

Yıl / Year : 2020

Cilt / Vol : 1

Sayı / Issue : 3

TIP DERGİSİ
JOURNAL OF MEDICINE

FORBES

Tıp dergiciliğinde yeni bir sayfa...



**Kurucu, İmtiyaz Sahibi ve Baş Editör /
Founder, Franchise Owner and Editor in Chief**

Doç. Dr. Mehmet Yekta Öncel
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve
Araştırma Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları - Neonatoloji
E-mail: dryekta@gmail.com
Orcid: 0000-0003-0760-0773

Editörler / Editors

Prof. Dr. Servet Akar
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
İç Hastalıkları - Romatoloji
E-mail: servet.akar@gmail.com
Orcid: 0000-0002-3734-1242

Prof. Dr. Berna Dirim Mete
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Radyoloji
E-mail: berna.dirim@idu.edu.tr
Orcid: 0000-0002-2380-4197

Doç. Dr. Banu İşbilen Başok
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi /
Tıbbi Biyokimya
E-mail: drisbilen@yahoo.com
Orcid: 0000-0002-1483-997X

Doç. Dr. Halil Gürsoy Pala
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi /
Kadın Hastalıkları ve Doğum - Perinatoloji
E-mail: gursoypala@yahoo.com
Orcid: 0000-0003-1569-4474

Yönetim Yeri / Administrative Office

İzmir Buca Seyfi Demirsoy EAH,
Başhekimlik, Buca/İzmir
Tel: +90-232-452 66 66
E-mail: forbestipdergisi@gmail.com

Dizgi-Grafik / Graphics

Arzu Deniz ÖLMEZ
Ayfer ERYEŞİL

Yayın Koordinatörü / Publication Coordinator

Hira Gizem FİDAN

Yayın Türü: Yaygın Süreli

Yayınevi / Publisher

LOGOS YAYINCILIK TİC. A.Ş.
Yıldız Posta Cad. Sinan Apt. No. 36 D. 63/64 34349
Gayrettepe-İstanbul

Tel : (0212) 288 05 41
Faks : (0212) 211 61 85
E-mail : logos@logos.com.tr
web : www.logosyayincilik.com

2020

Cilt / Volume: 1

Sayı / Issue: 3

Forbes Tıp Dergisi, İzmir Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin yaygın organıdır.

Dergi dört ayda bir yılda 3 sayı (Mart, Ağustos, Aralık) olarak yayımlanan açık erişim, ücretsiz ve hakemli bir dergidir.

Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenmektedir.

Yayın politikaları ve yazım rehberine www.forbestip.org adreslerinden ulaşılabilir.

Forbes Journal of Medicine is the publication of İzmir Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital.

It is published three times a year (March, August, December)
FJM is an open access, free and pre-reviewed Journal

It is indexed by the Turkey Citation Index.

You can reach publication policies and writing guide from www.forbestip.org

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

©All rights are reserved. Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to Forbes. Reproduction without prior written permission of part or all of any material is forbidden. The journal complies with the Professional Principles of the Press.

Editör Yardımcıları / Editorial Assistants

Doç. Dr. Hakan Gülmez
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi
/ Aile Hekimliği
E-mail: hakan.gulmez@idu.edu.tr
Orcid: 0000-0001-5467-3743

Dr. Öğr. Üyesi Esra Duğral
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Göğüs Hastalıkları - Fizyoloji
E-mail: esra.dugral@deu.edu.tr
Orcid: 0000-0001-9783-7752

Dr. Öğr. Üyesi M. Burak Öztıp
Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Genel Cerrahi
E-mail: burakoztop@yahoo.com
Orcid: 0000-0003-2713-6381

Dr. Öğr. Üyesi Oktay Ulusoy
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Çocuk Cerrahisi
E-mail: oktay.ulusoy@deu.edu.tr
Orcid: 0000-0002-0992-8724

Uzm. Dr. Mustafa Küçük (Yazı İşleri Müdürü)
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma
Hastanesi / Acil Tıp
E-mail: mustafa.kucuk8@saglik.gov.tr
Orcid: 0000-0002-2699-1231

Dil Editörleri / Language Editors

Doç. Dr. Ahu Pakdemirli
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Gülhane Tıp Fakültesi / Fizyoloji
E-mail: ahu@pakdemirli.com

Dr. Gürkan Kazancı
Ümit Özkan

Biyostatistik Danışmanı / Biostatistics Consultant

Doç. Dr. Ferhan Elmalı
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Biyostatistik
E-mail: elmaliferhan@yahoo.com

Yayın Sekreteri / Publication Secretary

Gül Aslan
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma
Hastanesi / Eğitim Birimi
E-mail: gul.aslan2@saglik.gov.tr

Uzm. Dr. Hüseyin Acar
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi / Acil Tıp

Prof. Dr. Murat Aksun
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Anesteziyoloji ve
Reanimasyon

Doç. Dr. Saliha Aksun
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Tıbbi Biyokimya

Prof. Dr. Ayşe Berna Anıl
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Çocuk Yoğun Bakım

Prof. Dr. Murat Anıl
İzmir Demokrasi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Çocuk Acil

Doç. Dr. Melda Apaydın
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi / Radyoloji

Uzm. Dr. Cenk Sinan Atalay
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve
Araştırma Hastanesi /
Kalp Damar Cerrahisi

Doç. Dr. Yeliz Çağan Appak
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Çocuk Gastroenteroloji

Doç. Dr. Arzu Latife Aral
İzmir Demokrasi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / İmmünoloji

Dr. Öğr. Üyesi Pınar Ayvat
İzmir Demokrasi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Anesteziyoloji ve
Reanimasyon

Prof. Dr. Maşallah Baran
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Çocuk Gastroenteroloji

Dr. Öğr. Üyesi Aysel Başer
İzmir Demokrasi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Tıp Eğitimi

Prof. Dr. Erem Kaan Başok
İzmir Ekonomi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Üroloji

Doç. Dr. Merve Gürsoy Bulut
İzmir Demokrasi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Radyoloji

Dr. Öğr. Üyesi Başak Büyük
İzmir Demokrasi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Histoloji-Embriyoloji

Doç. Dr. Hafize Öztürk Can
Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Fakültesi / Ebelik Bölümü

Doç. Dr. Fuat Emre Canpolat
Ankara Şehir Hastanesi /
Neonatoloji

Doç. Dr. Gönül Çatlı
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Çocuk Endokrinoloji

Doç. Dr. Mehmet Nevzat Çizmeçi
Toronto Üniversitesi Çocuk
Hastanesi, Kanada / Neonatoloji

Öğretim Görevlisi İstemihan Çoban
İzmir Demokrasi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Anatomi

Prof. Dr. Belde Kasap Demir
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Çocuk Nefroloji -
Çocuk Romatoloji

Prof. Dr. Can Duman
İzmir Demokrasi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Tıbbi Biyokimya

Prof. Dr. Bumin Nuri Dündar
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Çocuk Endokrinoloji

Prof. Dr. Nihal Olgaç Dündar
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Çocuk Nöroloji

Uzm. Dr. Rahmi Gökhan Ekin
Foça Devlet Hastanesi / Üroloji

Doç. Dr. Umud Elboğa
Gaziantep Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Nükleer Tıp

Doç. Dr. Kayı Eliaçık
Tepecik Eğitim ve Araştırma
Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları

Doç. Dr. Mustafa Emiroğlu
Tepecik Eğitim ve Araştırma
Hastanesi / Genel Cerrahi

Prof. Dr. Ömer Erdeve
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Neonatoloji

Prof. Dr. Kıvanç Ergen
İzmir Demokrasi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Biyofizik

Doç. Dr. Pınar Gençpınar
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Çocuk Nöroloji

Dr. Öğr. Üyesi Gamze Gökcalp
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Çocuk Acil

Doç. Dr. Salih Gözmen
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi / Çocuk Hematoloji

Doç. Dr. Serhat Gür
Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Genel Cerrahi

Uzm. Dr. Erkan Güvenç
İzmir İl Sağlık Müdürlüğü /
Acil Tıp

Dr. Öğr. Üyesi Güven Güvendi
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Tıbbi Fizyoloji

Doç. Dr. Muhammet Ali Kanık
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Doç. Dr. Cem Karadeniz
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Çocuk Kardiyoloji

Doç. Dr. Eda Karadağ Öncel
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi /
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları

Dr. Öğr. Üyesi Müge Karakayalı
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Mikrobiyoloji

Hm. Özden Karakoç
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma
Hastanesi / Eğitim Hemşireliği

Doç. Dr. Ömer Kartı
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Göz Hastalıkları

Prof. Dr. Derya Özer Kaya
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Fakültesi / Fizyoterapi

Dr. Selahattin Keskindemirci
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Dr. Öğr. Üyesi Osman Hasan Tahsin Kılıç
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Dr. Öğr. Üyesi Melis Köse
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Çocuk Metabolizma Hastalıkları

Dr. Osman Nuri Kurt
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Doç. Dr. Esra Meltem Koç
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Aile Hekimliği

Prof. Dr. Barış Önder Pamuk
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
İç Hastalıkları - Endokrinoloji

Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Sofuoğlu
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Halk Sağlığı

Prof. Dr. Esra Arun Özer
Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Neonatoloji

Hm. Merdiye Öztürk
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma
Hastanesi / Sağlık Bakım Hizmetleri

Doç. Dr. Burak Cem Soner
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Tıbbi Farmakoloji

Doç. Dr. Melih Kaan Sözmen
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Halk Sağlığı

Doç. Dr. Nimet Şenoğlu
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi /
Yoğun Bakım

Prof. Dr. Mehmet Şenoğlu
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi /
Nöroşirürji

Prof. Dr. Zeynep Gülden Sönmez Tamer
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Tıbbi Mikrobiyoloji

Dr. İbrahim Tuğlu
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Prof. Dr. Tuba Tuncel
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Çocuk Alerji ve İmmünoloji

Prof. Dr. Murat Ulukuş
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Kadın Hastalıkları ve Doğum

Prof. Dr. Ayşe Gülden Diniz Ünlü
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Tıbbi Patoloji

Doç. Dr. Umur Varol
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
İç Hastalıkları - Onkoloji

Doç. Dr. Sadık Yurttutan
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi /
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Neonatoloji

Doç. Dr. Şefik Kaan Yücel
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi /
Anatomi

Forbes Tıp Dergisi'nde daha önce başka bir yerde yayınlanmamış, hakem değerlendirmesinde olmayan ve Dergi Yayın Kurulu ve Danışma Kurulu tarafından değerlendirilerek uygun bulunan yazılar basılır. Yayınlanan yazı ve resimlerin tüm hakları dergiye aittir. Dergiden alıntı yapıldığı takdirde dergi kaynak olarak belirtilmelidir. Dergimiz Türkiye Atif Dizininde indekslendiğinden makaleler hazırlanırken, dizinde yer alan diğer ulusal dergilerden atif yapılması önerilmektedir (www.atifdizini.com).

Buna bağlı olarak makalelerinizde yer alan anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden (Türkiye Bilim Terimleri: MeSH (Medical Subject Headings) terimlerinin, Türkçe karşılıklarını içeren anahtar kelimeler dizinidir) seçilmesi gerekmektedir.

Araştırma makaleleri; Bu bölümde Tıp ve Sağlık Bilimleri alanında yapılan temel veya klinik araştırmalara ilişkin çalışmalar yer almaktadır. Bu makaleler randomize kontrollü çalışmalar, gözlemsel çalışmalar, tanımlayıcı çalışmalar, tanısall doğruluk çalışmaları, sistematik incelemeler ve meta-analizler, randomize olmayan davranışsal ve halk sağlığı müdahale denemeleri, deneysel hayvan denemeleri veya diğer herhangi bir klinik veya deneysel çalışmayı içerebilir. Bu tür yazılar 3500 sözcüğü geçmemeli ve etik kurallara uygun olarak kaleme alınmış olmalıdır. Araştırma makaleleri yazım düzeni şöyle olmalıdır: Türkçe ve İngilizce Özet (en fazla 250 kelimedenden oluşmalı), Giriş, Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç ve Kaynaklar

Derleme; Güncel ve gereksinime yönelik konularda, ulusal ve uluslararası literatür kullanılarak konu ile ilgili tartışmaların ve yazar/yazarların görüşlerinin ortaya konduğu çalışmalardır. Bu tür yazılar 5000 sözcüğü geçmemeli ve etik kurallara uygun olarak kaleme alınmış olmalıdır. Derleme yazım düzeni şöyle olmalıdır: Türkçe ve İngilizce Özet (en fazla 250 kelimedenden oluşmalı), Giriş, Konu ile ilgili başlıklar ve Kaynaklar

Olgu Sunumu; Nadir görülen, tanı, tedavi ve bakımda farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla desteklenmiş olmalıdır. Bu tür yazılar 2000 sözcüğü geçmemeli ve etik kurallara uygun olarak kaleme alınmış olmalıdır. Olgu sunumu yazım düzeni şöyle olmalıdır: Türkçe ve İngilizce Özet (en fazla 150 kelimedenden oluşmalı), Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma ve Kaynaklar

Editöre Mektup; Daha önce basılmış yazılarla ilgili görüş, katkı, eleştiriler ya da farklı bir konu üzerindeki deneyim ve düşünceler için editöre mektup yazılabilir. Bu tür yazılar 1000 sözcüğü geçmemeli ve etik kurallara uygun olarak kaleme alınmış olmalıdır. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır.

