Geliş Tarihi: 23.03.2016 • Kabul Tarihi: 26.05.2017

tests, serum electrolytes, coagulation values were within the normal range and electrocardiogram was normal. She was consulted to neurology and ophthalmology departments. There was no neurologic pathology and the visual degree was found as 7/10 for right eye and 6/10 for left eye.

Non-invasive blood pressure, ECG, pulse oximetry monitoring was performed in the operating room. A vascular access was performed with a 22-gauge intracath on her right arm. Ranitidine HCl 50 mg and metoclopramide 10 mg iv were applied. Necessary equipment for difficult airway management was kept ready. Preoxygenation was achieved. Propofol 200 mg and rocuronium bromide 50 mg iv were administered. The patient was intubated and the surgery was performed. Operation lasted about 45 minutes. A-2960 g boy baby was delivered by caesarean. The patient was followed closely during intraoperative and postoperative period and there was no problem. Postoperative first and third days neurological and visual examination was performed. The patient was discharged on the postoperative third day and she was normal.

Discussion

BD is an inflammatory disease with unknown etiology involving primarily the skin lesions but may also affect many organs and systems. It may cause intubation and ventilation difficulties due to the adhesions depending on ulcer healing scar tissue in especially oropharyngeal space. In addition intubation procedure, itself may lead to ulcer formation in the postoperative period⁷. The thyromental, sternomental distances, mouth opening, neck movements were all within normal range in the preoperative examination of our patient and we did not foresee any difficulties in airway control. We performed the intubation at once easily and we did not find any lesion in her mouth, before and after the intubation procedure.

Noel et al. was reported that the patients who received colchicine treatment had better prognosis than patients who did not receive colchicine and he reported an increase in the central nervous system involvement and ocular lesions in patients who did not receive the treatment⁷.

Bang et al. reported an improvement in nine patients while an exacerbation in 18 patients, in their study on 27 pregnant woman with BD⁸. Marshal et al. reported

a pregnant women that developed Budd-Chiari syndrome and there was no deterioration in other patients that they followed up⁹. In our case, the patient had discontinued her drugs with the onset of pregnancy, but the disease remained stable during this period and the patient did not show any sign of disease.

Salihoğlu et al reported a case report about their experience with a BD patient in whom intubation could be performed after four attempts. Also, they reported that, they observed aphthous lesions in oral mucosa, tongue, gums, lips, and larynx in this patient postoperatively¹⁰. Bhardwaj et al. reported an orotracheal intubation experience by the help of fiber optic bronchoscopy in a 14-year-old patient with mucosal scar tissue¹¹. Due to the involvement of many systems in BD, in the postoperative period cardiac, pulmonary and renal complications may be seen in high incidence¹². Especially colchicine may cause deterioration of liver and kidney function due to chronic use. This condition can prolong the elimination of drugs like muscle relaxants, iv general anesthetics from the body¹³. In this aspect the close monitoring of patients in the postoperative period, especially if they have received general anesthesia is very important. The liver and kidney functions of our patient were normal and we did not observe any complications in the postoperative period.

Neurological involvement in BD may be determined in an average of five years after the onset of systemic symptoms. Ataxia, hemiparesis, sphincter dysfunction, behavioral changes, cognitive dysfunction and epileptic seizures can be seen due to neurological involvement¹⁴. The increase in intracranial pressure in patients with central nervous system involvement forms contraindication for regional anesthesia. For this reason, patients who are planned for regional anesthesia should be evaluated in detail with appropriate preoperative imaging techniques¹⁵.

In our patient we could not use any neuroimaging scan because of the pregnancy and we preferred general anesthesia primarily. Although we did not see neurological symptoms, we preferred general anesthesia due to the possibility of airway difficulties.

General anesthesia should be chosen in patients with BD, when difficult airway management is being considered and these patients should be monitored closely for the detection of possible complications in the postoperative period.

References

1. Behçet H. Über rezideverende aphtose, duch ein virüs verursachte geschwure am mund, am auge und den genitalien. *Derm Wochenschr* 1937;36:1152–7.
2. Türköz A, Toprak IH, Köroğlu A, But AK, Toprak Hİ, Ersoy ME. Anesthetic management and endovascular stent grafting of abdominal aortic aneurysm in a patient with Behçet's disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:468–70.
3. Idil A, Gürler A, Boyvat A, Caliskan D, Ozdemir O, Isik A, et al. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* 2002;9:325–31.
4. Özbalkan Z, Bilgen ŞA. Behçet's disease. *Hacettepe Med J* 2006;37:14–20.
5. Turner ME. Anaesthetic difficulties associated with Behçet's syndrome. Case report. *Br J Anaesth* 1972;44:100–2.
6. Goz M, Cakir O, Eren MN. Behçet's Syndrome: Is Ligation an Alternative Treatment? *Vascular* 2007;15(1):46–8.
7. Noel N, Wechsler B, Nizard J, Costedoat CN, Boutindu LT, Dommergues M, et al. Behçet's disease and pregnancy. *Arthritis Rheum* 2013;65:2450–6.
8. Bang D, Chun YS, Haam IB, Lee E-S, Lee S. The influence of pregnancy on Behçet's Disease. *Yonsei Med J* 2007;38:437–43.
9. Marsal S, Falga C, Simeon CP, Vııldarell M, Bosch JA. Behçet's Disease And Pregnancy Relationship Study. *Br J Rheumatol* 1997;36:234–8.
10. Salihoglu Z, Dikmen Y, Demirogluk S, Hamzaoglu I, Paksoy M. Oral aphthous ulcers after difficult intubation in a patient with Behçet's disease. *Anaesthesia* 2002;57:620–1.
11. Bhardwaj M, Singh K, Taxak S. Oral Scarring in Behçet's Disease An Airway Concern. *J Anesthe Clinic Res* 2012;3:183.
12. Berkow R. *The Merc Manuel Teşhis ve Tedavi El Kitabı*. Çeviri. Pekus M, İstanbul, Merc Yay 1985:905–6.
13. Ertürk E, Şenel AC, Koşucu M, Kaya F, Erciyes N. Behçet Hastalığında Anestezi Uygulaması –Rejyonal mi, genel mi? *Türk Anest Rean Der Derg* 2009;37(2):114–7.
14. Porcu P, Chavanon O, Bertrand B, Costache V, Carley H, Bach V, et al. Giant aneurysm of the proximal segment of the left anterior descending artery in a patient with Behçet's disease-a combined approach. *Canadian J Cardiol* 2008;24(10):73–4.
15. Özcan A, Balcı C, Aksoy ŞM. Behçet hastasında anestezi yönetimi. *Medeniyet Medical Journal*. 2015;30(1):60–2.



Importance of Anaplastic Lymphoma Kinase Gene Re-arrangements on Non-Small Cell Lung Cancer

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Anaplastik Lenfoma Kinaz Gen Yeniden Düzenlemelerinin Önemi

Ayşe Feyda Nursal

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

ABSTRACT

Despite all improvements in treatment modalities, lung cancer is the leading cause of death related to cancers worldwide. Environmental, occupational and genetic factors, as well as smoking play role in the etiology. Lung cancers are generally divided into two main histologic categories: small cell lung cancer (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC). Several gene aberrations are detected in NSCLC, which constitute approximately 85% of all lung cancers. The Anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene is a member of insulin receptor tyrosine kinase super family. ALK gene involves with translocation those results in formation of fusion protein in various malignancies such as lung cancer and lymphoma. In this article, latest literature regarding re-arrangement of ALK seen in NSCLC will be reviewed.

Key words: lung cancer; non-small cell lung cancer; ALK gene; gene rearrangements; EML4/ALK fusion

ÖZET

Tedavi alanındaki tüm gelişmelere rağmen, akciğer kanseri hala tüm dünyada kanserle ilişkili ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Etyolojisinde sigaranın yanı sıra çevresel, mesleki ve genetik faktörler rol oynamaktadır. Akciğer kanserleri genellikle küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki ana histolojik tipe ayrılır. Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'ini oluşturan KHDAK'inde birçok gen anomali saptanır. Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) geni insülin reseptör tirozin kinaz süper ailesinin bir üyesidir. ALK geni akciğer kanseri, lenfoma gibi çeşitli malignitelerde füzyon protein oluşumuna yol açan translokasyonlara dahil olur. Bu derlemede KHDAK'inde görülen ALK yeniden düzenlenmelerine ait son literatür gözden geçirilecektir.

Anahtar kelimeler: akciğer kanseri; küçük hücreli dışı akciğer kanseri; ALK geni; gen yeniden düzenlenmeleri; EML4/ALK füzyon

Introduction

Lung cancer is an important public health issue that is leading cause of deaths related to cancer¹. Lung cancer is a complex disease that develops with interaction of different etiologic factors. Smoking is the most important risk factor, however environmental, occupational exposure and genetic factors also have a role². Lung cancers are divided into two main histologic types as small cell lung cancer (SCLC) (15%) and non-small cell lung cancer (NSCLC) (85%)³. Target-oriented and whole genome association studies showed that multi-step changes at expression level of different subtypes of lung cancer affects different oncogenic pathways. Tumoral heterogeneity that is seen in lung cancers arises from different histologic and molecular structures that can affect the treatment¹. Many gene aberrations are seen in NSCLC including Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS), epidermal growth factor receptor (EGFR), Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF), Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), Proto-oncogene C-Met (MET), Anaplastic lymphoma kinase (ALK), Ret proto-oncogene (RET) gene. In this article, latest literature regarding rearrangement of ALK gene seen in NSCLC will be reviewed.

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

NSCLC, that forms the majority of the lung cancers, is divided into three histologic subtypes as adenocarcinoma (AC), squamous cell carcinoma (SCC) and large cell carcinoma. AC and SCC constitute more than 70% of the cases with NSCLC³. Although histologic subtypes manifest many similar biological characteristics, their cellular origins, their locations in the lungs, changes in their growth features suggest that they occur via different molecular mechanisms³. Most of the patients with NSCLC are in advanced stage at the time of diagnosis.

It displays an aggressive clinical prognosis and it bears a high potential for metastasis. Therefore, overall prognosis is poor. Disease is usually in advanced stage at the time of diagnosis and 5 year-survival rate is rather low (5–10%)¹. Efficiency of agents used in chemotherapy is low. The average survival is 7.15 months in untreated advanced-stage NSCLC, while it is 8–12 months in patients who receive cytotoxic platinum-based chemotherapy. Changes in approximately 140 genes were detected in studies regarding mechanisms of carcinogenesis in previous decades. They have a “driver mutation” function on initiation and progression of malignancy. In most of adult malignancies, 33–36 driver mutation is found, and this reaches ~200 mutation in NSCLC with addition of mutagenic agents such as cigarettes⁴.

Recently, it was found that NSCLC subtypes treated with standard chemotherapeutic agents showed different genetic changes and this in turn affects response to therapy and progression-free survival (PFS). Therefore, treatment protocols intended for histologic type have come into question⁵. Our knowledge on initiator mutations seen in NSCLC was increased with the use of high throughput screening techniques. Detection of activating mutations in EGFR kinase domain has been particularly instructive. Improvement in response to treatment and progression-free survival was achieved with use of EGFR-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) compared to standard chemotherapeutic agents. Today purpose of cancer treatment is to provide individual-specific treatment with knowledge of tumor molecular changes.

Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene

ALK is localized in 2p23.2 and consists of 29 exons. This gene, a member of insulin receptor protein-tyrosine kinase super family, codes a 220 kDa protein⁶. ALK gene was first identified by Morris et al. in 1994 as a result of translocation made with nucleophosmin on large cell lymphoma cell line t (2;5) (p23;q35)⁷. This chromosomal rearrangement results in ectopic expression of NPM-ALK fusion protein that activates kinase domain of the ALK gene⁶.

The ALK protein consists of three main parts including an extracellular ligand-binding domain, a transmembrane domain and a single intracellular tyrosine kinase domain. Tyrosine residues are phosphorylated following activation of ALK through dimerization⁴.

ALK protein acts on neuronal development and differentiation during embryogenesis in mammals. It is reported that ALK mRNA is expressed in human

brain, testis, prostate and colon, however it is not expressed in spleen, lungs, ovaries, placenta, liver, skeletal muscle, kidneys, lymphoid tissue and pancreas⁶. Active ALK Janus kinase, which is a mammalian target of rapamycin, induces several signal transmission pathways such as sonic hedgehog, hypoxia-inducible factor-1 α , JUNB, and phospholipase signaling⁴.

ALK gene activation occurs through three distinct mechanisms involving i) fusion protein formation, ii) ALK overexpression, and iii) activating ALK point mutations. While one of these mutations is observed in histologically identified cancers, two types of mutations can be seen in NSCLC. Fusion partner in ALK translocations regulates the level of ALK expression, cellular location and time of its expression⁴. Intracellular kinase domain of ALK and terminal end points of different genes make up the fusion protein.

Twenty-two distinct translocation partners that are known to form fusion protein with ALK exist⁴. In lung cancer, fusion with Echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4) gene was detected first and TFG-ALK, KIF5-ALK fusions followed. ALK gene mutations are seen in several cancers including anaplastic large cell lymphoma, diffuse large B cell lymphoma, neuroblastoma, inflammatory myofibroblastic tumor, lobular breast cancer, colorectal cancer, renal cell carcinoma, esophageal squamous cell carcinoma and NSCLC adenocarcinoma⁴.

ALK Gene in NSCLC

ALK-EML4 rearrangement in NSCLC was defined in Japanese patients in 2007 by Soda et al.⁸. Both EML4 and ALK gene are located on the short arm of the chromosome 2, and fusion formation occurs with the inversion in p arm of the chromosome 2⁹, N-terminal domain of the EML4 and intracellular kinase domain of the ALK gene forms a fusion, and a continuously active ALK tyrosine kinase effect arises. EML4-ALK fusion activates the downstream RAS/RAF/MEK, PI3K/AKT/mTOR and Janus kinase (JAK)/STAT signal pathways that will lead to cellular proliferation, invasion and inhibition of apoptosis¹.

Multiple variants of EML4-ALK have been reported (Table 1). They encode the same intracellular tyrosine kinase domain of ALK, but different truncations of EML4¹⁰. The most common variants are variant 1 (detected in 33% of NSCLC patients) which results in the juxtaposition of exon 13 of EML4 to exon 20 of ALK (E13; A20) and variant 3a/b (29% of NSCLC

Table 1. *EML4-ALK fusion variants*

E13; A20	E18; A20
E6a/b; A20	E15; A20
E20; A20	E2; A20
E14; A20	E17; A20

patients) in which exon 6 of EML4 is integrated into exon 20 of ALK (E6a/b; A20)¹⁰.

Diverse variants of EML4-ALK proteins can manifest different enzymatic activity. ALK also has multiple fusion partner that display different molecular weight, protein stability and ALK inhibitor sensitivity⁴. In monkey models, it was found that EML4-ALK fusion gene showed oncogenic activity⁸. EML4-ALK appears rare in lung cancer and has been detected in about only 3–8% of NSCLC cases¹¹. EML4-ALK fusion bears distinct pathological and demographic characteristics. One of the most striking features of EML4-ALK-positive lung cancers is early age (~50) of onset¹².

EML4-ALK fusion in NSCLC is more common in adenocarcinomas and non-smokers or light-smokers¹². Preclinical and clinical studies showed that cancer cells with EML4-ALK or other ALK anomalies are rather sensitive to ALK inhibitor drugs¹³.

ALK Testing in NSCLC

In order to detect ALK rearrangement in NSCLC, methods such as FISH, IHC and reverse transcriptase RT-PCR are used^{11,14,15}. Every method has its own advantages and limitations¹⁶. Today, FISH method using break-apart probes is accepted as the gold standard, and its use is approved by the food and drug administration (FDA) to identify ALK-rearranged NSCLC¹⁷. Despite many advantages, the ALK FISH test has also several limitations. It requires well-established laboratories with an experienced operator, and its cost is high. IHC is an easier and less expensive method, usually available in local laboratories, based on the use of ALK-specific monoclonal antibody.

Many studies suggested a marked correlation between ALK-rearrangement positivity, as detected by FISH, and ALK protein overexpression, as detected by IHC. These findings imply that IHC could be used for screening of ALK rearrangements prior to FISH, leading to the development of new diagnostic algorithms, and this must be validated in large scale concordance

studies. In conclusion, RT-PCR is the most sensitive method of detecting not only *ALK* re-arrangements, but also of determining their variant types, and the abundance of EML4-ALK positive cells in NSCLC tumor tissue. Its another advantage is requirement of limited amount of material for analysis and it is rather easy to perform, however the development of this method as a diagnostic tool has several limitations¹⁶.

ALK Targeted Treatment in NSCLC

1. First generation of ALK inhibitors:

Crizotinib, an oral small-molecule tyrosine kinase inhibitor (TKI) of ALK, MET and ROS1 kinases, is a first-generation ALK inhibitor¹⁸. In 2011, US FDA approved crizotinib for treating ALK-positive NSCLC. It was also approved by the European Committee for Medicinal Products for Human Use in 2015 for NSCLC patients as the standard first-line treatment. Crizotinib has a longer PFS and approximately 53–65% better objective response rate (ORR) compared to chemotherapy¹⁹. It was reported that patients acquire drug resistance within the first year following the initial use of crizotinib²⁰.

The mechanisms of crizotinib resistance were suggested to involve point mutations, fusion gene amplification, and activation of bypass signaling via activation of other oncogenes including EGFR, MAP kinase-ERK kinase (MEK), extracellular signal regulated kinase (ERK), SRC proto-oncogene (SRC) and insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R)²¹. Particularly, there were two mechanisms noticed in about 33% of patients who developed the secondary point mutation after treatment with crizotinib. Several point mutations were detected including G1269A, F1174L, L1152R, S1206Y, I151Tins, I1171T, D1203N, V1180L, C1156Y, F1164V, G1202R, G1269S²². The most common of these mutations are L1196M and G1269A²³.

2. Second generation of ALK inhibitors:

The purpose of second-generation ALK inhibitors was to refrain from the CNS progression caused by first-generation ALK inhibitors that occurs in approximately 70% of the NSCLC patients who has brain metastasis²⁴. Besides, they were developed as a result of the need to improve PFS efficacy. Second-generation ALK inhibitors include ceritinib, alectinib, brigatinib, entrectinib, X-396 and TSR-011²⁵. Among these, ceritinib and alectinib were recently approved by FDA for the treatment of ALK-rearranged NSCLC. The second-generation ALK inhibitors could hinder

Table 2. Resistance mechanisms in ALK targeted treatment

ALK-dominant mechanisms	ALK non-dominant mechanisms	
Secondary point mutations L1196M, C1156Y, L1152R, 1151Tins, G1202R, S1206Y, F1174C, D1203N, G1269A, L1196M	Partially ALK-dependent KIT amplification MET amplification	ALK-independent EGFR mutation KRAS mutation Autophagy
ALK-CNG (Copy number gain)		

the resistance mutations which occur due to the first-generation inhibitor crizotinib, and increase the potency against central nervous system diseases²⁶. Yet, treatment with the second-generation ALK inhibitors also results in drug resistance and tumor recurrence²⁷. Ceritinib was approved by FDA in 2014 for the treatment of NSCLC. This small molecule is an oral tyrosine kinase inhibitor of ALK and exhibits an ATP-competitive action²⁸.

The most common resistant mutations occurring due to ceritinib include G1202R and F1174L²⁹. C1156Y, 1151Tins and L1152R secondary mutations were also found to be related with resistance caused by ceritinib³⁰. Brigatinib is an inhibitor acting on ALK and EGFR and it was found to hinder mutations resistant to crizotinib such as ALK L1196M and the gatekeeper mutation T790M of EGFR³¹.

3. The third generation of ALK inhibitors:

Second-generation ALK inhibitors may cause tumor recurrence and cerebral metastases. Lorlatinib is a more efficient ALK/ROS1 inhibitor and a phase 2 clinical trial has been conducted on it. There is evidence obtained from *in vitro* studies that Lorlatinib had better therapeutic potency compared with the secondary ALK mutations caused by crizotinib³². It has been recently reported that L1198F mutation is resistant to lorlatinib primarily via steric interference with drug binding. Other studies reported that L1198F could promote the crizotinib binding, diminish the C1156Y effect, and re-sensitize resistance to crizotinib³³. It appears that the combination of lorlatinib and PI3K pathway inhibitors exhibit more potency in reducing ALK mutations and ALK inhibitor resistance²², however clinic impacts or resistance mechanisms of lorlatinib should be further studied to overcome L1198F.

Resistance Mechanisms in ALK Targeted Treatment of NSCLC

Although crizotinib has a perfect efficacy in ALK-positive lung cancer cases, almost all patients show

resistance to crizotinib sooner or later. Mechanisms of this resistance can be divided into two major groups: ALK-dominant or ALK non-dominant. The various mechanisms submitting intrinsic or acquired resistance to crizotinib are presented in Table 2.

Novel Strategies to Overcome Resistance

Two distinct strategies with ongoing phase I/II clinical studies on crizotinib resistance are new generation ALK inhibitors (e.g., AP26113, LDK378, and CH5424802) and heat shock protein 90 inhibitors (e.g., STA-9090, IPI-504, and AUY922). New generation ALK inhibitor effectively inhibits ALK kinase and show activity against most of the resistance mechanisms in *in vivo/in vitro* tests¹⁶. HSP90 inhibitors are not specific to ALK, however they can overcome crizotinib resistance by diminishing folding in oncogenic proteins including ALK fusion proteins. In other cases with oncogenic drivers activation, ALK dual inhibition and changing enzymes take over in potential treatment strategies¹⁶.

Conclusion

Accumulating information about cancer biology and oncogenic drivers has provided the scientists a better comprehension of lung cancer and introduction of efficient targeted therapies. Evidence supports that ALK inhibitors can help ALK-positive NSCLC patients, however inevitable drug resistance remains as a problem. Thanks to clear understanding of ALK-positive cancer-specific pathophysiology, better therapy for patients with lung cancer and reduced resistance can be achieved by improvement of ALK inhibitors. Gene heterogeneity, mutation number and location have a significant role in mechanisms of resistance, where the resistance of one inhibitor develops due to multiple mutations and factors, or some inhibitors sue to another factor. One of clinical difficulties is efficient and precise assessment of drug resistance to ALK inhibitors in order to improve the treatment during disease progression³⁴. Further studies will focus on optimal diagnosis and treatment at earlier stages of disease, also on rational

combinations of effective agents and the ideal treatment regime, especially as more next-generation agents are being approved. Besides, ideal supportive care and toxicity management is crucial for the cancer cases who may hopefully have a better survival on sequential treatment.

References

- Reungwetwattana T, Dy GK. Targeted therapies in development for non-small cell lung cancer. *J Carcinog* 2013;12:22.
- Aisner DL, Marshall C. Molecular pathology of non-small cell lung cancer: a practical guide. *Am J Clin Pathol* 2012;138:332–46.
- Vijayalakshmi R, Krishnamurthy A. Targetable “driver” mutations in non small cell lung cancer. *Indian J Surg Oncol* 2011;2:178–88.
- Shackelford RE, Vora M, Mayhall K, Cotelingam J. ALK-rearrangements and testing methods in non-small cell lung cancer: a review. *Genes Cancer* 2014;5:1–14.
- Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, Lam WL. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. *Lung Cancer* 2013;82:179–89.
- Roskoski R Jr. Anaplastic lymphoma kinase (ALK): structure, oncogenic activation, and pharmacological inhibition. *Pharmacol Res* 2013;68:68–94.
- Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer K, Shapiro DN, Look AT, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Sci* 1994;263(5151):1281–4.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561–6.
- Zhang X, Zhang S, Yang X, Yang J, Zhou Q, Yin L, et al. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression. *Mol Cancer* 2010;9:188.
- Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, Janne PA. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2010;46(10):1773–80.
- Wangari-Talbot J, Hopper-Borge E. Drug Resistance Mechanisms in Non-Small Cell Lung Carcinoma. *J Can Res Updates* 2013;2:265–82.
- Tanimoto A, Yamada T, Nanjo S, Takeuchi S, Ebi H, Kita K, et al. Receptor ligand-triggered resistance to alectinib and its circumvention by Hsp90 inhibition in EML4-ALK lung cancer cells. *Oncotarget* 2014;5:4920–8.
- Takeda M, Okamoto I, Sakai K, Kawakami H, Nishio K, Nakagawa K. Clinical outcome for EML4-ALK-positive patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2012;23:2931–6.
- Bang YJ. Treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:1201–4.
- Vijayvergia N, Mehra R. Clinical challenges in targeting anaplastic lymphoma kinase in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;74:437–46.
- Rolfo C, Passiglia F, Castiglia M, Raez LE, Germonpre P, Gil-Bazo I, et al. ALK and crizotinib: after the honeymoon...what else? Resistance mechanisms and new therapies to overcome it. *Transl Lung Cancer Res* 2014;3:250–61.
- Gridelli C, Peters S, Sgambato A, Casaluce F, Adjei AA, Ciardiello F. ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev* 2014;40:300–6.
- Ou SH, Kwak EL, Siwak-Tapp C, Dy J, Bergethon K, Clark JW, et al. Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification. *J Thorac Oncol* 2011;6(5):942–6.
- Solomon BJ, Mok T. First-line crizotinib in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372(8):782.
- Forde PM, Rudin CM. Crizotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(8):1195–201.
- Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. *Sci Transl Med* 2012;4(120):120ra17.
- Wu J, Savooji J, Liu D. Second- and third-generation ALK inhibitors for non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol* 2016;9:19.
- Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, Kutateladze TG, Le AT, Weickhardt AJ, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18(5):1472–82.
- Costa DB, Shaw AT, Ou SH, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn MJ, et al. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1881–8.
- Song Z, Wang M, Zhang A. Alectinib: a novel second generation anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor for overcoming clinically-acquired resistance. *Acta Pharm Sin B* 2015;5(1):34–7.
- Sassier M, Mennecier B, Gschwend A, Rein M, Coquerel A, Humbert X, et al. Successful treatment with ceritinib after crizotinib induced hepatitis. *Lung Cancer* 2016;95:15–6.
- Ou SH, Milliken JC, Azada MC, Miller VA, Ali SM, Klempner SJ. ALK F1174V mutation confers sensitivity while ALK I1171 mutation confers resistance to alectinib. The importance of serial biopsy post progression. *Lung Cancer* 2016;91:70–2.
- Marsilje TH, Pei W, Chen B, Lu W, Uno T, Jin Y, et al. Synthesis, structure-activity relationships, and in vivo efficacy of the novel potent and selective anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl) phenyl)-N4-(2(isopropylsulfonyl) phenyl) pyrimidine-2, 4-diamine (LDK378) currently in phase 1 and phase 2 clinical trials. *J Med Chem* 2013;56(14):5675–90.
- Friboulet L, Li N, Katayama R, Lee CC, Gainor JF, Crystal AS, et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov* 2014;4(6):662–73.
- Rothschild S. New treatment options for ALK+ advanced non-small-cell lung cancer: critical appraisal of ceritinib. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:735–41.
- Rossi A. Alectinib for ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9(8):1005–13.
- Zou HY, Friboulet L, Kodack DP, Engstrom LD, Li Q, West M, et al. PF-06463922, an ALK/ROS1 Inhibitor, Overcomes Resistance to First and Second Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models. *Cancer Cell* 2015;28(1):70–81.
- Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009;27:4247–53.
- McCoach CE, Bivona TG, Blakely CM, Doebele RC. Neoadjuvant Oncogene-Targeted Therapy in Early Stage Non-Small-Cell Lung Cancer as a Strategy to Improve Clinical Outcome and Identify Early Mechanisms of Resistance. *Clin Lung Cancer* 2016;17(5):466–69.



Diabetes Mellitus Tip 2'de İnkretin Temelli Tedaviler

Incretin Based Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus

Uğur Alp Göksu¹, Aysun Ünal²

¹Memorial Kayseri Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Kayseri; ²Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Antalya, Türkiye

ABSTRACT

For the treatment of T2DM; cure can not be achieved with conventional methods. The degree of increase in the epidemic of diabetes; together with the research of new treatments will provide a better understanding of pathophysiology necessitates the development. Preferred drugs in cases that do not respond to metformin; hypoglycemia, can cause weight gain and are undesirable cardiac event. Today; incretin-based therapies have been developed that provide effective glucose level and weight control. Incretins while increasing glucose dependent insulin secretion in the pancreas, suppress glucagon secretion.

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, are incretin based treatment. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists is the most important treatment can be used with monotherapy or combination therapy. Glucagon-like peptide-1 agonists, besides providing good glycemic control, the low rate of hypoglycemia and weight loss are causing significant advantage. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; leads to rapid inactivation of incretin hormones such as glucagon-like peptide-1 agonists and glucose dependent insulinotropic polypeptide. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; they extend the duration of action of glucagon-like peptide-1 by inhibiting the degradation of incretin hormones in circulation.

Key words: incretine; glucagone like peptide-1; dipeptidyl peptidase-4 inhibitors

ÖZET

Diyabet tedavisinde, geleneksel yöntemlerle kür sağlanamamaktadır. Diyabetin salgın derecesinde artışı patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak araştırmalarla birlikte yeni tedavilerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Metformin tedavisine cevap vermeyen durumlarda tercih edilen ilaçlar; hipoglisemi, kilo alımı ve istenmeyen kardiyak olaylara neden olabilmektedirler. Günümüzde etkin glukoz ve kilo kontrolü sağlayan inkretin bazlı tedaviler geliştirilmiştir. İnkretinler pankreasta glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırırken, glukagon sekresyonunu baskılar.

Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri ve dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri inkretin bazlı tedavilerdir. Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri önemli tedavilerden olup, monoterapi veya kombine tedavilerle birlikte kullanılabilir. İyi glisemik kontrol sağlamalarının yanında hipoglisemi oranlarının düşük olması ve kilo kaybına neden olmaları önemli avantajlardır. Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri; glukagon benzeri peptid-1 ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid gibi inkretin hormonların hızlıca inaktivasyonuna neden olur. DPP-4 inhibitörleri; dolaşımdaki inkretin hormonların yıkımını önleyerek glukagon benzeri peptid-1'in etki süresini uzatır.

Anahtar kelimeler: inkretin; glukagon benzeri peptid-1; dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri

Giriş

Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) tüm dünyayı etkileyen önemli halk sağlığı sorunlarının başında gelmektedir. Prevalansı tüm dünyada alarm derecesinde artmaktadır¹.

Diyabet tedavisinde kullanılan metformin çoğu hastada tek başına uzun süreli tedavide yetersiz kalmaktadır. Sulfonilüre ve glitazon; hipoglisemi, kilo alımı ve istenmeyen kardiyovasküler risk ile ilişkili yan etkiler bildirilmiştir. Diyabetin patofizyolojisinin araştırılmasıyla glisemi düzeylerini ve kilo kontrolünü sağlayan inkretin bazlı tedaviler geliştirilmiştir^{2,3}.

Plazma insülin düzeyinde; oral glukoz alımını takiben parenteral glukoz infüzyonuna göre 2-3 kat fazla artış olması inkretin etki olarak adlandırılır. Oral glukoz alımı sonrası salınan insülin, total salınan insülinin yaklaşık %70-80'idir^{4,5}. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) en önemli iki inkretin hormonlarıdır. İnkretin aktivitesinin yaklaşık %90'undan sorumludurlar⁶. GLP-1 özellikle ileum ve kolondaki L hücrelerinden salınırken GIP yoğun olarak duodenum olmak üzere proksimal

Uğur Alp Göksu, Molla Yusuf Mah. 1447. Sok. Zümrütevleri Sitesi, No:2 K:2 D:7, Konyaaltı, Antalya - Türkiye, Tel. 0505 231 23 73 Email. alpgöksu@yahoo.com.tr
Geliş Tarihi: 19.05.2015 • Kabul Tarihi: 23.01.2017

incebağırsakta bulunan K hücrelerinden salınmaktadır⁷. GLP-1'in yarı ömrü 1–2 dakika^{8,9}, GIP'de 2–3 dakikadır^{10,11}. İncretinler hızlı bir şekilde dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimi tarafından yıkılırlar^{10,12}. DPP-4'ün GLP-1'in yıkımındaki rolünün keşfi DPP-4 inhibitörlerin T2DM tedavisinde kullanılmasının önünü açmıştır^{13,14}.

İncretin hormon salınımı yiyecek alınımıyla güçlü bir korelasyon göstermektedir^{15,16}. Karbonhidrat, protein ve yağların inkretin hormon salınımı uyarma kapasitesi açısından aralarında fark bulunmaktadır^{17,18}. İncretin hormon salınımı diurnal ritm göstermektedir. Sabah salınan hormon düzeyi öğleden sonraya göre daha fazladır¹⁹.