Dergiye gönderilen yazılar Microsoft Word programında, her sayfa yanında 2,5 cm boşluk bırakılarak, Times New Roman 12 punto yazı karakterinde ve 2 satır aralığında yazılmalıdır. Sayfa numaraları metnin başladığı sayfadan başlayarak sağ alt köşede belirtilmelidir. Araştırma makaleleri ve derleme 30, olgu sunumları 15 sayfayı geçmemelidir.

Yazılar; <http://www.journalagent.com/forbes> internet adresinden online olarak sisteme yüklenebilir. Sorumlu yazarın "Telif Hakkı Onay Formu"nu doldurup, imzalayarak yazı ile göndermesi gerekmektedir.

Yazıda aşağıdaki bölümler bulunmalıdır.

- Başlık sayfası:** Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), yazarların ad-soyadları, unvanları, çalıştıkları kurum ve adresleri, iletişimden sorumlu yazarın adı, telefonu, e-posta ve yazışma adresi belirtilmelidir. Başka yerde yayınlanmamış olduğu, bildiri olarak sunulmuş ise bilgisi, çalışmayı destekleyen herhangi bir birim varsa bu sayfaya yazılmalıdır. Bu bilgiler online sisteme girilir. Bu bilgiler ana metin dosyasının içine koyulmaz.
- Özet ve anahtar kelimeler:** Türkçe makaleler İngilizce özet, İngilizce makaleler Türkçe özet içermelidir. Özette kısaltma kullanılmamalıdır. Türkçe ve İngilizce (Index Medicus MeSH'e ve Türkiye Bilim Terimleri'ne uygun olarak seçilmiş) en fazla beş adet anahtar sözcük kullanılmalıdır. Bu bilgiler online sisteme girilir. Yüklenen ana metin dosyasının içine koyulmaz.
- Ana metin:** Araştırma yazılarında giriş, gereç ve yöntem, sonuçlar, tartışma ve kaynaklar bölümleri olmalıdır. Olgu sunumlarında giriş, olgu/olgular, tartışma ve kaynaklar bölümleri yer almalıdır. Tablolar ve resim alt yazıları kaynaklardan sonra gelmelidir. Bu bölümde yazar ve kurum adı belirten ifade bulunmamasına dikkat edilmelidir. Yazı daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuş ise toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilerek bu bölümün sonunda ayrıca yazılmalıdır.
- Kaynaklar:** Kaynaklar Vancouver stiline uygun yazılmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Kaynak yazımında aşağıda belirtilen kurallara dikkat edilmelidir. Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları metinde cümlelerin sonunda veya yazar adı geçmişse isimden hemen sonra üst simge olarak belirtilmelidir. Örnek.¹, Örnek.^{1,2}, Örnek.²⁻⁵ Dergilerin adları Index Medicus'da kullanılan biçimde kısaltılmalıdır. Yazar sayısı 6 ve altında ise tüm yazarlar belirtilir. Yazar sayısı altıdan fazla ise, ilk üç isimden sonra "ve ark. (et al.)" yazılmalıdır.

ÖRNEKLER

Dergi:

Yazar sayısı 6 ve altında ise tüm yazarlar belirtilir.

- Campbell MR, Fisher J, Anderson L, Kreppel E. Implementation of early exercise and progressive mobility: Steps to success. Crit Care Nurse. 2015;35(1):82-8. doi: 10.4037/ccn2015701.

Eğer yazar sayısı 6'dan fazla ise ilk üç yazar belirtilir.

- Aiken LH, Sermeus W, Van den Heede K, et al. Patient safety, satisfaction, and quality of hospital care: Cross sectional surveys of nurses and patients in 12 countries in Europe and the United States. BMJ. 2012;344:e1717. doi: 10.1136/bmj.e1717.

Makalenin DOI numarası yok ise internet ulaşım adresi verilir.

- Pokorny ME, Koldjeski D, Swanson M. Skin care intervention for patients having cardiac surgery. Am J Crit Care. 2003;12(3):535-44. Available from: <http://ajcc.aacnjournals.org/content/12/6/535.full>.

pdf+html?sid=f587c6d5-92a3-4971-8367-f18cd1cd63f0

Dergi eki (Supplement):

- Ahrens T. Severe sepsis management: Are we doing enough? Crit Care Nurse. 2003; 23(Suppl 5):2-15. Available from: <http://ccn.aacnjournals.org/content/23/5/S2.full.pdf+html>

Kitaplar:

- Jarvis C. Physical Examination and Health Assessment. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.

Editör bilgisi var ise:

- Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wieczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

Kitap içi bölüm:

- Finke LM. Teaching in nursing: the faculty role. In: Billing DM, Halstead JA, editors. Teaching in Nursing: A Guide for Faculty. 3rd ed. USA: Saunders & Elsevier; 2009. p. 3-17.

Çeviri kitap:

- Ferry DR. ECG in Ten Days [On Günde Temel Elektrokardiyografi]. Kahraman M, translator. İstanbul: Ekbil A.Ş.; 2001.

Çeviri kitap bölümü:

- Tolay E. Planlamanın temelleri. In: Robbins SP, Decenzo DA, Coulter M. editors. Yönetimin Esasları: Temel Kavramlar ve Uygulamalar. Öğüt A, translator. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık; 2013. p. 104-29.

Elektronik kitap:

- Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. Clinical Neurology. 9th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2015. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1194>

Elektronik rapor/doküman:

- World Health Organization. World Alliance for Patient Safety Forward Programme 2008-2009. 1st ed. France; 2008. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70460/1/WHO_IER_PSP_2008.04_eng.pdf
- İzmir Halk Sağlığı Müdürlüğü. Sağlık Bakanlığı Yoğun Bakım Ünitelerinin Standartları. İzmir; 2007. Available from: http://www.ihsm.gov.tr/indir/mevzuat/genelgeler/G_13082007_1.pdf

Tezler:

- Bayram TY. Üniversitelerde örgütsel sessizlik [master's thesis]. Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2010.
- Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

5. **Tablolar:** Tablolar ana metin içinde kaynaklardan sonra gelmeli, makale içindeki geçiş sırasına göre Latin rakamlarıyla numaralandırılmalı, metinde parantez içinde gösterilmeli, kısa-öz bir başlık taşımalıdır. Tablo numarası ve başlığı tablonun üstünde, tablo açıklamaları ve kısaltmalar altta yer almalıdır.

6. **Resimler ve şekiller:** Metin içinde kullanım sıralarına göre Latin rakamlarıyla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir. Dijital kamera ile çekilmiş fotoğraflar en az 300 dpi çözünürlükte, 1280x960 piksel boyutunda çekilmiş, jpg veya tiff formatlarında kaydedilmiş olmalıdır. Her resim ve şekil ayrı bir belge olarak hazırlanmalı, gönderme formuna uygun olarak yazının ekleri olarak gönderilmelidir. Resim ve şekil alt yazıları: Alt yazılar ana metinde kaynaklardan sonra gelmeli, kısa ve öz bir şekilde yazılmalı, kullanılan boya/yöntem ve orijinal büyütme bildirilmelidir. Şekillerde kullanılan semboller ve harfler tanımlanmalıdır.

7. **Etik Kurul Onayı, Çıkar Çatışması, Finansal Destek, Hasta Onamı ve Yazar Katkısı:** Bu bölümler yazının sonunda, kaynaklardan önce yer almalıdır.

8. **Teşekkür Bölümü:** Bu bölüm yazının sonunda, kaynaklardan önce yer almalıdır.

Kaynakça, Gönderme ve Atıf Kontrolü

Bilimsel araştırmalar daha önce yapılmış olan çalışmaların üzerine geliştirilir. Yapılan çalışmalarda daha önce yapılmış çalışmalara belirli kurallar çerçevesinde gönderme ve atıf yapılarak kaynak gösterilir. Bilimsel çalışmalarda bilerek ya da bilmeyerek yapılan hatalar çalışmanın ve yayının güvenilirliğini zedelemektedir.

Forbes Tıp Dergisi yayın etiği kapsamında değerlendirme sonucu kabul edilen çalışmaların gönderme ve atıflarının doğru ve eksiksiz verilmesini zorunluluk olarak görmektedir. Bu kapsamda her çalışma kabul edildikten sonra yayın kurulunun uygun bulduğu bir firma tarafından kaynakça, gönderme ve atıf kontrolünden geçirilir. Gerçekleştirilen kontrolün maddi sorumluluğu yazar(lar)a aittir.

Kabul edilen çalışmaların kaynakça, gönderme ve atıf kontrolü Türkçe ve İngilizce tam metin için aşağıdaki adımlarda yapılmaktadır:

- Kaynakça Vancouver Kaynak Gösterme Kurallarında yer alan usul ve esaslara uygun olarak düzenlenir.
- Kaynakçada yer alan her bir atıfa ait metin içi göndermelerin usul ve esaslara göre verilip verilmediği kontrol edilir, hatalı olanlar düzeltilir.
- Metin içi göndermelerin atıfları kontrol edilir. Eksik olanlar yazarlardan talep edilir, hatalı olanlar düzeltilir.

Türkçe tam metin için Türkçe, İngilizce metin için İngilizce kaynak gösterme usul ve esasları dikkate alınır.

Mizanpaj ve Dizgi İşlemleri

Forbes Tıp Dergisi makalelerin şekilsel bütünlüğü, okunabilirliği ve standartlar gereği tek tip ve eksiksiz bir sayfa düzeni ile baskı biçimini zorunlu kılar. Bu bağlamda intihal denetimi ve kaynakça düzenlemesi tamamlanan çalışmaların sayfa düzeni ve dizgisi yayın kurulunun uygun bulduğu bir firma tarafından gerçekleştirilir.

DOI Numarasının Verilmesi

Digital Object Identifier (DOI) elektronik ortamda yayınlanan her çalışmanın tanımlanmasına ve erişilmesine olanak sağlayan benzersiz bir erişim numarasıdır. Forbes Tıp Dergisi'nde yayınlanan veya erken görünümdeki her çalışma için DOI numarası verilmesi zorunludur.

Kabul aşamasından sonra intihal denetimi, kaynakça kontrolü ve baskı hali hazırlanan çalışmalara yayın kurulu tarafından DOI numarası verilir.

Erken Baskı

Forbes Tıp Dergisi güncel ve özgün bilginin yayılmasını önemsemektedir. Bu kapsamda değerlendirme aşamasını tamamlayarak kabul edilen ve kabulden sonraki süreçleri tamamlanan çalışmalar elektronik olarak erken baskıda yayınlanır. Erken baskıda yayınlanan çalışmalar yayın kurulunun uygun bulunduğu cilt ve sayıda sayfa sayısı verilerek yayınlanır ve erken baskıdan kaldırılır. Erken baskıdaki çalışmalar normal sayıda yayınlanacak son sürüm olmayabilir. Son yayınlanacak halinde çalışmaların üzerinde küçük düzenlemeler yapılabilir.

Dil Düzenlemesi

Forbes Tıp Dergisi'ne gönderilen çalışmalar tam metin dilinin (Türkçe ve İngilizce) dil bilgisi kurallarına ve bilimsel alanyazınına uygun, sade ve açık bir dil kalitesine sahip olmalıdır. Çalışmalar yabancı kelimelerden arındırılmış temiz ve akıcı bir dille yazılmalıdır. Bu kapsamda çalışmaların değerlendirme için gönderilmeden önce redakte edilmiş olması yayın süreçlerinin daha sağlıklı bir şekilde sürdürülmesini sağlamaktadır.