GLP-1 potansiyel etkisini pankreas beta hücresinde göstermektedir. Glukoza bağımlı insülin salınımının artırılması (inkretin etki), insülinin tüm biyosentez basamaklarının uyarılmasıyla birlikte, beta hücresinin tüm fonksiyonlarının iyileştirilmesidir²⁰. Beta hücresinde apoptozisin azaltılmasıyla birlikte farklılaşma ve proliferasyonun artırılması sonucunda beta hücre kitlesinin arttığı gösterilmiştir²⁰. Beta hücre kitlesi artışı insanlarda henüz gösterilmemiştir. GLP-1; alfa hücresinde glukoz bağımlı glukagon salınımını baskılamaktadır. GLP-1 aktivitesi bloklendiğinde glukozun uyardığı insülin salınımının azaldığı ve inkretin etkisinin yaklaşık %50'i azaldığı görülmüştür²¹. Postprandial glukoz artışının önlenmesinde gastrik boşalmanın yavaşlamasının etkili olduğu düşünülmüştür²².

GLP-1'in periferik ve santral mediatörler aracılığıyla iştah ve gıda alımı üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir^{20,23}. Ekzogen GLP-1 ve GLP-1 agonistleri kilo verdirici etkileri vardır. Buna karşın DPP-4 inhibitörlerinin kullanımına bağlı endogen GLP-1 artımına rağmen kilo üzerindeki etkisi nötraldir^{23,24} (Tablo 1).

Obez hastalarda normal glukoz tolerans testine cevap olarak inkretin etkisinin azaldığı bildirilmiştir^{25,26}. Çalışmalarda vücut ağırlığıyla GLP-1 arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir^{25,27–29}. T2DM hastalarda inkretin etkisinin belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir^{30,31}. Bu etkinin azalmasına bağlı olarak besin alımında insülin cevabının uygunsuz şekilde azalmasıyla sonuçlanmaktadır.

GLP-1 analogları ve DPP-4 inhibitörleri inkretin bazlı tedavilerdir. GLP-1 analogları önemli tedavilerden olup, monoterapi veya kombine tedavilerde birlikte kullanılabilir³². Bu tedaviler ayrıca

kardiyovasküler sistem, karaciğer, santral sinir sistemi, inflamasyon ve uyku üzerine yararları olmaktadır².

Dipeptidil Peptidaz-4 Inhibitörleri

DPP-4 inhibitörleri; DPP-4 enzimini inhibe ederek dolayısıyla inkretin hormonların metabolize olmasına engel olurlar³³. GLP-1'in etki süresini uzatırlar. Pankreas alfa ve beta hücrelerinin glukozu cevabını düzeltirler³⁴. DPP-4'ün inhibe edilmesi prandial insülin sekresyonunu artırırken, glukagon sekresyonunu baskılar. Bu etkileriyle hepatik glukoz üretimi baskılayıp periferik glukoz kullanımını artırarak; T2DM'li hastalarda postprandial glukoz düzeylerini azaltırlar^{33,35,36}. DPP-4 inhibitörlerinin etkisini gösterebilmesi için azda olsa insülin salınımının olması gerekir³⁷.

DPP-4 inhibitörlerinden sitagliptin, saxagliptin, linagliptin oral antidiyabetik tedavi içerisinde Amerika'da onaylanmıştır^{38,39}. Linagliptin; ksantin-bazlı DPP-4 inhibitörüdür. Doz alımından 24 saat sonra bile DPP-4 enziminin %80'den fazlası inhibedir. Alogliptin; DPP-4 enzimine güçlü ve yüksek oranda seçici olarak bağlanır. Sitagliptin, saxagliptin ve vildagliptin ile karşılaştırıldığında DPP-4 dışında DPP-8 ile DPP-9 enzimlerinin de inhibe etmektedir. Dutogliptin; yüksek oranda suda çözünür ve düşük oranda hücre geçirgenliği vardır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksek değildir. Alımında 3–4 saat içinde maksimal emilim olmaktadır ve yarılanma ömrü 10–13 saattir. Dutogliptin; kilo değişimine etkisi nötral ve yan etki açısından plasebo ile benzerdir. Yan etkiler %4,3 ile üriner enfeksiyon, %3,6 ile ishal, üst solunum yolu enfeksiyonu (%3,6) ve baş ağrısıdır (%3,3)⁴⁰.

GLP-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1RA)

Diyabet tedavisinde kullanılan birçok GLP-1 RA'lar geliştirilmiştir. Exanatide günde 2 kez ve haftalık uygulama, liraglutide ve lixisenatide günde bir kez, albiglutide haftalık şeklinde uygulanmaktadır.

DURATION-1 çalışmasında, hedefte olmayan kontrolsüz T2DM hastalarında haftalık exanatide ile günlük exanatide tedavisi karşılaştırıldığında⁴¹, haftalık exanatide kullananlarda daha fazla oranda HbA1c düzeylerinde düşme görülmüştür. DURATION-6 çalışmasında haftalık exanatide ile liraglutide karşılaştırılmıştır. Liraglutide kullananlarda HbA1c düzelme oranı daha fazla olmuştur⁴². GETGOAL-X çalışması; T2DM'li hastalarda lixisenatide ile günde iki kez exanatide uygulanması etkinliği ve güvenirliliği karşılaştırılmıştır⁴³.

Tablo 1. GLP-1 analogları ve DPP-4 inhibitörlerin özelliklerinin karşılaştırılması

	GLP-1 analogları	DPP-4 inhibitörleri
Uygulama şekli	Subkutan	Oral
Etki mekanizması	DPP-4 enzimi yıkımına dirençli GLP-1 analogları farmakolojik düzeyde	DPP-4 enzimini inhibe etmek Endojen GIP ve GLP-1 yarı ömürlerinde uzama
Glisemik etki	İnsülin sekresyonda artma Glukagon sekresyonunda baskılanma	İnsülin sekresyonunda artma Glukagon sekresyonunda baskılanma
Gıda ve sindirim	Tokluk hissinde artma Kalori alımında azalma Gastrik boşaltmada yavaşlama	Yok Yok Yok
Monoterapide etkinlik	HbA1 c %0,4–1,5 azalma Kilo kaybı 2–4,3 kg azalma Hipoglisemi düşük risk	HbA1 c %0,4–0,9 azalma Kilo kaybı 0,2–0,9 kg azalma Hipoglisemi düşük risk
Yan etki (en sık)	Geçici gis semptomları (bulantı vb)	Nazofarenjit, başağrısı

HbA1 c düzeylerinde hedefe ulaşmak açısından iki grup arasında fark görülmedi. HARMONY-7 çalışmasında günlük liraglutide ile haftalık albiglutide uygulanması karşılaştırılmıştır⁴⁴. Liraglutide grubunda HbA1 c düzeyinde daha fazla düşüş sağlamıştır. Glukoz ve kilo kaybı liraglutide grubunda daha iyi olduğu görülmüştür. AWARD-1 çalışmasında günlük exanatide ile dulaglutide'in 1,5 ve 0,75 mg dozları karşılaştırılmıştır⁴⁵. Duloglutide tüm dozlarında, HbA1c düzeylerinde değişiklik daha fazla olmuştur.

Bu grup ilaçların tümünde HbA1 c düzeylerin de önemli ölçüde azalmayla birlikte kilo kaybı sağlaması ve hipoglisemi riskinin düşük oranda olması önemli avantajlarıdır. Exanatide günlük ve haftalık uygulaması ile liraglutide'in günlük uygulanmasına ait klinik deneyimler fazladır. Bu üç ajan içerisinde yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda liraglutide HbA1c düzeyinde azalma kapasitesi en fazla olan ilaçtır. GIS yan etkileri birbirlerine benzemekle beraber exanatide haftalık kullananlarda daha az oranda görülmüştür^{41,42,46,47}.

İlacın yan etkilere bağlı olarak bırakılması, %10'un altındadır. Ancak klinik pratikte bu oranın daha fazla olduğu düşünülmektedir. Haftalık exanatide uygulamasında geçici küçük noduler oluşumlar görülebilmektedir.

Exanatide:

Exendin-4 molekülü bir tür süürngen olan Gilia monster'in tükürüğünden elde edilmiştir⁴⁸. Exendin-4 aminoasit dizilimi değiştirilerek elde edilen GLP-1RA'ı exanatide molekülüdür⁴⁸. Exanatide aminoasit dizilimindeki farklılık molekülün DPP-4 enziminin yıkımına karşı dirençli kılarak, yarılanma süresinin

uzamasını sağlamaktadır. Exanatide, haftalık (2 mg) uygulamasıyla, 6–10 haftada sabit plazma düzeyine ulaşır⁴⁹.

Liraglutide:

GLP-1 ile %97 oranında homoloji gösteren uzun etkili GLP-1 agonistidir. Yapısına yağ asidi eklenerek, albümine reversibl olarak bağlanması artırılarak, DPP-4 enziminin yıkımına direnç geliştirilmiştir. Yarılanma süresi yaklaşık 13 saattir⁵⁰.

DPP-4 inhibitörleri ile GLP-1RA'ları Arasındaki Farklar (Tablo 1)

DPP-4 inhibitörleri; DPP-4 enzim aktivitesini \geq %90 baskılayan, vildagliptin (günde iki kez) hariç, günde tek doz kullanılan küçük molekül ağırlıklı ilaçlardır^{51,52}.

GLP-1RA'lar subkutan enjeksiyon şeklinde yapılmaktadır. Exanatide, günde iki kez uygulanan kısa etkili formu ile haftada bir kez uygulanan uzun etkili formu vardır⁵³. Lixisenatide günde bir kez uygulanır⁵⁴. Liraglutide insan GLP-1 analogudur ve günde tek doz şeklinde uygulanır⁵⁵. Exanatide ve lixisenatide proteolitik yıkım sonucu büyük oranda glomerüler filtrasyonla elimine olur. Liraglutide ise atılım öncesi büyük oranda metabolize olmaktadır (Tablo 1).

Klinik Çalışmalarda Etkinlikleri

Klinik çalışmalarda, sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin veya linagliptin monoterapide birbirine yakın oranlarda HbA1c (%0,4–0,7) düzeylerinde azalma sağlamışlardır⁵⁶. GLP-1RA (liraglutide, exanatide günlük, exanatide haftada bir veya lixisenatide) kapsayan klinik çalışmalarda sadece metformin ile beraber

Tablo 2. Avrupa (EU) ve Amerika'da (US) DPP-4 inhibitörleri ve GLP-1 RA'ların böbrek bozukluklarında kullanımı

	Ref	Böbrek bozukluğu		
		Hafif	Orta	Ağır
DPP-4 inhibitörleri				
Sitagliptin	EU (108)	Aynen	50 mg	25 mg
	US (108)	Aynen	50 mg	25 mg
Saxagliptin	EU (109)	Aynen	2,5 mg	2,5 mg dikkatli
	US (109)	Aynen	2,5 mg	2,5 mg
Vildagliptin	EU (110)	Aynen	50 mg	50 mg
	US	—	—	—
Linagliptin	EU (111)	Aynen	Aynen	Aynen
	US (111)	Aynen	Aynen	Aynen
GLP-1RA				
Liraglutide	EU (87)	Aynen	Önerilmiyor,	Önerilmiyor,
	US (87)	Aynen	Dikkatli, uygulanıyor	Dikkatli, uygulanıyor
Exanatide (kısa etkili)	EU (86)	Aynen	Doz artırılırken dikkatli	Önerilmiyor
	US (115)	Aynen	Doz artırılırken dikkatli	Önerilmiyor
Exanatide (haftalık)	EU (77)	Aynen	Önerilmiyor, klinik deneyim sınırlı	Önerilmiyor
	US (77)	Aynen	Dikkatli kullanım	Önerilmiyor
Lixisenatide	EU (84)	Aynen	Dikkatli kullanım	Önerilmiyor, klinik deneyim sınırlı
	US	—	—	—

veya metformin+sulfonilüre/glitazon tedavisinin 24/26/30 haftayı içeren çalışmalarında birbirine benzer oranlarda HbA1c (%0,6–1,9) düzeylerinde azalma sağlamışlardır^{43,57,58}. GLP-1RA'lar karşılaştırıldığında; liraglutide 1,8 mg uygulamasında HbA1c düzeylerinde daha fazla azalma sağladığı görülmüştür^{59,60}.