- Elsevier Dil Servisi, <http://webshop.elsevier.com/languageservices/>
- Editage, <http://www.editage.com/>
- Enago, <http://www.enago.com/>

Yazarlar Tarafından Uyulması Gereken Etik İlkeler

Dergimize yazı gönderen yazarlar; aşağıda belirtilen etik ilkelere kesinlikle uymak zorundadırlar.

1. "İnsan" ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda "Helsinki Bildirgesi", "İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu" ve "İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu"nda belirtilen esaslara ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın ilgili yönetmeliklerine uygunluk ilkesini kabul eder.
2. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, "Klinik Araştırmalar Etik Kurul"undan izin alınması ve ilgili belgenin dergiye gönderilmesi zorunludur.
3. Yazarlar, makalenin "Metod" bölümünde ilgili etik kuruldan ve çalışmaya katılmış insanlardan imzalı "Bilgilendirilmiş gönüllü olur" (informed consent) belgesini aldıklarını belirtmek zorundadır. Etik Kurul onayının bir kopyasının dergiye gönderilmemesi durumunda yazı yayınlanmayacaktır.
4. Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan veya gereği durumunda yasal temsilcisinden "Bilgilendirilmiş gönüllü olur" (informed consent) belgesi alınmalı ve makalenin olgu sunumu başlığı altında yazılı olarak ifade edilmelidir. Hastadan veya yasal temsilcisinden alınan "Bilgilendirilmiş gönüllü olur" belgesi dergiye yollanmalıdır.
5. Çıkar Çatışmaları: Yazarlar, makaleleriyle ilgili çıkar çatışmalarını (varsa) bildirmelidirler. Eğer makalede dolaylı veya dolaysız ticari bağlantı (istihdam edilme, doğrudan ödemeler, hisse senedine sahip olma, firma danışmanlığı, patent lisans ayarlamaları veya hizmet bedeli gibi) veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu, editöre sunum sayfasında ve ayrıca makalede kaynaklar bölümünden önce "Çıkar çatışması" başlığı altında bildirmek zorundadır.
6. Yazarlık Katkısı: Çok yazarlı makalelerde yazarların araştırmaya katkıları (fikir oluşturma, çalışma tasarımı, deneysel uygulamalar, istatistik, makalenin yazımı, vb) açıklanmalı ve imzalı olarak editöre (yayın hakkı devir formu kapsamı içinde) sunulmalıdır. Yazarlık katkısı bilgisi, kaynaklar bölümünden önce makalede bildirilmek zorundadır.
7. Maddi destek: Araştırma için alınmış finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (istatistiksel analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa açıkça makalenin kaynaklar bölümünden önce bildirilmek zorundadır. Ayrıca yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler: (1) Çalışmanın tasarımı, (2) Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması, (3) Raporun yazılması, (4) Yayın için gönderilmesine karar verilmesi.

Yazarlar için Kontrol Listesi

Başvuru sürecinde yazarlar gönderilerinin aşağıdaki listede bulunan tüm maddelere uygunluğunu kontrol etmelidirler, bu rehberle uymayan başvurular yazarlara geri gönderilecektir.

- Gönderilen yazı daha önceden yayımlanmamış, ya da başka bir dergiye eşzamanlı değerlendirilmek üzere sunulmamış olmalıdır.
- Gönderi dosyası Microsoft Word dokümanı dosyası biçiminde olmalıdır. Tablolar ve resim alt yazıları kaynaklardan sonra gelmelidir. Resimlerin kaliteli kopyaları ek dosya olarak gönderilmelidir.
- Orijinal Araştırmalar için "Etik Kurul Onay Belgesi" nin örneği sisteme yüklenmelidir.
- "Telif Hakkı Devir Formu" imzalandıktan sonra sisteme yüklenmelidir.
- Çalışmanın içinde yazar adı, kurum bilgisi, etik kuruluna dair teşekkür yazısı vb olmadığından emin olunuz. Çalışmanızın hakem değerlendirmesinde "blind review" ilkesince tarafsız bir şekilde ele alınabilmesi açısından bu önemlidir.
- Çalışmanızın konu bakımından yeterli ve uygun bulunması durumunda intihal denetimine alınacağını unutmamalı ve çalışmayı hazırlarken intihal kapsamına girecek alıntılar yapmaktan kaçınmalısınız.
- Makaleniz; tez, bildiri özeti, poster vb bir çalışmadan üretilmişse, bunu tarihini belirterek dip not olarak verdiğinizden emin olunuz.
- Çalışmanızın yayımlanması için yayınevi tarafından size gelen son bilgilendirmede çalışmanızı dikkatlice kontrol ettiğinizden emin olmanız gerekmektedir. Çalışma yayımlandıktan sonra üzerinde herhangi bir değişiklik yapmak mümkün olmayacaktır.

Manuscript Preparation

In the Forbes Journal of Medicine, the articles which have not been published elsewhere, which are not evaluated by the referee and evaluated by the Editorial Board and Advisory Board are printed. All rights of published texts and images belong to the magazine. As the journal is indexed in the Turkish Citation Index, we recommend citations from other national journals (www.atfidizini.com).

According to this, your article's keywords of your article must be selected from the term of Sciences of Turkey (Turkey Science Terms: MeSH (Medical Subject Headings) terms, keywords are the directory containing the Turkish equivalent).

Research articles: These articles are for basic or clinical researches in the field of Medicine and Health Sciences. These articles may include randomized controlled trials, observational studies, descriptive studies, diagnostic accuracy studies, systematic reviews, and meta-analyses, non-randomized behavioral and public health intervention trials, experimental animal trials, or any other clinical or experimental study. Such articles should not exceed 3500 words and should be written under ethical rules. Research articles spelling should be as follows: Turkish and English Abstract (should not exceed 250 words), Introduction, Method, Findings, Discussion, Conclusion, and References.

Review: These are the studies in which the discussions and the opinions of the authors/authors are put forward by using national and international literature on current and need-oriented subjects. Such articles should not exceed 5000 words and should be written following ethical rules. The writing order of the review should be as follows: Turkish and English Abstract (maximum 250 words), Introduction, Titles related to the subject, and References.

Case Report: These are articles on cases that differ in diagnosis, treatment, and care. It should be supported by a sufficient number of photographs. Such articles should not exceed 2000 words and should be written following ethical rules. Case report spelling should be as follows: Turkish and English Abstract (should not exceed 150 words), Introduction, Case Report, Discussion, and References.

Letter to the Editor: A letter can be written to the editor for comments, contributions, criticisms, or experiences and thoughts on a different topic about previously published articles. Such articles should not exceed 1000 words and should be written following ethical rules. The number of references is limited to 5.

The articles that were submitted in the journal should be written in the Microsoft Word program in A4 paper size, 1.5 cm spacing, 12 point font, and Times New Roman font leaving 2.5 cm space on each page. Page numbers must be specified in the bottom right-hand corner starting from the page where the text starts. The research articles and review should not exceed 30 pages, case reports should not exceed 15 pages.

Articles can be submitted online at <http://www.journalagent.com/forbes>. The author/authors should fill in the "Copyright Transfer Form" and submit it with the original signature.

The article should contain the following sections:

- 1. Title page:** The title of the article (in Turkish and English), names and titles of the authors, their institution and addresses, the name of the author responsible for communication, telephone, e-mail, and correspondence address should be specified. The information that has not been published elsewhere, if it is presented as a paper, should be written on this page if there is any unit supporting the study. This information is entered into the online system. This information is not put in the main text file.
- 2. Abstract and keywords:** Turkish articles should contain an English abstract, and English articles should contain a Turkish abstract. Abbreviations should not be used in the abstract. A maximum of five keywords should be used in Turkish and English (selected following Index Medicus MeSH). This information is entered into the online system. It is not put in the main text file loaded.
- 3. Main text:** Research articles should have an introduction, materials, and methods, results, discussion, and reference sections. Case reports should include an introduction, case/facts, discussion, and reference sections. Tables and captions should come after the references. It should be paid attention that there is no statement indicating the author and institution name in this section. If the article has been presented at a scientific meeting before, the name of the meeting, date, and place should be written separately at the end of this section.
- 4. References:** References should be written in the Vancouver style. The authors are responsible for the accuracy of the references. The following rules should be observed in the source writing. References should be numbered according to the order of use in the text, their numbers should be indicated at the end of the sentence or, if the author's name is mentioned, as superscript right after the name. Example.¹, Example.^{1,2}, Example.²⁻⁵ The names of the journals should be abbreviated as used in Index Medicus. If the number of authors is 6 or less, all authors are specified. If the number of authors is more than six, after the first three names "et al. (et al.)" should be written.

EXAMPLES:

Journal:

If the number of authors is 6 or less, all authors are specified.

- Campbell MR, Fisher J, Anderson L, Kreppel E. Implementation of early exercise and progressive mobility: Steps to success. *Crit Care Nurse*. 2015; 35(1):82-8. doi: 10.4037/ccn2015701.

If the number of authors is more than 6, the first three authors are specified.

- Aiken LH, Sermeus W, Van den Heede K, et al. Patient safety, satisfaction, and quality of hospital care: Cross sectional surveys of nurses and patients in 12 countries in Europe and the United States. *BMJ*. 2012;344:e1717. doi: 10.1136/bmj.e1717.

If the article does not have a doi number, an internet address is provided.

- Pokorny ME, Koldjeski D, Swanson M. Skin care intervention for patients having cardiac surgery. *Am J Crit Care*. 2003;12(3):535-44. Available from: <http://ajcc.aacnjournals.org/content/12/6/535.full.pdf+html?sid=f587c6d5-92a3-4971-8367-f18cd1cd63f0>

Journal Supplement:

- Ahrens T. Severe sepsis management: Are we doing enough? *Crit Care Nurse*. 2003; 23(Suppl 5):2-15. Available from: <http://ccn.aacnjournals.org/content/23/5/S2.full.pdf+html>

Books:

- Jarvis C. *Physical Examination and Health Assessment*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.

If there is editor information:

- Breedlove GK, Schorfheide AM. *Adolescent pregnancy*. 2nd ed. Wiecezorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

Chapter in book:

- Finke LM. Teaching in nursing: the faculty role. In: Billing DM, Halstead JA, editors. *Teaching in Nursing: A Guide for Faculty*. 3rd ed. USA: Saunders & Elsevier; 2009. p. 3-17.

Translated book:

- Ferry DR. *ECG in Ten Days [On Günde Temel Elektrokardiyografi]*. Kahraman M, translator. İstanbul: Ekbil A.Ş.; 2001.

Chapter in translated book:

- Tolay E. Planlamanın temelleri. In: Robbins SP, Decenzo DA, Coulter M. editors. *Yönetimin Esasları: Temel Kavramlar ve Uygulamalar*. Ögüt A, translator. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık; 2013. p. 104-29.

eBook:

- Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. *Clinical Neurology*. 9th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2015. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1194>

Electronic report / document:

- World Health Organization. *World Alliance for Patient Safety Forward Programme 2008-2009*. 1st ed. France; 2008. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70460/1/WHO_IER_PSP_2008.04_eng.pdf

İzmir Halk Sağlığı Müdürlüğü. Sağlık Bakanlığı Yoğun Bakım Ünitelerinin Standartları. İzmir; 2007. Available from: http://www.ihs.gov.tr/indir/mevzuat/genelgeler/G_13082007_1.pdf

Thesis:

- Bayram TY. *Üniversitelerde örgütsel sessizlik [master's thesis]*. Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2010.
 - Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]*. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.
5. **Tables:** Tables should come after the references in the main text, should be numbered in Latin numerals according to the order in the article, should be shown in parentheses in the text, and should have a brief title. Table number and title should be above the table, table explanations and abbreviations should be below.
 6. **Pictures and figures:** They should be numbered in Arabic numerals according to their usage order in the text and should be shown in parentheses in the text. Photographs taken with a digital camera must be at least 300 dpi resolution, 1280x960 pixel size, saved in jpg or tiff formats. Each picture and figure should be prepared as a separate document and sent as attachments to the article in accordance with the submission form. Picture and figure captions: Subtitles should come after the sources in the main text, should be written briefly and briefly, and the paint/method used and the original magnification should be stated. Symbols and letters used in figures should be defined.
 7. **Ethics Committee Approval, Conflict of Interest, Financial Support, Informed Consent, and Author Contribution:** These sections should be placed at the end of the article, before the references.
 8. **Acknowledgment Section:** This section should be placed at the end of the article, before the references.