Exanatide ve liraglutide kullanan hastada veya ailesinde medüller tiroid kanser veya multipl endokrin neoplazi sendrom tip 2 olanlarda kullanılmaz^{49,54,55}. DPP-4 inhibitörleri kullananlarda deri lezyonları bildirilmiştir^{61–65}. Bunların deri bozuklukları yönünden takibi önerilmektedir^{61–64}.

Pankreatit ve Pankreas Kanseri

GLP-1RA ve DPP-4 inhibitörlerin özellikle uzun süre kullanımında, kronik pankreatit ve pankreas kanseri oluşturma potansiyeli endişe yaratmaktadır⁶⁶. Liraglutide faz 3 çalışmasında pankreatit riskinin hafifçe arttığı ancak bunun T2DM hastalarda görülen orandan düşük olduğu bildirilmiştir^{55,67}. Sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin ve exanatide bağlı akut pankreatit vakaları bildirilmiştir^{61–63}. Pankreatitten

şüphelenildiğinde GLP-1 RA ve DPP-4 inhibitörleri kullanımı durdurulmalıdır^{55,61–64,68–72}.

Böbrek Yetmezliği

GLP-1RA tedavisinde bildirilen akut böbrek yetmezliği vaka sayısı azdır^{73–77}. DPP-4 inhibitörleri kullanımında son derece nadirdir⁷⁸. Sitagliptin, saxagliptin ve vildagliptin büyük oranda böbrekten atılırlar. Bundan dolayı orta-ağır böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlanması gerekmektedir^{61–63} (Tablo 2). Linagliptin büyük oranda böbrek dışı yolla atıldığından böbrek yetmezliğinin tüm evrelerinde doz ayarı yapılmadan kullanılabilir^{61,64}. Exanatide özellikle böbrekle atıldığından ağır böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır^{49,72}. Avrupa da sınırlı veri nedeniyle liraglutide orta-ağır böbrek yetmezliğinde kullanılmamaktadır (Tablo 2).⁵⁵

GLP-1RA ile DPP-4 inhibitörlerin, yaşlı (≥ 75 yaş), çocuk (<18 yaş), gebe, emzirme dönemi ve karaciğer yetmezliğinde kullanılması konusunda sınırlı veri bulunduğu için, bunlarda kullanımı önerilmemektedir^{46,55,61–64,68–71}.

Hekimler, hastanın HbA1c düzeylerinin hedefe varmasında yaklaşık %1,5 oranında azalmanın yeterli olacağını düşündüklerinde, uygulama kolaylığı ve uygun ücretten dolayı, DPP-4 inhibitörlerini tercih etmektedirler. Obez veya hafif kilolu hastalar kilo vermek istediklerinde, HbA1c düzeylerinde beklenen düşme az oranda ise, GLP-1RA tercih edilmektedir. Kalp yetmezliği tanısı olan hastaların önemli oranda kilo verdiklerinde mortalite riskinin arttığı analizlerde görülmüştür. Bundan dolayı obez ve kalp yetmezlikli hastalarda GLP-1 RA tercih edilirken iyi takip edilmesi gerekir. Bu hastalarda DPP-4 inhibitörleri kullanımında kilo kaybı önemli oranda olmadığından risk azdır⁷⁹.

GLP-1 RA'ların kullanımında en sık görülen yan etkiler bulantı, kusma ve ishaldir⁸⁰. Bulantı tedavisinin başlangıcında görülür ve genelde geçicidir. Bazen de bu yan etki doz azaltılarak sınırlandırılmaya çalışılır^{55,72}. DPP-4 inhibitörlerinin önemli avantajları daha az oranda bulantıya neden olması ve oral kullanılmasıdır. DPP-4 inhibitörlerin yan etki profili plasebo grubuyla benzer şekilde başağrısı ve nazofarenjitidir (Tablo 1).⁸¹

Tüm dünyada glukoz kontrolünü daha iyi yapabilmek için yeni ve aynı zamanda güvenli kullanılabilecek tedaviler araştırılmaktadır. Geleneksel oral antidiyabetik tedavilerle, çoğu zaman sınırlı glisemik kontrol sağlanmasıyla birlikte, kilo alımı ve hipoglisemi gibi yan etkiler görülmektedir. Oral antidiyabetiklerle hedefe ulaşamamış durumlarda inkretinlerle başarı sağlandığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Böbrek fonksiyonları tedavi başlamadan önce mutlaka değerlendirilmelidir. Aynı zamanda pankreatit semptomları ve hipersensitivite reaksiyonları açısından takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
2. Stonehouse AH, Darsow T, Maggs DG. Incretin-based therapies. *J Diabetes* 2012;4:55-67.
3. McIntosh CH, Demuth HU, Pospisilik JA, Pederson R. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: how do they work as new antidiabetic agents? *Regul Pept* 2005;128:159-65.
4. Creutzfeldt W. The incretin concept today. *Diabetol* 1979;16:75-85.
5. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:492-8.

6. Holst JJ. Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture. *Diabetol* 2006;49:253-60.
7. Eissele R, Göke R, Willemer S, Harthus HP, Vermeer H, Arnold R, et al. Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man. *Eur J Clin Invest* 1992;22:283-91.
8. Deacon CF, Pridal L, Klarskov L, Olesen M, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 undergoes differential tissue-specific metabolism in the anesthetized pig. *Am J Physiol* 1996;271:458-64.
9. Vilsboll T, Agersø H, Krarup T, Holst JJ. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:220-4.
10. Deacon CF, Nauck MA, Meier J, Hücking K, Holst JJ. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3575-81.
11. Vilsboll T, Agersø H, Lauritsen T, Deacon CF, Aaboe K, Madsbad S, et al. The elimination rates of intact GIP as well as its primary metabolite, GIP 3-42, are similar in type 2 diabetic patients and healthy subjects. *Regul Pept* 2006;137:168-72.
12. Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an Nterminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:952-7.
13. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 1995;44:1126-31.
14. Holst JJ, Deacon CF. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. *Diabetes* 1998;47:1663-70.
15. Elliott RM, Morgan LM, Tredger JA, Deacon S, Wright J, Marks V. Glucagon-like peptide-1(7-36)amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. *J Endocrinol* 1993;138:159-66.
16. Orskov C, Wettergren A, Holst JJ. Secretion of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide correlates with insulin secretion in normal man throughout the day. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:665-70.
17. Ahren B, Carr RD, Deacon CF. Incretin hormone secretion over the day. *Vitam Horm* 2010;84:203-20.
18. Deacon CF. What do we know about the secretion and degradation of incretin hormones? *Regul Pept* 2005;128:117-24.
19. Lindgren O, Mari A, Deacon CF, Carr RD, Winzell MS, Vikman J, et al. Differential islet and incretin hormone responses in morning versus afternoon after standardized meal in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2887-92.
20. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterol* 2007;132:2131-57.
21. Schirra J, Nicolaus M, Roggel R, Katschinski M, Storr M, Woerle HJ, et al. Endogenous glucagon-like peptide 1 controls endocrine pancreatic secretion and antropyloro-duodenal motility in humans. *Gut* 2006;55:243-51.

22. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol* 1997;273:981–8.
23. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Näslund E, Beglinger C, Hellström PM, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1(7–36)amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4382–9.
24. Madsbad S, Krarup T, Deacon CF, Holst JJ. Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:491–9.
25. Muscelli E, Mari A, Casolaro A, Camastra S, Seghieri G, Gastaldelli A, et al. Separate impact of obesity and glucose tolerance on the incretin effect in normal subjects and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008;57:1340–8.
26. Knop FK, Aaboe K, Vilsboll T, Volund A, Madsbad S, Holst JJ, et al. Reduced incretin effect in obese subjects with normal glucose tolerance as compared to lean control subjects. *Diabetes* 2008;57:410.
27. Carr RD, Larsen MO, Jelic K, Lindgren O, Vikman J, Holst JJ, et al. Secretion and dipeptidyl peptidase-4-mediated metabolism of incretin hormones after a mixed meal or glucose ingestion in obese compared to lean, nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:872–8.
28. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3717–23.
29. Vollmer K, Holst JJ, Baller B, Ellrichmann M, Nauck MA, Schmidt WE, et al. Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Diabetes* 2008;57:678–87.
30. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetol* 1986;29:46–52.
31. Bagger JJ, Knop FK, Lund A, Vestergaard H, Holst JJ, Vilsbøll T. Impaired regulation of the incretin effect in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:737–45.
32. Chiniwala N, Jabbar S. Management of diabetes mellitus in the elderly. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18:148–52.
33. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15:540–59.
34. Ghatak SB, Patel DS, Shanker N, Srivastava A, Deshpande SS, Panchal SJ. Alogliptin: a novel molecule for improving glycemic control in type II diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2010;6:410–21.
35. Hollander PA, Kushner P. Type 2 diabetes comorbidities and treatment challenges: rationale for DPP-4 inhibitors. *Postgrad Med* 2010;122:71–80.
36. Bock G, Dalla Man C, Micheletto F, Basu R, Giesler PD, Laugen J, et al. The effect of DPP-4 inhibition with sitagliptin on incretin secretion and on fasting and postprandial glucose turnover in subjects with impaired fasting glucose. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:189–96.
37. Tibaldi J. Importance of postprandial glucose levels as a target for glycemic control in type 2 diabetes. *South Med J* 2009;102:60–6.
38. Januvia™(sitagliptin) tablets [package insert]. Whitehouse Station, NJ, Merck and Co Inc; 2012.
39. Tradjenta™(linagliptin) tablets [package insert]. Ridgefield, CT. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc; 2011.
40. Pattzi HM, Pitale S, Alpizar M, Bennett C, O'Farrell AM, Li J, et al. Dutogliptin, a selective DPP4 inhibitor, improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre trial. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:348–55.
41. Drucker D, Buse J, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, noninferiority study. *Lancet* 2008;372:1240–50.
42. Buse J, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet* 2013;381:117–24.
43. Rosenstock J, Raccach D, Koranyi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care* 2013;36:2945–51.
44. Pratley R, Nauck M, Barnett A, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I, et al. Once weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:289–97.
45. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 2014;37:2159–67.
46. Buse J, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009;374:39–47.
47. Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schulteis C, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1301–10.
48. Göke R, Fehmman HC, Linn T, Schmidt H, Krause M, Eng J, et al. Exendin-4 is a high potency agonist and truncated exendin-(9–39)-amide an antagonist at the glucagon-like peptide 1-(7–36)-amide receptor of insulin-secreting beta-cells. *J Biol Chem* 1993;268:19650–5.