Reference, Cross-Reference and Citation Control

Scientific research is based on previous works on the scientific field. During the new studies, previous ones are cited and referred to in the context of certain rules. Scientific mistakes made in the studies, whether intentionally or unintentionally, are undermining the reliability of the publication.

Forbes Journal of Medicine considers that the references of the studies which are accepted after the evaluation must be given correctly and completely within the scope of publication ethics. In this context, every work that is accepted is passed from bibliography, cross-reference and citation control by a company which the board finds appropriate. The cost of the control carried out is the responsibility of the author(s).

The bibliography, cross-reference and citation control of accepted studies are conducted in the following steps for full text in Turkish and English:

- The bibliography is organized in accordance with the procedures and principles contained in the Vancouver Code of Conduct.
- It is checked whether the in-text citations of each reference are given according to the procedures and principles, and the ones that are incorrect are corrected.
- References to in-text citations are checked. The missing ones are requested from the writers, and the ones that are incorrect are corrected.

The procedures and principles of referring in Turkish are valid for Turkish full text and in English for English text.

Layout and Composition Operations

Forbes Journal of Medicine requires formality, readability, and uniformity of prints, with a uniform and complete page layout, in accordance with standards. In this context, a company which is approved by the publishing board arranges the page order and string of the studies completed with their plagiarism control and bibliographic regulation.

Dispatch of DOI Number

Digital Object Identifier (DOI) is a unique access number that allows identification and access of any work published in the electronic environment. It is mandatory to give a DOI number for every work published in Forbes Journal of Medicine or in early edition. After the acceptance stage, the DOI number is given by the editorial board to the studies which are accepted after plagiarism and bibliographic control and are prepared for printing.

Early Edition

Forbes Journal of Medicine values spreading of current and original information. In this context, studies that are accepted by completing the evaluation phase and completed after the acceptance process are electronically published in early printing. Early issued publications are published with the volume and number of pages that the editorial board considers appropriate and are removed from the early edition. Studies in early printing may not be the latest version to be published in the normal issue. Minor editing can be made on the work to be published as a final version.

Language Regulation

Work submitted to Forbes Journal of Medicine should have a clear and understandable language quality appropriate to the rules of the language of the full text language (Turkish and English) and the scientific literature. The work should be written in a clean and fluent language that is free from foreign words. In this context, the fact that studies being redacted before submission for evaluation ensures that the publishing processes are maintained in a healthier way.

- Elsevier Language Service, <http://webshop.elsevier.com/languageservices/>
- Editage, <http://www.editage.com/>
- Enago, <http://www.enago.com/>

Ethical Principles to be Followed by Authors

Authors who submit articles to our journal must strictly abide by the ethical principles stated below.

1. In all studies involving the “human” factor, the Declaration of Helsinki states the principles set out in the “Guide to Good Clinical Practices” and “Guide to Good Laboratory Practices” and T.C. It accepts the principle of compliance with the relevant regulations of the Ministry of Health.
2. In researches related to humans, it is obligatory to obtain permission from the Ethics Committee for Clinical Investigations and submit the relevant documentary journal.
3. The authors must state that they have received an informed consent document signed by the relevant ethics committee and those involved in the study in the method section of the articles. If a copy of the approval of the Ethics Committee is not sent to the magazine, the article will not be published.
4. Regardless of the identity of the patient in the case presentations, “Informed Consent” documentation should be obtained from the patients or, where appropriate, the legal representative, and the article should be written in writing under the title of the case presentation. The “Informed volunteer” document must be sent to the journal from the patient or legal representative.
5. Conflicts of Interest: Authors should report conflicts of interest (if any) about their articles. If the article includes direct or indirect commercial relation (such as recruitment, direct payments, having stocks, company consultancy, patent licensing adjustments, or service fee) or an institution that provides financial support for the trial, the authors have to state that the article does not have any commercial relationship with the commercial product used, drug, company, etc. and, if the otherwise is present, then they have to state the nature of relationships in the cover letter as well as under the title of “Conflict of interest” before References section of the article.
6. Authoring Contribution: In many written articles, authors’ contributions to the research should be presented in an editorial form (within the scope of publication right transfer form), which should be explained and signed, such as idea formation, study design, experimental applications, statistics, writing of the article.
7. Financial support: Financial support for the research, donation, and all other editorials (statistical analysis, English/Turkish assessment) and/or technical assistance must be communicated before the article’s resource section. Also, the authors must declare the roles of sponsors in the following areas, (1) design of the employee, (2) data collection, analysis, and interpretation of the results, (3) writing of the report, (4) decision to submit for publication. The articles sent to the journal should be arranged to include the following sections.

Checklist for Authors

In the application process, authors should check the conformity of their submissions to all the materials listed below, those applicants who do not comply with this guideline will be returned to the authors.

- The submitted manuscript shouldn’t have been previously published or submitted to another journal simultaneously.
- The uploaded file should be in Microsoft Word document file format. Tables and captions should come after references. High-quality copies of the figures should be sent as attachments.
- For original articles, the copy of the “Ethics Committee Approval Certificate” should be uploaded.
- A signed copy of the “Copyright Transfer Form” should be uploaded.
- Be sure that the article doesn’t contain the author’s name, institutional information, thanks letter for the ethics committee, etc. This is important for referee evaluation of the article in terms of being objectively handled by the “blind review”.
- You should not forget that if your study is found sufficient and appropriate in terms of subject, it will be checked for plagiarism, and you should avoid making citations that will be within the scope of plagiarism as writing the article.
- If your article is produced from a thesis, abstract, poster, etc.; be sure to state it as a foot note with the date.
- For your article to be published, you need to make sure that you carefully check your article in the latest information sent by the publisher. It will not be possible to make any changes to the article after it is published.

İçindekiler / Contents

Derleme / Review

COVID-19 ve Sitokin Fırtınası

COVID-19 and Cytokine Storm

Mustafa Kurtuluş, İbrahim Pirim 55-60

Özgün Araştırmalar / Original Article

Prematür Ovaryen Yetmezlikli Hastalarda Karyotip Değerlendirmesi

Karyotype Evaluation in Patients with Premature Ovarian Failure

Aslı Akdöner, Murat Celiloğlu, Erkan Çağlıyan 61-67

Solumun Sıkıntısı Bulunan 1.250 Gram Üzeri Preterm Bebeklerde Profilaktik Kafein Kullanımının Yararları

Benefits of Prophylactic Caffeine Use in Preterm Infants with a Birthweight Over 1250 g and Respiratory Distress

Ezgi Yangın Ergon, Rüya Çolak, Meltem Kıvılcım, Meral Yıldız, Senem Alkan Özdemir, Ferit Kulalı, Şebnem Çalkavur 68-74

Fetal Santral Sinir Sistemi Anomalilerinin Değerlendirilmesi; Referans Merkez Perinatoloji Konsey Verileri

Evaluation of Fetal Central Nervous System Anomalies; Perinatology Council Data of a Reference Center

Meltem Koyuncu Arslan, Melek Akar, Halil Gürsoy Pala, Cüneyt Eftal Taner, Mehmet Yekta Öncel 75-78

Çinko Düzeylerinin Ölçümünde Matriks Seçimi

Matrix Selection for Measurement of Zinc Levels

Sema Kardeşler, Fatma Demet Arslan, İnanç Karakoyun, Banu İşbilen Başok, Ayfer Çolak 79-83

Impact of Reducing Irritative Symptoms in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer During BCG Instillation: A Pilot Study

Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanserinde BCG Verilmesi Sırasında İrritatif Semptomların Azaltılmasının Önemi: Bir Pilot Çalışma

Osman Köse, Yigit Akın, Hakan Gülmez, Erhan Ateş, Sacit Nuri Görgel, Serkan Özcan, Bülent Katı, Yüksel Yılmaz 84-89

Tissue Expression of ETS-Related Gene in Gastric Carcinomas

Mide Karsinomlarında ETS ile İlişkili Genin Doku Ekspresyonu

Sevil Sayhan, Gülden Diniz, İsmail Eren Birol, Dudu Solakoğlu Kahraman, Bülent Çalık 90-95

Olgu Sunumları / Case Reports

Hipofiz Yetmezliğinin Nadir Bir Nedeni: Hipofiz Sapı Kesinti Sendromu ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları

A Rare Cause of Pituitary Deficiency: Pituitary Stalk Interruption Syndrome and Magnetic Resonance Imaging Findings

Atilla Hikmet Çilengir, Fatma Ceren Sarıoğlu, Nevin Çilengir, Berna Dirim Mete 96-100

Protracted Febrile Myalgia Associated with Fever of Unknown Origin

Nedeni Bilinmeyen Ateş ile İlişkili Uzamış Febril Miyalji Sendromu

Özlem Üzüm, Hayrullah Manyas, Kerem Yıldız, Abbasqulu Baghiro, Belde Kasap-Demir 101-104

The Importance of Imaging in the Diagnosis of Rectus Femoris Pyomyositis in a 35-Day-Old-Male Infant

Otuzbeş Günlük Bir Olguda Rektus Femoris Piyomyozitis Tanısında Görüntülemenin Önemi

Nurdan Uraş, İsmail Uraş 105-109

Editöre Mektup / Letter to the Editor

Fetal Programlanma Üzerine Bir Hipotez

A Hypothesis on Fetal Programming

Mürüvvet Elif Şimşir, Defne Engür 110-111

Dizin XI-XV

COVID-19 ve Sitokin Fırtınası

COVID-19 and Cytokine Storm

Mustafa Kurtuluş , İbrahim Pirim 

Cite as: Kurtuluş M, Pirim İ. COVID-19 ve sitokin fırtınası. Forbes J Med. 2020;1(3):55-60.

ÖZ

Geçmiş yüzyıldaki teknik ve bilimsel gelişmelerle, her ne kadar enfeksiyonların etyopatogenezi büyük oranda aydınlatılmış olsa da; günümüzde hala bir çok konu çok net değildir. Hocalarımızın “hastalık yoktur hasta vardır” sözü günümüzde de geçerliliğini korumaktadır. Çünkü enfeksiyonlarda patojenin virulansı kadar, konakçının immun cevabı da önem taşımakta ve hastalık seyri kişiye göre çok değişebilmektedir. Sitokin Fırtınası tam da konakçı cevabının çok fazla ön plana çıktığı bir hastalıklar grubunda görülmektedir. Bu nedenle daha çok Sitokin Fırtınası Sendromundan bahsedilir.

Sitokin Fırtınası Sendromu (Cytokine Storm Syndrome=CSS), farklı enflamatuvar etyolojiler nedeniyle ortaya çıkıp; karşı konulamayacak kadar şiddetli sistemik enflamasyon, hemodinamik dengesizlik, çoklu organ yetmezliği ve potansiyel olarak ölüme kadar götüren bir hastalık grubudur. İlk olarak 2003 yılında viral etken olarak İnfluenzada görüldükten sonra, günümüzde Coronaviridea familyasından en son insanda hastalık yaptığı tespit edilen SARS-Cov, MERS-CoV ve SARS-CoV2’de CSS görülmüştür. Yeni bulunan SARS-CoV2, milyonları tehdit eden COVID-19 hastalığına neden olmaktadır. COVID-19 hastalığında kontrolsüz olarak salınan proenflamatuvar medyatörler, akut respiratory distress syndrome (ARDS) ve sitokin fırtınası sendromuna neden olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Sitokin, sitokin fırtınası sendromu, COVID-19, SARS-CoV2

ABSTRACT

Although the etiopathogenesis of infections has been largely illuminated by technical and scientific developments in the past century; many issues are still not clear today. The motto “there is no disease, there is a patient” expressed by our instructors is still valid today. Because the immune response of the host is as important as the virulence of the pathogen in infections and course of the disease can vary a lot according to the individual Cytokine storm is seen exactly in a group of diseases where the host response is very prominent. For this reason, Cytokine Storm Syndrome (CSS) is mostly mentioned.

Cytokine Storm Syndrome (CSS) emerging due to different inflammatory etiologies; is an overwhelming systemic inflammation, hemodynamic imbalance, multiple organ failure, and potentially leading to death. After being first seen in Influenza in 2003 as a viral agent, CSS was seen in the most recent human diseases caused by SARS-Cov, MERS-CoV and SARS-CoV2 belonging to Coronaviridea family. The novel coronavirus SARS-CoV2 causes COVID-19, a pandemic threatening millions. Uncontrolled production of proinflammatory mediators contributes to acute respiratory distress syndrome (ARDS) and cytokine storm syndrome in COVID-19 disease.