49. Amylin Pharmaceuticals. Bydureon PI. http://documents.bydureon.com/Bydureon_PI.pdf Accessed May 2013.
50. Agersø H, Jensen LB, Elbrønd B, Rolan P, Zdravkovic M. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. *Diabetol* 2002;45:195–202.
51. Herman GA, Bergman A, Liu F, Stevens C, Wang AQ, Zeng W et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of the oral DPP-4 inhibitor sitagliptin in middle-aged obese subjects. *J Clin Pharmacol* 2006;46:876–86.
52. He YL, Serra D, Wang Y, Campestrini J, Riviere GJ, Deacon CF, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:577–88.
53. DeYoung MB, MacConell L, Sarin V, Trautmann M, Herbert P. Encapsulation of exenatide in poly-(D, L-lactide-co-glycolide) microspheres produced an investigational long-acting once-weekly formulation for type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:1145–54.
54. Sanofi-aventis. Lixisenatide SPC. Lixisenatide summary of product characteristics. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register>. Accessed May 2013.
55. Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, Johansen NL, Madsen K, Pedersen FZ, et al. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once Daily administration. *J Med Chem* 2000;43:1664–9.
56. Gerich J. DPP-4 inhibitors: what may be the clinical differentiators? *Diabetes Res Clin Pract* 2012;90:131–40.
57. Davidson J. Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Cleve Clin J Med* 2009;76:28–38.
58. Madsbad S. Exenatide and liraglutide: different approaches to develop GLP-1 receptor agonists (incretin mimetics)-preclinical and clinical results. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:463–77.
59. Bolli G, Munteanu M, Dotsenko S, Niemoeller E, Boka G, Wu Y, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily versus placebo in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled on met-formin (GetGoal-F1) [Abstract]. *Diabetologia* 2011;54:316–7.
60. Novo Nordisk. Victoza PI. <http://www.novo-pi.com/victoza.pdf> Accessed May 2013.
61. Merck Sharp & Dohme Corp. Januvia SPC. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf Accessed May 2013.
62. Bristol-Myers Squibb. Onglyza SPC. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf Accessed May 2013.
63. Novartis Galvus SPC. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC5000020327.pdf Accessed May 2013.
64. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Trajenta SPC. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002110/WC5001155745.pdf Accessed May 2013.
65. Nakatani K, Kurose T, Hyo T, Watanabe K, Yabe D, Kawamoto T, et al. Drug-induced generalized skin eruption in a diabetes mellitus patient receiving a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor plus metformin. *Diabetes Ther* 2012;3:14.
66. Nauck MA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: the benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care* 2013;36:2126–32.
67. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis observed in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:834–8.
68. Houlden R, Ross S, Harris S, Yale JF, Sauriol L, Gerstein HC. Treatment satisfaction and quality of life using an early insulization strategy with insulin glargine compared to an adjusted oral therapy in the management of type 2 diabetes: the Canadian INSIGHT Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:254–8.
69. Pratley R, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *Int J Clin Pract* 2011;65:397–407.
70. Gerich J. Pathogenesis and management of postprandial hyperglycemia: role of incretin-based therapies. *Int J Gen Med* 2013;6:877–95.
71. Stonehouse A, Walsh B, Cuddihy R. Exenatide once-weekly clinical development: safety and efficacy across a range of background therapies. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:1063–9.
72. Amylin Pharmaceuticals. Byetta PI. http://documents.byetta.com/Byetta_PI.pdf Accessed May 2013.
73. Lopez-Ruiz A, del Peso-Gilsanz C, Meoro-Aviles A, Palao JS, Andreu A, Cabezuolo J, et al. Acute renal failure when exenatide is co-administered with diuretics and angiotensin II blockers. *Pharm World Sci* 2010;32:559–61.
74. Kaakeh Y, Kanjee S, Boone K, Sutton J. Liraglutide- induced acute kidney injury. *Pharmacotherapy* 2012;32:7–11.
75. Nandakoban H, Furlong TJ, Flack JR. Acute tubulointerstitial nephritis following treatment with exenatide. *Diabet Med* 2013;30:123–5.
76. Weise WJ, Sivanandy MS, Block CA, Comi RJ. Exenatide-associated ischemic renal failure. *Diabetes Care* 2009;32:22–3.
77. Kuehn B. Exenatide and kidney function. *JAMA* 2009;302:2644.
78. Leibovitz E, Gottlieb S, Goldenberg I, Gevriellov-Yusim N, Matetzky S, Gavish D. Sitagliptin pretreatment in diabetes patients presenting with acute coronary syndrome: results from the Acute Coronary Syndrome Israeli Survey (ACSIS). *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:53.
79. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev* 2012;33:187–215.
80. Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care* 2011;34:279–84.
81. Dicker D. DPP-4 inhibitors: impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 2011;34:276–8.

KAPSAM

Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi (KTBD) Türkçe ve İngilizce yazılmış makaleleri kabul eden, hakemli bir genel tıp dergisidir. Dergi tıbbi bilimleri geliştiren ve aydınlatan ya da okuyucularını eğiten orijinal sağlık ile ilgili makaleleri (araştırma, kısa bildiri, derleme, editöre mektup, olgu sunumu, çeviri, tıbbi yayın tanıtma vb türlerden yazılar) yayımlar. Yılda 3 sayı halinde (Nisan, Ağustos, Aralık) tek cilt olarak, matbu ve elektronik ortamlarda basılır. Dünyanın her yerinden makaleler kabul edilir.

MAKALE GÖNDERME

Makale toplama ve değerlendirme işlemleri <http://meddergi.kafkas.edu.tr> web adresinden online yapılır. Web adresinden giriş yapılmasını takiben "online makale gönder, takip et, değerlendir" butonunun tıklanması ile çıkacak direktiflerin takip edilmesi gereklidir. Online sistemde makale yüklenirken Başlık Sayfası, Makalenin tam metni, Telif Hakkı Devir Formu belgelerinin yüklenmesi zorunludur. Dergi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi'nin (ICMJE) rehberlerine sıkıca bağlıdır (<http://www.icmje.org/index.html>).

ETİK SORUMLULUKLAR

Dergi, Yayın Etikleri Komitesi'nin (COPE) rehberlerindeki iyi yayın uygulamaları ilkelerine sıkı bir şekilde bağlıdır (<http://publicationethics.org/resources/guidelines>). Makale başvurusunda bulunan yazarlar; çalışmalarının etik, hukuki ve bilimsel kurallara uygun olduğunu, daha önce yayınlanmamış ve başvuru sırasında başka bir yerde yayınlanmak için değerlendirme aşamasında olmadığını kabul ederler. Daha önce yayınlanmış tablo, şekil ve yazı makalede açıkça belirtilmeli ve yayın haklarını elinde tutanlardan izin alınmalıdır. Dergi, uygun etik kurul başvurularının yapılmış olmasını, bilgilendirilmiş onamların alınmasını ve bunların makalede bildirilmesini zorunlu tutar. İnan ögesini içeren tıbbi çalışmalarda, Helsinki Deklarasyonu ilkelerine sıkıca bağlıdır (<http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>). Yazarlar, laboratuvar hayvanlarının kullanımında ve bakımında kurumsal ya da ulusal rehberlere uygun davrandıklarını bildirmek zorundadır.

MAKALE HAZIRLANMASI

Makale Times New Romans yazı karakteri ile 12 punto ve 1.5 satır aralıklı olarak yazılmalıdır. Tüm makale boyunca ana başlık dahil tüm başlıkların kelimeleri büyük harfle başlayıp küçük harfle devam etmelidir. Makalenin bölüm başlıkları (**Giriş**, **Materyal** ve **Metot** gibi) altlarında kullanılan diğer başlıkların sadece ilk harfi büyük diğer tüm harfleri küçük harf olmalı ve bu başlıklar italik karakterde (örn. *Örnekleme seçimi*) yazılmalıdır. Makaleler açık, kısa ve akıcı bir Türkçe veya İngilizce ile yazılmalı, imla kurallarına uyulmalıdır. Dergi, özellikle giriş ve tartışma kısmı olmak üzere, makale uzunluğunu içerdikleri bilgiyle orantılı ölçüde kısa tutulmasını önerir. Bütün yazarlara bir istatistik uzmanı ile görüşmeleri önerilir.

Başlık Sayfası: Makale başlığı kısa ve devamlı nitelikte olmalıdır. Başlık indeksleme ve bilgi toplama açısından yararlı olacak biçimde tanımlayıcı ve bilgi verici olmalıdır. Bütün yazarların ad ve soyadları açık biçimde yan yana yazılmalıdır. Her yazar için çalıştığı bölüm, kurum ve şehir belirtilmelidir. İletişim yazarının şehir, ülke ve posta kodunu da içeren tam yazışma adresi, faks ve telefon numarası ile E-mail adresi sunulmalıdır. Burada sunulan yazar bilgileri makale yüklenirken kullanılan diğer hiçbir belgede bulunmamalıdır.

Özet: Özet anlaşılır olmalı ve yazının amaç ve belirgin sonuçlarını içermelidir. Yalnızca temel bulgu ve sonuçları belirterek, uyarlanmaya gerek duymadan özetleme servislerince kullanılabilir. Araştırma makalelerinde özet bölümü şu alt başlıkları (**Amaç**, **Materyal** ve **Metot**, **Bulgular**, **Sonuç**) içermelidir. Derlemeler ve olgu sunumlarında alt başlıklar kullanılmaz. Editöre mektup gibi türlerde özetleme yapılmaz. Özet 300 kelimeden uzun olmamalı, yalnızca standart kısaltmalar kullanılmalıdır. Türkçe sunulan makalelerde ek olarak İngilizce özet, İngilizce sunulan makalelerde ek olarak Türkçe özet istenmektedir. Online sisteme yüklenen ana makale metninde başlığın altında her iki dildeki özet bölümü de bulunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Yazılıya ilgili "Index Medicus: Medical Subject Headings" standartlarına uygun en az 3 anahtar kelime özet altına yazılmalıdır.

Giriş: Anlaşılır ve kısa olmalı, son paragrafında çalışmanın amacı açıkça belirtilmelidir. Literatürün gözden geçirilmesi çalışmanın nedenselliğine yönelik olmalı ve önemli bilgileri içermelidir.