Keywords: Cytokine, cytokine storm syndrome, COVID-19, SARS-CoV2

Received/Geliş: 04.11.2020

Accepted/Kabul: 09.12.2020

Publication date: 30.12.2020

Mustafa Kurtuluş

Tepecik Eğitim ve Araştırma

Hastanesi,

İzmir - Türkiye

✉ dr.mustafakurtulus@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-2327-6291

İ. Pirim 0000-0001-8485-3286

İzmir Katip Çelebi

Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Tıbbi Biyoloji ve Genetik

Anabilim Dalı,

İzmir, Türkiye



GİRİŞ

İlk *human pathogenic corona viruses (hCoVs)* 1966 yılında saptandı ve o zamandan beri daha çok soğuk algınlığı tablosu ortaya çıkaran ve %2-18 oranında tüm solunum sistemini tutan enfeksiyon nedeni olarak bilinirdi.^{1,2} Ancak, son 20 yıl içinde üç yeni Beta koronavirüs belirlendi ki bunlara; *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-CoV*, *Middle East Respiratory Syndrome (MERS)-CoV* ve *SARS-CoV2* isimleri kondu ve insanlarda yüksek oranda ölümcül tablolar yarattığı saptandı.^{3,4} En son bulunan hCoVs, SARS-CoV2 olup bugün (1 Aralık 2020) itibarıyla bütün dünyada, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre toplam 220 ülkede, 62.662.181 olguya karşılık 1.460.223 ölüme neden olan COVID-19 etkenidir.

İlk korona virüs pandemisi, SARS tarafından 2002 yılında Çin’de ortaya çıkıp, Avrupa ve Amerika kıtasına kadar yayılarak, gene Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 8.096 olası olguya karşılık, 774 ölüme neden olmuştur. Mortalite oranı %9,6 olmuştur. Ağırlıklı olarak koronavirüs ile ilgili çalışmalar bu dönemde başlamış ve COVID-19 pandemisine ait bilgilerimizin çoğu da bu çalışmalara dayanarak toplanmıştır. Mortalite oranı yaşa bağlıdır ve gençlerde bu oran %7 iken, 60 yaş üstündekilerde %55’e kadar çıkmaktadır.⁵ SARS hastalarının %20’si *acute respiratory distress syndrome (ARDS)*’ye ilerleyerek yoğun bakıma gereksinim göstermekte ve yarısı takip eden 28 gün içinde kaybedilmektedir.⁶

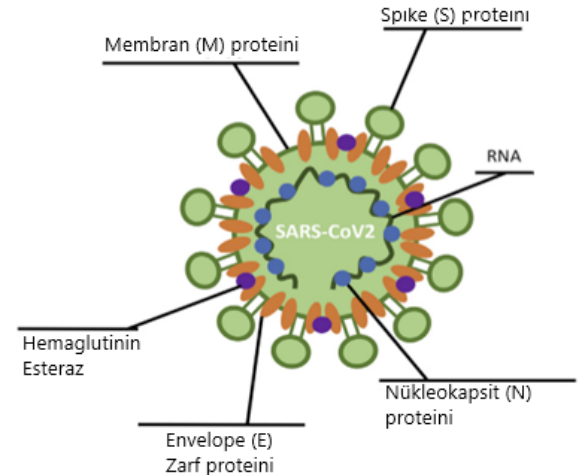
Elde edilen bu bilgiler 2012 yılındaki MERS salgınıyla perçinlenmiş ve dünya çapındaki olgulardan 2.494’ünde ciddi pnömoni ile başlayarak, ilerleyici çoklu organ yetmezliği ile %35-45 oranında ölüme neden olmuştur.⁷ Her iki salgında da klinik tablolar aynı olup; akciğer zedelenmesi (*acute lung injury=ALI*) ve ARDS ile sonuçlanan akciğerlerde masif enflamatuar hücre infiltrasyonu, serumda çok yükselmiş enflamatuar belirteçler, monosit/makrofaj aktivasyonunun bulguları, aktive olmuş koagülasyon ve pro-enflamatuar sitokin ve kemokin profilleri içermektedir.^{8,9} Yapılan hayvan deneylerinde, SARS’ta, akciğer enflamasyonunun 14 günlük bir viral boşluktan sonra iyice

arttığını göstermiştir ki bu da, hastalığın ağırlığının kontrolsüz viral replikasyon hızından çok, konakçının kontrolsüz immun yanıt ve onun yarattığı tahribat nedeniyle olduğunu düşündürmüştür.^{10,11}

Viral Yapı ve Hücreye Giriş Mekanizması:

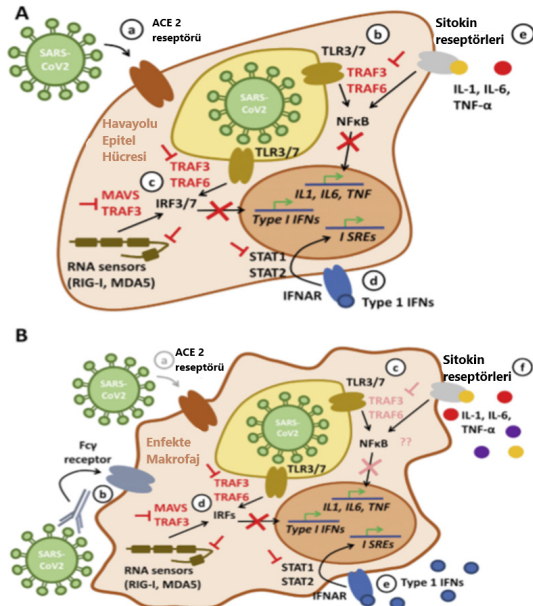
Koronavirüs daha çok hayvanlarda patojen olup, binlerce türünden yalnızca 7 tanesi insanda hastalık yapmaktadır.¹² 30 kb’lık tek zincir ve non-segmente RNA’sıyla, en büyük genomlu RNA virüsü olup, zarflıdır.¹³ Asıl rezervuarları yarasalar olup, aracı konakçıları SARS’ta misk kedileri, MERS’te develer ve COVID-19’da karınca yiyenlerdir (pangolin).¹⁴

S proteini, SARS-CoV ve SARS-CoV2 için hem patojenitesi hem de yönelimi için belirleyici olduğundan dolayı; nötralizan antikorların birincil hedefi olduğu gibi, aşı çalışmalarında da en önemli viral yapıdır. S proteinin yapısı, S-glikoproteinin oluşturduğu bir homotrimer şeklindedir ve iki subünit içerir ki S1 reseptörü tanıırken, S2 subüniti de membran içinde iyi korunmuş bir yapıda olup, viral füzyonu kolaylaştırmaktadır.¹⁶ SARS-CoV2’nin reseptör bağlanma bölgesinin amino asit dizilimi, SARS-CoV ile %74 benzerlik gösterdiği belirlenmiş olup, hücre içine giriş mekanizmalarının aynı olmasını açıklamaktadır.¹⁵ Buikisi konakçı hücre membranına bağlanmak için (*angiotensin converting enzyme*) ACE2 reseptörünü kullanırken, MERS-CoV *dipeptidyl peptidase-4 (DPP4)*’ü kullanmaktadır.¹⁶



Şekil 1. SARS-CoV2'nin yapısı.¹⁹

ACE2 reseptörü, virüsün giriş kapısı olan, sürfaktan sentezi yapan tip 2 alveoler hücrelerde ve hava yolundaki siliyer ve goblet hücrelerinde yüksek oranda ekspresyona sahiptir.^{17,18} ACE2 ayrıca intestinal epitelde, kalp hücrelerinde ve vasküler endotelde de yüksek oranda bulunurken, düşük düzeyde de olsa monosit ve makrofajlarda da bulunur ki, bu durum SARS-CoV2 virüsünün immun hücelere nasıl girebildiğini göstermektedir.



Şekil 2. SARS-CoV2'nin tetiklediği immun mekanizmalar.¹⁹

İmmunopatoloji:

Virüs vücuda girdiğinde, immun hücreler; viral RNA gibi virüs parçalarından enfeksiyonu *pattern associated molecular patterns* (PAMPs) aracılığıyla tanır. Bu da immun hücre üzerindeki pattern recognition receptors (PRRs)'ye bağlanarak onu aktive eder (Şekil 2). PRRs, SARS-CoV2'nin endosomal RNA'sını *Toll-like receptors* (TLR-) 3 ve 7 aracılığıyla tanırken, sitoplazmik RNA'sını *retinoic acid-inducible gene 1* (RIG-I) ve *melanoma differentiation-associated protein 5* (MDA5) aracılığıyla tanımaktadır (Şekil 2).

TLR3/7'nin aktive olması sonucu transkripsiyon faktörleri NfκB ve IRF3 nükleer translokasyona uğrar. RIG-1 ve MDA5'in aktivasyonu ise yalnızca IRF3'ü aktive eder. Bu tetiklemeler sonucunda IRF3 aracılığıyla T1IFN ve IL-1, IL-6 ve TNF-α gibi

proenflamatuar sitokinler de NfκB aracılığıyla ekspresyonları artmaktadır.^{20,21} Bu aşamadan sonra T1IFN ve diğer sitokinler, kendi ekspresyonlarını otoamplifikasyon aracılığıyla düzenlerler. Böylece doğuştan ve edinsel immun yanıtın aktive edilmesiyle patojen yok edilip iyileşme sağlanmaya çalışılmaktadır.

SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV2'nin ise bu immun tanıma mekanizmasını baskılamak için bazı mekanizmaları mevcuttur^{22,23} (Şekil.2). Virüs, IRF3 translokasyon ve aktivasyonunu sağlayan *mitochondrial antiviral-signaling protein* (MAVS)'i inhibe edebilmektedir. Ayrıca IRF3/7'nin uyarılmasında esas rolü olan *TNF receptor-associated factors* (TRAF) 3 ve 6'yı da inhibe edebilmektedir²². Son olarak, bu virüsler, T1IFN'un aktivasyonunu, STAT proteinleri ailesinin transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyonunu inhibe ederek bozmaktadır²¹. Tüm bu mekanizmalar beraber değerlendirildiğinde, bu virüsler; enfekte ettikleri epitel hücreler ile bazı makrofaj ve monositlerde doğuştan immun mekanizmaları baskılayarak, burada rahatça çoğalabilmektedir.

Daha geç dönemde ise enfekte hücreler ölürken, ortama saldıkları virüs parçacıklarıyla beraber hücre içi komponentler; PRRs aracılığıyla hem doğal immun mekanizmaları harekete geçirdiği gibi hem de IL1β, IL-6, TNF-α gibi proenflamatuar sitokinleri de salgılatarak edinilmiş immun mekanizmaları da devreye sokmaktadır. Bu antiviral immun yanıtta T hücreleri; CD4+ T hücreler aracılığıyla sitokin salgılayarak, CD8+ T hücre aracılı sitotoksinite ve B hücreleri aracılığıyla da immunoglobulin salgılayarak merkezi rol oynarlar.¹⁹ Bu virüsler ise bu immun savunmaya karşılık T hücre apoptozisini indükleyebilirler. Ancak, proenflamatuar sitokinler nedeniyle bu sefer, enfeksiyon alanı dışındaki enfekte olmayan diğer T hücreleri; akciğerlere hücum ederek "sitokin fırtınası" denen "hyper-inflammation"u tetiklerler.²⁰

4.2. Hiperenflamasyon ve Sitokin Fırtınası:

COVID-19 hastalığının hafif şekilleri, hatta bazen orta şiddetteki klinik tabloları bile; birçok enfeksiyon tablolarıyla benzerlik gösterirken, klinik ağırlaştıkça farklılıkları belirgin hale gelmeye

başlamaktadır. Ancak, COVID-19'da klinik tablo ağırlaştıkça bulgular çok çeşitli olmaya ve ayrııcı tanıda ciddi zorluklar yaşanmaya başlamaktadır. Ortaya çıkan bulgular çok farklı olduğu gibi aynı zamanda yaşamı tehdit edici ve çok ağır ve dolayısıyla da tedavileri çok önemli hale gelmektedir.