Materyal ve Metot: Gözlemsel ya da deneysel çalışmalarda katılımcıların neye göre seçildiği (hastalar, kontroller ya da laboratuvar hayvanları) açıkça tanımlanmalıdır. Katılımcıların yaş, cinsiyet ve diğer önemli özellikleri belirlenmelidir. İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda etik standartlar açıkça tanımlanmalı ve bu çalışmalar için önceden alınan etik kurul onay belgesinin alındığı yer, tarih ve sayı numarası verilmelidir. Yazarlar, diğer araştırmacılar tarafından da bulguların tekrarlanabilmesi için yöntem, cihaz (üreticinin adı ve menşei olan ülke parantez içinde verilmelidir) ve işlemleri yeterli açıklıkta tanımlanmalıdır. İstatistiksel yöntemler de dahil, daha önceden kabul görmüş yöntemler için referanslar sağlanmalıdır. Yeni ya da uyarlanmış eski yöntemler tanımlanmalı, neden kullanıldıkları ve sınırları açıklanmalıdır. Bütün ilaç ve kimyasalların jenerik isimleri, dozları ve uygulama yolları sunulmalıdır. Randomize kontrollü klinik çalışmalarda, çalışmanın ana öğeleriyle ilgili, çalışma protokolü (çalışma popülasyonu, müdahaleler ya da maruziyetler, beklenen sonuçlar ve istatistik analiz nedenselliği), müdahalelerin belirlenmesi (randomizasyon yöntemi, gruplara ayırmada gizlilik) ve grupların maskelenmesini (körleme) içeren özellikler sunulmalıdır. Bu bölümün son paragrafında mutlaka kullanılan istatistiksel analiz yöntemleri belirtilmelidir.

Bulgular: Tablo, şekil ve yazıda sunulan bilgilerin gereksiz tekrarlanmasından kaçınılmalıdır. Yalnızca tartışma ve ana sonucun anlaşılması için gerekli olan önemli bilgiler sunulmalıdır. Veriler bütünlük içinde ve tutarlı olarak sunulmalı, raporun açık ve mantıksal ilerlemesi sağlanmalıdır. Tablo ve şekillerdeki veriler yazıda tekrarlanmamalı, yalnızca önemli gözlemler vurgulanmalı ya da özetlenmelidir. Aynı veriler hem tablo hem de grafiklerde sunulmamalıdır. Verilerin yorumlanması tartışma bölümüne saklanmalıdır. Bu kısımda verilen istatistiksel sonuçların ve simgelerin genel makale yazım kurallarına uygun olması gerekmektedir.

Tartışma: Tartışma asıl bulguları anlatan kısa ve özlü bir cümle ile başlamalı, çalışmanın güçlü ve zayıf yönlerini tanımlamalı, bulguları diğer çalışmalarla ilişkilendirerek tartışmalı, olası açıklamalar sağlamalı ve gelecekte yanıtlanabilecek sorulara işaret etmelidir. Tartışma, bulgular bölümünde zaten sunulmuş bulguların tekrarıyla değil, bunların önceden bilinenlerle yorumlanması ile ilgilienmelidir. Sonuç bölümü tartışma kısmının son paragrafı olacak şekilde verilmelidir. Burada çalışmanın amacıyla ilişkilendirilebilir kısa önerilerde bulunulmalıdır ve niteliksiz önermelerden ve verilerle desteklenmeyen sonuçlardan kaçınılmalıdır.

Teşekkürler: Teşekkürler kısa ve net olmalı, yalnızca bilimsel/teknik destek ve finansal kaynak için yapılmalıdır. Rutin kurum olanaklarının kullanılması, makale hazırlanmasındaki destek ya da yardımlar (yazma işi ya da sekreterlik işleri) gibi durumları içermemelidir.

Kaynaklar: Literatüre atıfta bulunan kaynaklar ardışık olarak sıralanmalı ve makalenin sonunda yer almalıdır. Yazının bütününde atıflar üst karakterle cümle bitiminde noktadan önce yer almalıdır. Olabildiğince yazı içinde yazar isimleri kullanmaktan kaçınılmalıdır. Metinde yazar adı verildiğinde atıf numarası cümle sonunda değil, hemen yazarın adının sonrasında olmalıdır. Altı yazardan fazla yazarlı makalelerde altıncı yazardan sonra et al. ile kısaltma yapmak gerekir. Sayfa numaraları kısaltılarak yazılmalıdır (örn., 51-9).

Altı veya az yazarlı makale: Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med 2002; 347:284-7.

Altıdan fazla yazarlı makale: Pulgar VM, Yamaleyeva LM, Varagic J, McGee CM, Bader M, Dechend R, et al. Increased angiotensin II contraction of the uterine artery at early gestation in a transgenic model of hypertensive pregnancy is reduced by inhibition of endocannabinoid hydrolysis/novelty and significance. Hypertension 2014; 64(3):619-25.

Kitap bölümü: Cooke DJ, Philip L. To treat or not to treat? An empirical perspective. In: Hollin, C.R. ed. Handbook of offender assessment and treatment. Chichester: Wiley, 2001:3-15.

Kitap: Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002:93-113.

İnternet verisi: Cancer Research UK. Cancer statistics reports for the UK, <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>; 2003 [accessed 13.03.03].

Tablolar: Tablolar makale ana metninden ayrı, tek bir belge olarak Word belgesi şeklinde verilmelidir. Tüm tablolar tek bir belge içinde sunulmalıdır. Tablo başlıkları tablonun üstünde bulunmalı, sıra numarası içermeli ve başlığın ilk harfi dışındaki tüm harfleri küçük olmalıdır (örn., Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri). Tablo içindeki kısaltmalar tablo altında açıklanmalı ve verilen rakamların birimleri unutulmamalıdır.

Şekiller: Tüm çizimler, fotoğraflar, radyolojik grafler bu başlık altında toplanır. Şekiller makale ana metninden ayrı bir belge olarak verilmelidir. Tüm şekil başlıkları şekil altında bulunmalı, sıra numarası içermeli ve başlığın ilk harfi dışındaki tüm harfleri küçük olmalıdır (örn., Şekil 1. Batının postoperatif direkt grafisi).

Grafikler: Grafikler makale ana metninden ayrı bir belge olarak verilmelidir. Tüm grafik başlıkları grafiğin altında bulunmalı, sıra numarası içermeli ve başlığın ilk harfi dışındaki tüm harfleri küçük olmalıdır.

MAKALE DEĞERLENDİRME SÜRECİ

Dergiye sunulan bütün yazılar hakemlere gönderilmeden önce yazım kuralları ve materyal metot açısından yayın kurulunca incelenir ve sonrasında konuyla ilgili hakemlere gönderilir. Son karar hakem değerlendirmeleri ve yayın kurulunun görüşlerine göre verilir. Bütün kabul görmüş makaleler dergi kural ve formatına uygun olarak redaksiyon işlemine tabi tutulur. Yazının kabulünü takiben yapılacak editöryal işlemlerden sonra, yazının mizanpajlı şekli yazarların onayına sunulup, üç gün içinde yazar onayı ile birlikte geri istenecektir.

Telif Hakkı Devir Formu

Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi'ne yazı teslimi, çalışmanın daha önce hiçbir yerde yayımlanmadığı (özet şeklinde ya da bir sunu, inceleme ya da tezin bir parçası şeklinde yayımlanması dışında), başka bir yerde yayımlanmasının düşünülmediği ve Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi'nde yayımlanmasının tüm yazarlar tarafından uygun bulunduğu anlamına gelmektedir. Yazar(lar), çalışma ret edilmediği, yazıya ait tüm hakları Kafkas Üniversitesi ve Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi'ne devretmektedir(ler). Yazar(lar), Kafkas Üniversitesi ve Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi'nden izin almaksızın çalışmayı başka bir dilde ya da yerde yayımlamayacaklarını kabul eder(ler).

DOI NUMARASI

Yayımlanan her bir makaleye dijital nesne tanımlayıcı numarası (doi) atanır.

SCOPE

The Journal of Kafkas Medical Sciences (KJMS) is a peer-reviewed general medical journal and welcomes manuscripts in Turkish and English. The journal publishes original communications of biomedical research (research, short communications, review, letter to the editor, case report, translation, medical publication translation, etc.) that advances or illuminates medical science or that educates the journal readers. It is issued three times per year, and distributed in written form and in electronic format. All manuscripts are accepted throughout the globe.

MANUSCRIPT SUBMISSION

Manuscripts are submitted online from <http://meddergi.kafkas.edu.tr>. After registration, authors can send their manuscripts by clicking "online manuscripts submission, follow-up and review" button placed in web site and following directives written in site. The journal is firmly adheres to the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (<http://www.icmje.org/index.html>). When the article is uploaded on the online system, it is obligatory to upload the Title Page, the full text of the article, and the Copyright Transfer Form.

ETHICAL RESPONSIBILITIES

KJMS adheres strictly to the Committee of Publication Ethics (COPE) guidelines (<http://publicationethics.org/resources/guidelines>) on good publication practice. Authors submitting a manuscript accept that their work contains unpublished work and that it is not under consideration for publication elsewhere. Previously published tables, illustrations or text should be clearly indicated in the manuscript and the copyright holder's permission must be obtained. The journal requires that appropriate ethics committee applications are made, and where relevant informed consents are received and that they are communicated to the article.

KJMS respects to the Declaration of Helsinki for Medical Research involving Human Subjects (<http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>). The authors should indicate whether the institutional and national guidelines for the care and use of laboratory animals were followed, when reporting experiments on animals.

MANUSCRIPT PREPARATION

The article should be written in Times New Roman font with 12 point font and 1.5 line spacing. Throughout the entire article, the titles of all titles, including the main title, must begin with an uppercase letter and continue with a lowercase letter and must be written in bold characters (eg. **Material and Method**). All subheadings of the manuscript must start with upper case and continue with lower case only and must be written in italic characters (eg. *Sample selection*). The articles must be written in an open, short and fluent Turkish or English language, and the imitation rules must be observed. The journal recommends keeping the length of the article short, in proportion to the information it contains, especially the introduction and discussion. All authors are encouraged to interview a statistician.

Title Page: Title of the article should be short and continuous. It should be sufficiently descriptive and informative so as to be useful in indexing and information retrieval. All authors' names and surnames must be written side by side clearly. The department, institution and city should be supplied for each author. The full contact address, fax and phone number and email address of the corresponding author, including city, country and postal code, must be submitted. The author information provided here should not present in any other documents of the submission.

Abstract: Abstract should be brief and indicate the scope and significant results of the paper. It should only highlight the principal findings and conclusions so that it can be used by abstracting services without modification. For research articles, abstracts should be subdivided into these headings (**Aim, Material and Method, Results, Conclusion**). No subheadings are required for reviews and case reports. Letters to the editor do not contain abstract section. The summary should not be longer than 300 words, only standard abbreviations should be used. In addition to the articles presented in Turkish, an English abstract is required and in the articles presented in English, an additional Turkish summary is required.

Keywords: Minimum three keywords that are suitable with "Index Medicus: Medical Subject Headings" standards should be written under abstract section.

Introduction: Introduction should be brief and state precisely the scope of the paper. Review of the literature should be restricted to reasons for undertaking the present study and provide only the most essential background.