Wuhan'dan erken dönemde bildirilen üç çalışmadan birincisinde 99 hasta mevcut olup, %38 nötrofil, %35 lenfopeni, %52'sinde artmış IL-6 düzeyleri ve %84'ünde CRP yüksekliği ile birlikte bilinen COVID-19 yakınmaları tanımlanmaktadır.²⁵ İkincisinde ise ciddi nötrofil ve lenfopeni ile yoğun bakımda takip edilmiş ve mortalite ile sonuçlanmış 41 olgu mevcuttu.⁴ Üçüncü çalışmada ise %11,8 belirgin lökopeni, %77,6 lenfopeni, %41,2 trombopeni, %48,2 anemi, %22,4 hipofibrinojenemi ve %78,8 hipoalbuminemi içeren ve ölmüş olan 85 hastayı içermektedir.^{26,27} Bazı çalışmalarda ise hava yollarında artmış bir monosit/makrofaj ve nötrofil oranı görülürken;²⁶⁻²⁸ başka bazı çalışmalarda ise, periferik plazmada artmış kemokin oranları ve proenflamatuar sitokin olan TNF- α görülmüştür.³ Tüm bu veriler bize kontrolden çıkmış bir inflamasyon tablosu çizmektedir.

COVID-19, MERS ve SARS'ta mortalite ve morbiditeyi asıl belirleyen mekanizmanın; T1IFN, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'nın artmış ekspresyonunun, doğuştan immun sistemi aktive etmesi olduğu düşünülmektedir.¹⁹ Olası bir açıklama da, viral replikasyonun; endotelial ve vasküler hücre zararı ve ölümünü indüklemesidir. Nekroz ve piropitoz içeren virüs aracılı enflamatuar hücre ölümü; proenflamatuar sitokin ekspresyonunu arttırırken, diğer yandan enfekte olmayan immun hücre göçünü aktive etmektedir.²⁹ Gerçekten de enfekte olmayan monosit/makrofajlarla nötrofillerin enfeksiyon alanına toplanması, güçlü ve kötü bir enflamatuar yanıt oluşturur ki, mortalite ve morbiditeyi belirleyen doku hasarı ve sistemik inflamasyona neden olur.³⁰ Organ hasarını belirleyen diğer bir neden de, virüse karşı erken dönemde oluşan nötralizan antikorlardır. *Antibody-dependent enhancement* (ADE) viral enfeksiyonlar sırasında doku hasarına neden olur. ADE hücresel *uptake* ile virüs parçalarının hücre içindeki immun kom-

plekslere, kendisi *Fc γ receptors* (Fc γ R)'lere bağlanarak gerçekleştirir. Bu durum, immun hücreler içinde replikasyona devam eden virüsler nedeniyle; bu enfekte hücrelerin "yeni antijen sunan hücreler" haline dönüşmesi nedeniyle olabileceği düşünülmektedir ki sonuçta organ hasarı ve *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) ortaya çıkmaktadır.^{31,32} Gerçekten de yapılan bazı çalışmalarda, kan damarları etrafında monosit ve lenfosit infiltrasyonu içeren immun kompleks aracılı vaskülit, duvar kalınlaşması ve fokal kanamalar saptanmıştır.^{30,33,34}

Bilindiği gibi bazı sistemik otoimmun veya enflamatuar hastalıklarda, immun yanıtın kontrolsüz bir şekilde tetiklenmesi sonucu sınırlandırılmayan doğuştan immun sistem yanıtı sonrası; hücre ve doku hasarı ile açığa çıkan nükleer antijenlerin uyarısı ve proenflamatuar sitokin ekspresyonuyla adaptif immun yanıt aktive olarak, enfeksiyonun başlangıcından 7-10 gün sonra "ikinci dalga" şeklinde yeni bir inflamasyon tablosu ortaya çıkmaktadır. ARDS ve Sitokin Fırtınası içeren COVID-19 olgularında bu durum olduğu gibi, influenza ve diğer bazı viral enfeksiyonlarda da bu şekilde geç dönem inflamasyonlar bildirilmiştir.³⁵⁻³⁶ COVID-19 hastalarında meydana gelen Sitokin Fırtınası sırasında lenfopeni görüldüğü gibi bazen de lenf nodları ve dalak gibi lenfoid dokularda atrofi bile görülmektedir.^{37,38} Bu tablo HLH'nin primer ve sekonder tiplerinde meydana gelen Sitokin Fırtınasında da görülmektedir.^{39,40}

SONUÇ

Son söz olarak dünya çapında milyonlarca insanı etkilemiş olan SARS-CoV2 virüsü, doğuştan immun yanıtı tetiklerken diğer yandan da hava yolu epitelinde hızla kendi kopyalarını oluşturarak daha sonra da periferik dokulardaki enfekte olmayan immun hücrelerin enfeksiyon alanına toplanmasını sağlayabilecek kapasiteye sahiptir. Böylece massif bir immun reaksiyon sonucu hiperenflamasyon ile yaşamı tehdit eden Sitokin Fırtınası meydana getirmektedir.

COVID-19 sayesinde, enfeksiyonlarda konakçının faktörlerinin etkinliğini çok iyi anlamaya başladık. Bu araştırmalar, bu mekanizmaları daha iyi

anlamamızı sağlarken, aynı zamanda yeni tedavi yöntemleri geliştirilmesi için de yeni fırsatlar yaratmaktadır. Bu amaçla bir yandan aşı geliştirme çalışmaları devam ederken, diğer yandan virüs replikasyonunu kontrol altına alacak ilaç geliştirmeye uğraşılmakta ve en önemlisi de bu kontrolsüz immun yanıtı baskılanmanın iyi olup olmayacağı tartışılmaktadır.

Çıkar Çatışması: Yok.

Finansal Destek: Yok.

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

KAYNAKLAR

1. Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and clinical presentations of the four human corona viruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J. Clin. Microbiol.* 2010;48(8):2940-7. doi.org/10.1128/JCM.00636-10
2. Dominguez SR, Robinson CC, Holmes KV. Detection of four human corona viruses in respiratory infections in children: a one-year study in Colorado. *J. Med. Virol.* 2009;81(9):1597-1604. doi.org/10.1002/jmv.21541
3. Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel corona virus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(20):1967-76. doi.org/10.1056/NEJMoa030747
4. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new corona virus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265-9. doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3
5. Donnelly CA, Fisher MC, Fraser C, Ghani AC, Riley S, Ferguson NM, et al. Epidemiological and genetic analysis of severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect. Dis.* 2004;4(11):672-83. doi.org/10.1016/S1473-3099(04)01173-9
6. Yam LY, Chen RC, Zhong NS. SARS: ventilatory and intensive care. *Respirology.* 2003;8(Suppl):31-5. doi.org/10.1046/j.1440-1843.2003.00521.x
7. Matsuyama R, Nishiura H, Kutsuna S, Hayakawa K, Ohmagari N. Clinical determinants of the severity of Middle East respiratory syndrome (MERS): a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2016;16(1):1203. doi.org/10.1186/s12889-016-3881-4
8. Ng LF, Hibberd ML, Ooi EE, Tang KF, Neo SY, Tan J, et al. A human invitro model system for investigating genome-wide host responses to SARS corona virus infection. *BMC Infect. Dis.* 2004;4:34. doi.org/10.1186/1471-2334-4-34
9. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human corona virus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.* 2017;39(5):529-39. doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x
10. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet.* 2003;361(9371):1767-72. doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13412-5
11. Wang WK, Chen SY, Liu IJ, Kao CL, Chen HL, Chiang BL, et al. Tempora relationship of viral load, ribavirin, interleukin (IL)-6, IL-8, and clinical progression in patients with severe acute respiratory syndrome. *Clin. Infect. Dis.* 2004;39(7):1071-5. doi.org/10.1086/423808
12. Song Z, Xu Y, Bao, L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting corona viruses into the spotlight. *Viruses.* 2019;11(1). doi.org/10.3390/v11010059
13. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol. Biol.* 2015;1282:1-23. doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
14. Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like corona virus that uses the ACE2 receptor. *Nature.* 2013;503(7477):535-8. doi.org/10.1038/nature12711
15. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARSCoV. *Nat. Commun.* 2020;11(1):1620. doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9
16. Tortorici MA, Veesler D. Structural insights into corona virus entry. *Adv. Virus Res.* 2019;105:93-116. doi.org/10.1016/bs.aivir.2019.08.002
17. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, vanGoor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS corona virus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004;203(2):631-7. doi.org/10.1002/path.1570
18. Sungnak WH, Bécavin C, Berg M. HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 Entry Genes Are Most Highly Expressed in Nasal Goblet and Ciliated Cells within Human Airways. *arXiv:200306122 (2020).*
19. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clinical Immunology.* 2020;215:108448. doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448
20. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *AsianPac. J. AllergyImmunol.* 2020;38(1):1-9.
21. de Wit E, vanDoremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging corona viruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016;14(8):523-34. doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81
22. Kindler E, Thiel V, Weber F. Interaction of SARS and MERS Corona viruses with the Antiviral Interferon Response. *Adv. Virus Res.* 2016;96:219-43. doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.006

23. Lu X, Pan J, Tao J, Guo D. SARS-CoV nucleocapsid protein antagonizes IFN-beta response by targeting initial step of IFN-beta induction pathway, and its C-terminal region is critical for the antagonism. *Virus Genes*. 2011;42(1):37-45. doi.org/10.1007/s11262-010-0544-x
24. Cron RQ, Chatham WW. The Rheumatologist's Role in Covid-19. *J. Rheumatol.* (2020). <https://doi.org/10.3899/jrheum.200334> pii: jrheum.200334 [Epubahead of print].
25. Klausegger A, Strobl B, Regl G, Kaser A, Luytjes W, Vlasak R. Identification of a corona virus hemagglutinin-esterase with a substrate specificity different from those of influenza C virus and bovine corona virus. *J. Virol.* 1999;73(5):3737-43. doi.org/10.1128/JVI.73.5.3737-3743.1999
26. Perlman S, Dandekar AA. Immunopathogenesis of corona virus infections: implications for SARS. *Nat. Rev. Immunol.* 2005;5(12):917-27. doi.org/10.1038/nri1732
27. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2020). doi.org/10.1164/rccm.202003-0543OC [Epubahead of print].
28. Zumla A, Hui DES, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2015;386(9997):995-1007. doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60454-8
29. Atkin-Smith GK, Duan M, Chen W, Poon IKH. The induction and consequences of Influenza A virus-induced cell death. *Cell Death Dis.* 2018;9(10):1002. doi.org/10.1038/s41419-018-1035-6
30. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe corona virus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin. Immunol.* 2020;214:108393. doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393
31. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools, *Virol. Sin.* (2020). doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4 [Epubahead of print].
32. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4). doi.org/10.3390/v12040372
33. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020;8(4):420-2. doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X
34. Schnabel A, Hedrich CM. Childhood Vasculitis. *Front. Pediatr.* 2018;6:421. doi.org/10.3389/fped.2018.00421
35. Guo XJ, Thomas PG. New fronts emerge in the influenza cytokine storm, *Semin. Immunopathol.* 2017;39(5):541-50. doi.org/10.1007/s00281-017-0636-y
36. Shimabukuro-Vornhagen A, Godel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlosser HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):56. doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9
37. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* (2020). doi.org/10.1093/cid/ciaa248 pii: ciaa248 [Epubahead of print].
38. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate corona virus disease 2019. *J. Clin. Invest.* (2020). doi.org/10.1172/JCI137244 pii: 137244 [Epubahead of print].
39. Croker BA, O'Donnell JA, Gerlic M. Pyroptotic death storms and cytopenia. *Curr. Opin. Immunol.* 2014;26:128-37. doi.org/10.1016/j.coi.2013.12.002
40. Gao X, Zhou H, Wu C, Xiao Y, Ren L, Paranhos-Baccala G, et al. Antibody against nucleocapsid protein predicts susceptibility to human corona virus infection. *J. Inf. Secur.* 2015;71(5):599-602. doi.org/10.1016/j.jinf.2015.07.002

Prematür Ovaryen Yetmezlikli Hastalarda Karyotip Değerlendirmesi

Karyotype Evaluation in Patients with Premature Ovarian Failure

Aslı Akdöner[®], Murat Celiloğlu[®], Erkan Çağlıyan[®]

Cite as: Akdöner A, Celiloğlu M, Çağlıyan E. Prematür ovaryen yetmezlikli hastalarda karyotip değerlendirilmesi. Forbes J Med. 2020;1(3):61-7.

Öz

Amaç: Kromozom anomalileri, prematür ovaryen yetmezliğin önemli nedenlerinden birisidir ve reproduktif yönetimde kromozom analizinin önemi doğrulanmıştır. Sayısal ve yapısal kromozom anomalileri, özellikle X kromozomunun yapısal anomalileri, X-otozomal kromozom translokasyonları ve ilişkili X kromozomu anöploidileri literatürde en çok tanımlanan kromozom anomalileridir. Bu çalışmada, kliniğimizde takip edilmiş prematür ovaryen yetmezlikli hastalarda kromozom anomalilerinin sıklığını ve tipini değerlendirmek, bulguları güncel literatür ışığında tartışmak ve sonuçların yeni çalışmalara öncü olmasını sağlamak amaçlandı.

Yöntem: Merkezimizin kadın hastalıkları ve doğum anabilimdalı üreme endokrinolojisi ve infertilite, menopoz polikliniği arşivinden 2002-2017 yılları arasında prematür ovaryen yetmezlik tanısı ile takip edilen 65 hastanın dosyaları tarandı. Hastaların yaşları, sigara, alkol kullanımları, menarş ve menopoz yaşı, hormon replasman tedavisi alıp almadıkları, ek hastalıkları, obstetrik öyküleri dosya bilgilerinden tarandı. Hastaların laboratuvar sonuçları dosya bilgilerinden kaydedildi. FSH, LH, estradiol, prolaktin, TSH, ft3, ft4, anti-TPO, anti-TG, TRAB, kortizol, ANA, insülin, açlık kan şekeri, LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol, Anti Müllerian hormon değerleri dosya bilgilerinden kaydedildi. Karyotip sonuçları dosya bilgilerinden kaydedildi.

Bulgular: Olguların ortalama tanı yaşı 32,6, ortalama vücut kitle indeksi 23,4 (kg/m²) olarak saptandı. Olguların 60'ında (%92,3) normal karyotip (46+XX), 5'inde (%7,7) (4'ü 46+XX/45+X, 1'i 46+XY/45+X) anormal karyotip saptandı. Normal karyotipe sahip olgular ortalama ft3 değeri, anormal karyotipli olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p:0,019).

Sonuç: Prematür ovaryen yetmezlikli hastalarda yüksek olarak rastlanan X kromozomu kaybı oranını göz önüne alırsak, prematür ovaryen yetmezliğin geniş bir spektrumunda kendini gösterdiğini söyleyebiliriz. Sonuçta, sitogenetik araştırmaların, yaştan bağımsız olarak, prematür ovaryen yetmezlikli olgularda rutin olarak değerlendirilmesi gerektiği söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Prematür ovaryen yetmezlik, karyotip, genetik

ABSTRACT

Objective: Chromosome anomalies are one of the major causes of premature ovarian failure and the importance of chromosome analysis in reproductive management has been confirmed. Numerical and structural chromosome anomalies, especially structural anomalies of the X chromosome, X-autosome translocations and X-chromosome aneuploidies are the chromosome anomalies most commonly described in the literature. In this study, we aimed to evaluate the frequency and type of chromosomal anomalies in the patients with premature ovarian failure admitted to our clinic and to discuss the findings in the light of current literature and to provide guidance to new studies.

Method: The files of 65 patients, who were followed up with the diagnosis of premature ovarian failure between 2002 and 2017, were screened from the archives of the division of reproductive endocrinology and infertility in the department of obstetrics and gynecology at our center. Information about age, smoking status, alcohol use, age at menarche and menopause, history of hormone replacement therapy (if any), additional diseases and obstetric history of the patients were obtained via scanning their files. The laboratory results of the patients were retrieved from files. Data related to FSH, LH, estradiol, prolactin, TSH, ft3, ft4, Anti-TPO, Anti-TG, TRAB, cortisol, ANA, insulin, fasting blood glucose, LDL, HDL, triglyceride, total cholesterol, anti-Mullerian hormone levels, and results of karyotype analysis were recorded from files.

Results: The mean age at diagnosis was 32.6 years. The mean body mass index was 23.4 kg/m². Sixty patients (92.3%) had normal (46+XX). 5(7.7%) had abnormal karyotypes (4 had 46+XX/45+X and 1 had 46+XY/45+X). The mean value of ft3 was significantly higher in cases with normal karyotype (p: 0.019).

Conclusion: Considering the high rate of X chromosome loss in patients with premature ovarian failure, we can say that premature ovarian failure manifests itself in a wide spectrum. In conclusion, it can be said that cytogenetic studies should be evaluated routinely in cases with premature ovarian failure regardless of age.

Keywords: Premature ovarian failure, karyotype, genetics

Received/Geliş: 29.11.2020

Accepted/Kabul: 10.12.2020

Publication date: 30.12.2020

Aslı Akdöner

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve

Doğum Anabilim Dalı,

İzmir - Türkiye

✉ drasliakdoner@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9269-0859

M. Celiloğlu 0000-0002-2412-2403

E. Çağlıyan 0000-0001-6864-6551

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve

Doğum Anabilim Dalı,

İzmir, Türkiye

Antalya-Belek'te, 2017'de, 19. Dünya İn Vitro Fertilizasyon Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

© Telif hakkı Forbes Tıp Dergisi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.

Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons 4.0 Uluslararası Lisansı (CC-BY) ile lisanslanmıştır.

© Copyright Forbes Journal of Medicine. This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY)



GİRİŞ

Prematur ovaryen yetmezlik (POY), 40 yaş altında, over fonksiyonlarının durması olarak tanımlanmaktadır.¹ Kadınlarda, menopoz yaşı ortalama olarak 50'dir.^{2,3} Kadınlar, %88 oranında, 45 yaş sonrasında normal menopoza girerken, %9,7 oranında erken menopoza (40-45 yaş) girebilirler.^{1,3} Kırk yaş altındaki kadınların %1-2'sinde POY görülmektedir.^{3,4} Prematür ovaryen yetmezlik kriterleri:

- 1) 4 ay ve daha uzun süreli amenore olması
- 2) 1 ay ara ile 2 kez bakılan serum folikül stimule edici hormon (FSH) değerinin >40 mIU/mL olması
- 3) <40 yaş

Prematür ovaryen yetmezlikli kadınlarda, over fonksiyonu farklı düzeylerde devamlılık gösterebilir ve %5 ile %10 olguda gebelik oluşabilir.^{3,5-7} Prematür ovaryen yetmezlik, otoimmünite, viral enfeksiyonlar, radyasyon, enzim eksiklikleri, iatrojenik durumlar, genetik sendromlar ve kromozomal defektler gibi pek çok farklı nedene bağlı olarak oluşabilir.⁸ Ancak, POY olgularının çoğu idiopattir.⁹

Prematür ovaryen yetmezlik olgularında, klinik, geniş bir spektrumda kendini gösterebilir. Çoğu olguda, düzenli adet kanamaları sonrasında bu durum gelişirken, bir kısmında primer amenore görülür. Dolayısıyla, son 4 aydır adet düzensizliği olan kadınlarda, FSH değeri, 40 mIU/mL'den yüksek saptanırsa, POY akla gelmelidir.^{3,5,10}

Prematür ovaryen yetmezlikli olguların, büyük bir çoğunluğunda, altta yatan belirli bir neden yoktur. Amenore ile başvuran kadınlarda yapılan karyotip incelemesinde, yapısal ya da sayısal kromozom anomalileri saptanmıştır. Bu sonuç, POY'lu olgularda karyotip tayininin önemini göstermektedir.^{3,11} Kromozom anomalileri, POY'da ortak neden olarak tanımlanmıştır ve reproduktif yönetimde kromozom analizinin önemi doğrulanmıştır.¹² Sayısal ve yapısal kromozom anomalileri, özellikle X kromozomunun yapısal anomalileri (translokasyonlar, delesyonlar, izokromozomlar), X-otozomal kromozom translokasyonları ve ilişkili X kromozomu anöploidileri, literatürde en çok tanımlanan kro-

mozom anomalileridir.¹² Prematür ovaryen yetmezlik olgularında, kromozom anomalisi oranı, bir çalışmada ortalama %10-25,3 arasında saptanırken, diğer bir çalışmada, bu oran %8,8-%32 arasında bildirilmiştir.^{12,13} Bu değer, ülkemiz için %22,7 ile %25 arasında bildirilmiştir.^{13,14} Bu kromozom anomalilerinin %50-80 kadarı X kromozom anöploidileri ve yeniden düzenlenmeleridir.¹⁴ Bu çalışmada, kliniğimizde takip edilmiş prematür ovaryen yetmezlikli hastalarda, kromozom anomalilerinin tipi ve sıklığını değerlendirmek, bulguların güncel literatür ile ilişkisini saptamak ve sonuçların yeni çalışmalara öncü olmasını sağlamak amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Seçimi

Çalışma, 01.03.2017-10.04.2017 tarihleri arasında, üniversitemizin kadın hastalıkları ve doğum anabilim dalı, üreme endokrinolojisi ve infertilite, menopoz polikliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmaya, üniversite etik kurulundan, 30.03.2017 tarihli ve 3205GOA No'lu (karar No: 2017/06-20) etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı.

Kadın hastalıkları ve doğum anabilim dalı üreme endokrinolojisi ve infertilite, menopoz polikliniği arşivinden, 2002-2017 yılları arasında, prematür ovaryen yetmezlik tanısı ile takip edilen hastaların dosyaları tarandı. 65 hasta çalışmaya dahil edildi.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) 4 ay ve daha uzun süreli amenore olması
- 2) 1 ay ara ile 2 kez bakılan serum FSH değerinin >40 mIU/mL
- 3) <40 yaş
- 4) Anti Müllerian Hormon (AMH)<1 (ng/mL) (2012'den itibaren bakılmaktadır)

Çalışma Protokolü

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların:

- 1) Yaşları, sigara, alkol kullanımları, menarş ve menopoz yaşı, hormon replasman tedavisi (HRT) alıp almadıkları, ek hastalıkları, vücut kitle indeksleri (VKİ), obstetrik öyküleri dosya bilgilerinden tarandı.

- 2) Hastaların laboratuvar sonuçları dosya bilgilerinden kaydedildi. FSH, lüteinleştirici hormon (LH), estradiol (E2), prolaktin, tiroidstimule edici hormon(TSH), serbest T3 (ft3), serbest T4 (ft4), anti-mikrozomal antikor (anti-TPO), anti-tiroglobulin (anti-TG), tiroid reseptör antikor (TRAB), kortizol, anti-nükleer antikor (ANA), insülin, açlık kan şekeri (AKŞ), lowdensitylipoprotein (LDL), highdensitylipoprotein (HDL), trigliserit, total kolesterol, anti müllerian hormon değerleri.
- 3) Karyotip sonuçları dosya bilgilerinden kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için The Statistical Program for Social Sciences (SPSS, version 15) kullanıldı. Veriler, ortalama \pm Standart Sapma (\pm SS) değerler şeklinde bildirildi. Gruplar arası farkların istatistiksel analizinde ölçüm ile belirtilen değişimler için Mann-Whitney U Testi ve sayım ile belirtilen değişimler için Fisher Kesin Test kullanıldı. Pearson ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Prematürovaryen yetmezliği olan 65 olgunun sonuçları incelendi. Olguların tanı yaşları 18-39 arasında değişmekte olup, ortalama tanı yaşı 32,6 olarak saptandı. Olguların VKİ ortalama 23,4 (kg/m²) olarak saptandı. Olguların 17'sinde (%26,2) sigara kullanımı, 9'unda (%13,8) alkol kullanımı olduğu saptandı. Elli beş olguda (%84,6) ek hastalık saptanmadı. İki olgunun (%3,1) Tip 1 diyabeti (DM), 2 olgunun (%3,1) hipertansiyonu, 5 olgunun (%7,7) hipotiroidisi, 1 olgunun (%1,5) ailevi akdeniz ateşi (FMF) olduğu saptandı. Bir olguda (%1,5) tanı sonrası gebelik öyküsü mevcuttu.

Olguların tanı yaşı, VKİ, biyokimyasal ve hormon parametreleri: FSH, LH, E2, TSH, ft3, ft4, Anti-TPO, Anti-TG, TRAB, ANA, Kortizol, İnsulin, AMH, Prolaktin, AKŞ, LDL, HDL, Total Kolesterol, Trigliserit ortalama değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Normal ya da anormal karyotipe sahip olguların arasında, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ek has-

talık öyküsü, tanı sonrası gebelik öyküsü, gravida, parite ve abortus öyküsü, HRT kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Olguların FSH, LH, E2, TSH, ft4, TRAB, Anti-TPO, Anti-TG, ANA, İnsulin, Kortizol, LDL, HDL, Trigliserit, Total Kolesterol, Prolaktin, AKŞ, AMH değerleri arasında istatistiksel olarak anlam-

Tablo 1. Olguların VKİ, tanı yaşı, biyokimyasal ve hormon parametreleri.