Material and Method: The selection of the observational or experimental subjects (patients, controls or laboratory animals) should be described clearly. Identify the age, sex, and other important characteristics of the subjects. For experiments on human subjects and animals, the followed ethical standards regulated down by the national bodies or organizations of the particular country should be clearly mentioned and the place, date, and number of the ethics committee approval document taken prior to these studies should be given. The authors should identify the methods, apparatus (list the manufacturer's name and original country in parentheses), and procedures in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. References should be supplied for established methods, including statistical methods. New or substantially modified methods should be described and reasons for using them with their limitations should be provided. All drugs and chemicals should be identified with their generic name (s), dose (s), and route (s) of administration. Reports of randomized clinical trials should include the information on all major study elements including the protocol (study population, interventions or exposures, outcomes, and the rationale for statistical analysis), assignment of interventions (methods of randomization, concealment of allocation to treatment groups), and the method of masking (blinding). The last paragraph of this section should specify the methods of statistical analysis that are absolutely used.

Results: Unnecessary overlap between tables, figures and text should be avoided. Only such data that are essential for understanding the discussion and main conclusions emerging from the study should be included. The data must be presented in an integrated and consistent manner, and the report must be clear and logical. Data presented in tables and figures should not be repeated in here, only important observations need to be emphasized or summarized. The same data should not be presented in both tables and graphs. The statistical results and symbols given in this section should be in accordance with the general writing rules.

Discussion: The discussion should begin with a succinct statement of the principal findings, outline the strengths and weaknesses of the study, discuss the findings in relation to other studies, provide possible explanations and indicate questions which remain to be answered in future research. The discussion should deal with the interpretation of results with already known ones without repeating information already presented under results. The conclusion section should be given as the last paragraph of the discussion section. In here, associative short suggestions should be made and unqualified statements, unintended outcomes should be avoided.

Acknowledgements: The acknowledgments should be short and clear, only for scientific / technical support and financial resources. It should not include situations such as the use of routine institutional facilities, support or assistance in preparing articles (writing or secretarial assistance).

References: The references in the literature shall be sequenced consecutively and should take place at the last of the article. References throughout the article should take place before the end of the sentence with the upper character. As much as possible, the use of author names in writing should be avoided. When the name of the author is given, reference number should be immediately after the author's name, not at the end of the sentence. It is necessary to make an abbreviation with et al. after six authors for articles with more. The page numbers should be abbreviated (eg, 51–9).

Articles with up to six authors: Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002; 347:284–7.

Articles with more than six authors: Pulgar VM, Yamaleyeva LM, Varagic J, McGee CM, Bader M, Dechend R, et al. Increased angiotensin II contraction of the uterine artery at early gestation in a transgenic model of hypertensive pregnancy is reduced by inhibition of endocannabinoid hydrolysis novelty and significance. *Hypertension* 2014; 64(3):619–25.

Book Chapters: Cooke DJ, Philip L. To treat or not to treat? An empirical perspective. In: Hollin, C.R. ed. Handbook of offender assessment and treatment. Chichester: Wiley, 2001: 3–15.

Book: Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002: 93–113.

Internet Data: Cancer Research UK. Cancer statistics reports for the UK, <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>; 2003 [accessed 13.03.03].

Tables: Tables should be given as a single Word document, separate from the article main text. All tables must be presented in a single document. Table headings must be above the table, include the sequence number, and all letters except the first letter of the head must be small (eg, Table 1. Demographic characteristics of patients). Abbreviations in the table should be explained under the table and units of the data should not be forgotten.

Figures: All illustrations, photographs, radiographic figures are collected under this head. All figures should be given as a separate document from the main text of the article. All figure titles should be in the document, include the sequence number, and all letters except the first letter of the title must be small (eg, Figure 1. Postoperative direct graph of the abdomen).

Graphs: Graphs should be given as a separate document from the article main text. All graphic headings must be located under the graph, include the sequence number, and all letters except the first letter of the heading must be small.

REVIEW PROCESS

All articles submitted to the journal are reviewed by the editorial board in terms of writing rules and material method before being sent to the referees, and then sent to relevant referees afterwards. The final decision is based on the opinion of the referee and the editorial board. All accepted articles are subject to proofreading in accordance with the rules and format of the journal. After the editorial proceedings following the acceptance of the manuscript, the manuscript will be submitted for the approval of the authors and will be required to be returned with author approval within three days.

COPYRIGHT TRANSFER AGREEMENT FORM

Submission of a manuscript to Kafkas Journal of Medical Sciences means that the manuscript has not been published anywhere (except as an abstract, summary of a presentation or part of an assessment or thesis), has not been submitted to anywhere to be considered for publication, and all contributors agreed publication in Kafkas Journal of Medical Sciences. Author(s) give all copyright transfer permissions to Kafkas University and Kafkas Journal of Medical Sciences until the manuscript is rejected by the journal. Without permission of Kafkas University and Kafkas Journal of Medical Sciences, all author(s) accept(s) that they will not publish the article in anywhere in any language.

DOI NUMBER

A DOI (*digital object identifier*) number will be allocated to all accepted manuscripts.

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

İçme Sularındaki Mikro Element Düzeylerinin Adölesan Vücut Kompozisyonlarına Etkisi 91 The Effect of Micro Element Levels in Drinking Water on Adolescent Body Composition <i>İhsan Çetin, Aydan Nazik, Mahmut Tahir Nalbantçılar, Kezban Tosun</i> doi: 10.5505/kjms.2017.13471	91
Deacetylation of Androgen Receptor by SIRT2 and its Dysregulation Promotes Pathogenesis and Progression of Prostate Cancer 97 Androjen Reseptörünün SIRT2 ile Diasetilasyonu ve Bundaki Eksiklik Prostat Kanseri Patojenite ve İlerlemesini Uyarır <i>Özkan Özden</i> doi: 10.5505/kjms.2017.17894	97
Polikistik Over Sendromlu ve Normal Menstrüel Sikluslu Kadınlarda İnsülin Duyarlılığı Düzeylerinin Kıyaslanması 102 Comparison of Insulin Sensitivity Levels in Women with PCOS and Women with Regular Menses <i>Özgür Yılmaz, Halil Gürsoy Pala, Burcu Artunç Ülkümen</i> doi: 10.5505/kjms.2017.24582	102
Pelvik Organ Prolapsuslu Olgularda Semptomatoloji 107 Symptomatology in Cases with Pelvic Organ Prolapse <i>Yakup Baykuş, Fullin Deniz, Ebru Çelik Kavak</i> doi: 10.5505/kjms.2017.24654	107
Non Q, Non ST Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü ve Stabil Olmayan Anjina Pektorisi (USAP) Hastalarda Miyokard Performans İndeksi (MPI) ile C-reaktif Protein (CRP) ve Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 111 Investigation of Relation Between Myocardial Performance Index (MPI), C Reactive Protein (CRP), Mean Platelet Volume (MPV) at Non Q Non ST Elevated Myocard Infection and Unstable Angina Pectoris (USAP) Patients <i>Eray Atalay, Mehmet Burak Aktuğlu, Mustafa Velet</i> doi: 10.5505/kjms.2017.35403	111
ST Segment Yüksekliği Olmayan Miyokard İnfarktüsü Hastalarında Nötrofil/Lenfosit Oranı ile SYNTAX ve SYNTAX II Skorları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi 117 Assessment of Relationship Between SYNTAX and SYNTAX II Scores and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction <i>İbrahim Rencüzoğulları, Yavuz Karabağ, Metin Çağdaş, Süleyman Karakoyun, Mahmut Yesin, İnanç Artaç, Doğan İliş, Bahattin Balcı</i> doi: 10.5505/kjms.2017.47587	117
Prevalance and Clinical Features of Body Dismorphic Disorder on Psychiatric Inpatients: A Cross-sectional Study in Edirne/TURKEY 124 Yatarak Tedavi Gören Psikiyatri Hastalarında Beden Dismorfik Bozukluğu Yaygınlığı ve Özellikleri: Edirne/TÜRKİYE’de Kesitsel Bir Araştırma <i>Yasin Taşdelen, Yüksel Kıvrak, Mehmet Aşoğlu, Rugül Köse Çınar, Ercan Abay</i> doi: 10.5505/kjms.2017.50469	124
Efficacy of the Percutaneous Laser Disc Decompression in Patients with Lumbar Disc Herniation 130 Lomber Disk Hernili Hastalarda Perkütan Lazer Disk Dekompresyonunun Etkinliği <i>Mustafa Kemal İlik</i> doi: 10.5505/kjms.2017.57855	130
Adıyaman Üniversitesi Nöroloji Kliniğinde Botulinum Toksin Uygulamaları: Retrospektif Bir Çalışma 134 Botulinum Toxin Application Experiences in Adıyaman University, Department of Neurology: A Retrospective Study <i>Yaşar Altun</i> doi: 10.5505/kjms.2017.58966	134
Preoperative and Postoperative Factors Affecting Patient Satisfaction After Total Knee Arthroplasty 139 Total Diz Artroplastisi Sonrası Hasta Memnuniyetini Etkileyen Preoperatif ve Postoperatif Faktörler <i>Pınar Küçük Eroğlu, Yeşim Garip, Şahap Cenk Altun</i> doi: 10.5505/kjms.2017.68726	139
Radiological Approach to Osteolytic Benign Calvarial Lesions 144 Osteolitik Benign Kalvarial Kitlere Radyolojik Yaklaşım <i>Rasim Yanmaz, Hanifi Bayaroğulları</i> doi: 10.5505/kjms.2017.68736	144
Platelet to Lymphocyte Ratio and Acute Appendicitis 153 Platelet Lenfosit Oranı ve Akut Apendisit <i>Şahin Kahramanca, Gülay Özgehan, Oskay Kaya, İsmail Emre Gökce, Tevfik Hadi Küçükpınar, Hülagü Kargıcı, Mehmet Fatih Avşar</i> doi: 10.5505/kjms.2017.97759	153
OLGU SUNUMU / CASE REPORT	
Imaging Findings for Methanol Intoxication 158 Metanol Intoksikasyonunda Görüntüleme Bulguları <i>Mustafa Gök, Özüm Tunçyürek, Ersen Ertekin, Yelda Özsunar Dayanır</i> doi: 10.5505/kjms.2017.91259	158
Metastasis to The Tunica Vaginalis as an Initial Manifestation of Occult Hepatoid Type Gastric Cancer: A Case Report 162 Tunika Vajinalis Metastazi ile Prezante Olan Okkult Hepatoid Tip Mide Kanseri: Olgu Sunumu <i>Yavuz Metin, Nurgül Orhan Metin, Oğuzhan Özdemir, Hakkı Uzun, Recep Bedir</i> doi: 10.5505/kjms.2017.93753	162
Management of Anesthesia in a Pregnant with Behçet’s Disease 166 Behçet Hastalığı Olan Gebede Anestezi Yönetimi <i>Erdiç Koca, Hasan Şayan</i> doi: 10.5505/kjms.2017.23500	166
DERLEME / REVIEW	
Importance of Anaplastic Lymphoma Kinase Gene Re-arrangements on Non-Small Cell Lung Cancer 169 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde Anaplastik Lenfoma Kinaz Gen Yeniden Düzenlemelerinin Önemi <i>Ayşe Feyda Nursal</i> doi: 10.5505/kjms.2017.15013	169
Diabetes Mellitus Tip 2’de İnkretin Temelli Tedaviler 174 Incretin Based Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus <i>Uğur Alp Göksu, Aysun Ünal</i> doi: 10.5505/kjms.2017.94830	174