	Mean	Min	Max	Median
Tanı Yaşı	32,6 \pm 5,5	18	39	34
VKİ (kg/m ²)	23,4 \pm 2,6	18	30	23
FSH (mIU/mL)	76,3 \pm 26,8	42	155	69,2
LH (mIU/mL)	38,4 \pm 14,05	16	80,2	33
E2 (pg/mL)	27,4 \pm 16,8	10	122	20
TSH (μ IU/mL)	1,65 \pm 0,74	0,02	3,2	1,47
ft3 (pg/mL)	2,7 \pm 0,73	0,21	4,48	2,78
ft4 (ng/dL)	0,98 \pm 0,31	0,60	2,14	0,88
TRAB	1,04 \pm 0,18	0,31	1,8	1
Anti-TPO (IU/mL)	45,07 \pm 141,3	0,02	737	1,1
Anti-TG (IU/mL)	7,1 \pm 28,1	0,90	207	0,9
ANA (titre)	0,03 \pm 0,17	0	1	0
Kortizol (μ g/dL)	10,2 \pm 4,9	2,5	28,8	9,29
İnsulin (μ IU/mL)	8,7 \pm 9,48	1,44	56	6,01
AMH	0,47 \pm 0,075	0,01	0,31	0,01
Prolaktin (ng/mL)	9,4 \pm 3,9	3,05	21	8,6
AKŞ (mg/dL)	83,8 \pm 13,8	60	140	84
LDL (mg/dL)	117,2 \pm 37,1	59	212	106
HDL (mg/dL)	57,9 \pm 13,8	32	105	59
Trigliserit (mg/dL)	120,1 \pm 80,05	42	405	96
Total Kolesterol (mg/dL)	178,5 \pm 45,5	112	308	173

Tablo 2. Normal ve anormal karyotipli olguların tanı yaşı, VKİ ve laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılması.

	Normal Karyotip (n:60)	Anormal Karyotip (n:5)	P
	Ortalama	Ortalama	
Tanı Yaşı	32,5 \pm 5,5	33 \pm 6,04	0,902
VKİ (kg/m ²)	23,3 \pm 2,6	25,2 \pm 2,3	0,124
FSH (mIU/mL)	77,6 \pm 27,5	60,9 \pm 3,9	0,209
LH (mIU/mL)	39,2 \pm 14,3	28,9 \pm 3,1	0,07
E2 (pg/mL)	27,7 \pm 17,3	24,2 \pm 11,1	0,525
TSH (μ IU/mL)	1,6 \pm 0,72	2,06 \pm 0,98	0,313
ft3 (pg/mL)	2,8 \pm 0,75	1,6 \pm 1,07	0,019*
ft4 (ng/dL)	0,98 \pm 0,3	1,05 \pm 0,47	1,000
TRAB	1,04 \pm 0,18	1,1 \pm 0,22	0,665
Anti-TPO (IU/mL)	48,6 \pm 146,6	1,77 \pm 2,46	0,421
Anti-TG (IU/mL)	7,68 \pm 29,2	0,9 \pm 0	0,176
Kortizol (μ g/dL)	10,3 \pm 5,04	8,98 \pm 3,4	0,667
İnsulin (μ IU/mL)	9,09 \pm 9,7	4,6 \pm 2,19	0,080
AMH	0,05 \pm 0,07	0,01 \pm 0	0,192
Prolaktin (ng/mL)	9,49 \pm 4,01	8,2 \pm 3,8	0,530
AKŞ (mg/dL)	83,2 \pm 12,2	91,2 \pm 28,3	0,892
LDL (mg/dL)	116,4 \pm 37,7	126,6 \pm 31,02	0,409
HDL (mg/dL)	58,4 \pm 14	51,8 \pm 10,2	0,324
Total Kolesterol (mg/dL)	177,4 \pm 45,7	191,6 \pm 46,2	0,424
Trigliserit (mg/dL)	120,7 \pm 81,7	112,8 \pm 61,9	,863
ANA (titre)	0,03 \pm 0,18	0 \pm 0	0,681

Mann-whitney U testi- $p < 0,05$

lı fark saptanmadı. Olguların 56'ında (%86,2) Anti-TG negatif, 9'unda (%13,8) pozitif saptandı. Anti-TPO olguların 12'sinde (%18,5) pozitif, 53'ünde (%81,5) negatif olarak saptandı. TRAB her olguda negatif olarak saptandı. ANA, 2 olguda pozitif, 63 olguda negatif olarak saptandı. Normal karyotipe sahip olgularda fT3 ortalama değeri $2,8 \pm 0,75$ olarak saptandı. Anormal karyotipe sahip olgularda fT3 ortalama değeri $1,6 \pm 1,07$ olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p:0,019$). Karyotipleri normal olan ve olmayan olguların tanı yaşı, VKİ ve laboratuvar değerleri arasındaki fark Tablo 2'de gösterilmiştir.

Olguların 60'ında (%92,3) normal karyotip (46+XX) mevcuttu. Olguların 5'inde (%7,7) anormal karyotip saptandı. Anormal karyotip saptanan olguların, 4'ünün 46+XX/45+X, 1'inin 46+XY/45+X olduğu saptandı. Çalışmamızda, 2 olgunun primeramenoreesi mevcuttu. Bu olgulardan biri 45,X/46,XY mozaiksizliyenken, diğer olgu, 46,XX olarak saptandı. Anormal karyotipli olguların menarşyaşı, menopoz yaşı ve mozaiksizmipleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Anormal Karyotipli Olguların Menarş Yaşı, Menopoz Yaşı ve Mozaiksizm Tipleri.

	Menarş Yaşı	Menopoz Tanı Yaşı	Mozaiksizm
Olgu 1	12	31	46,XX/45,X
Olgu 2	12	39	46,XX/45,X
Olgu 3	12	38	46,XX/45,X
Olgu 4	12	33	46,XX/45,X
Olgu 5	Primer Amenore	24	45,X/46XY

TARTIŞMA

Prematür ovaryen yetmezliğin kliniği, oldukça heterojendir. Ovaryen disgenezi ve primer amenore ile seyredildiği gibi, 40 yaş öncesinde, hızlanmış ovaryen rezerv azalması ve sekonder amenore ile de kendini gösterebilir. Pek çok olguda POY idiopatikdir ve altta yatan mekanizma büyük oranda bilinmemektedir.¹⁵ Ancak, genetik faktörleri de içeren çeşitli etiyolojiler POY ile ilişkili bulunmuştur. Prematür ovaryen yetmezlikli ailelerde farklı kalıtım biçimleri olabilir, ancak maternal geçiş en sık görülen kalıtım biçimidir.¹⁶⁻¹⁸ Geçtiğimiz birkaç yılda, ovaryen fenotip ve birkaç

genetik varyasyon arasında ilişki kurmaya yarayacak aday gen bulma çalışmaları hızlanmıştır. Bu aday genlerden bazıları, deneysel ya da doğal olarak ovaryen yetmezlik gösteren hayvan modelleri üzerinde gösterilmiştir. Ancak, insanda ortolog geni gösterilememiştir. Bu durum, örneklem sayısının az olması ya da araştırılan etnik grubun küçük olmasından kaynaklanmış olabilir. Prematür ovaryen yetmezlik ile ilişkili genlerden yalnızca birkaçı (FMR1 premutasyonu, bone morphogenetic protein 15 (BMP15), growth differentiation factor 9 (GDF9), FSH reseptör (FSHR)), diyagnostik biyobelirteçler ile ilişkilendirilmiştir.¹⁹

Daha önce yapılan çalışmalarda, POY olgularında, kromozom anomalisi sıklığı ortalama %10 ile %25,3 arasında saptanmıştır.²⁰⁻²⁴ Çalışmamızda, polikliniğimize başvuran POY olguları içinde 5 olguda (%7,7) kromozom anomalisi olduğunu saptadık. Anormal karyotip saptanan olguların, 4'ü 46+XX/45+X, 1'i 46+XY(16)/45+X(36) idi.

Bizim verilerimizde de görüldüğü üzere, Turner sendromu yada mozaik Turner sendromu, POY ile ilişkili en sık görülen genetik anomalidir. Ancak, karyotip ve ovaryen fonksiyon arasındaki ilişki çok açık değildir.^{25,26} Buna rağmen, en fazla folikül sayısı, mozaik Turner sendromlu olgularda, özellikle de mozaik oranı daha düşük olanlarda saptanmıştır.²⁷ Bu veriler, X kromozomu üzerindeki genlerin çift olmasının, over fonksiyonunun devamlılığını ve foliküllerin atreziden ve apoptozisten korunmasını sağladığını göstererek, X kromozomunun, ovaryen fonksiyondaki önemini güçlendirmektedir.²⁸ Kesin rolleri bilinmese de, düşük oranda mozaik 45+X'e sahip POY olgularının değerlendirilmesi, düşük oranda sex kromozomu mozaikliğinin, ovaryen fonksiyon üzerindeki etkisi hakkında yol gösterebilir.^{9,15} Daha önce yapılan çalışmalarda, X kromozomu anöploidisinin anne yaşı ile arttığı ve X kromozomu kaybının POY ile ilişkisi gösterilmeye çalışılmıştır.^{9,15} Literatürde, X monozomisi oranı ve yaşlanma arasındaki ilişki birkaç çalışmada gösterilmiştir.^{15,29,30} Yapılan çalışmalara göre, düşük oranda mozaiksizmin POY'a neden olabileceği söylenebilir.^{15,30} Bu etkinin, yetersiz folikül sayısından dolayı ovaryen fonksiyonda daha erken azalma olması ve erken oosit yaşlanmasının prematür

foliküler atreziye neden olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.^{9,15} Pek çok çalışma, 2 adet intakt X kromozomunun düzgün bir ovaryen fonksiyon için gerekliliğini savunmaktadır.^{2,28,31} X kromozomu, overin devamlılığı ve fonksiyonu üzerinde çok önemli bir role sahiptir, öyle ki, 45,X mozaisizmi, ovaryen hücrelerin hızlı yaşlanmasına neden olarak, overin ömrünü azaltabilir. Prematür ovaryen yetmezlik olgularındaki moleküler hasar, azalmış germ hücre sayısından, hızlanmış oosit atrezisinden ve germ hücrelerinin postnatal yıkımından kaynaklı olabilir.³² X kromozomunun, POY fenotipine giden mekanizmada önemli bir role sahip olduğu görülmektedir. X kromozomu eksik olan ya da fazladan X kromozomu taşıyan kadınlar POY geliştirmeye eğilimlidir.³³ Bu bakımdan, trizomiler de ovaryen disfonksiyon ile ilişkili görünmektedir. Pek çok 47,XXX olgusunda, normal over fonksiyonu ve normal fertilitate görülse de, geç menarş ve daha sonra oligomenore ve POY görülebilmektedir.^{34,35}

Çalışmamızdaki POY olgularında saptanan karyotiplerden biri, 46+XY(16)/45+X(36) idi. 46+XY kadın nadir olarak görülür, ancak primer amenoreli olgularda ender de değildir. Bu hastalar dişi sekonder sex karakterlerine sahiptir. Komplet XY gonadal disgenезisi, sex determining region Y (SRY) gen mutasyonu ile ilişkilidir. Ayrıca renal anomaliler (Wilm'sTumor 1(WT1) gen mutasyonu), adrenal yetersizlik (steroidogenik faktör 1 (SF1) gen mutasyonu), kompomelik displazi (SOX9 geni değişimi) eşlik edebilir.³⁶⁻³⁸ 45+X/46+XY değişiminin fenotipik aralığı, Turner sendromundan mix gonadal disgenезiye ve normal erkek bireye kadar değişebilir.³⁹ Bu değişkenlik, primer olarak gelişen gonaddaki dominant hücre sırasına bağlıdır. Yapısal olarak anormal Y kromozomu, sıklıkla 45+X mozaisizmi ile birlikte görülür. İlgili fenotip geniş yelpazede değişkenlik gösterebilir.³⁹ Çalışmamızdaki POY olgularından birinde, 46+XY(16)/45+X(36) karyotipi belirlendi. Bu olgu, primer amenore ile kliniğimize başvurmuş ve sekonder sex karakterleri dişi yönünde gelişmiş olarak saptanmıştır. Daha önce yapılan bir çalışmada, 2 olguda, benzer karyotip belirlenmiş ve bu olgulardan biri Turner Sendromu ile kendini gösterirken, diğer olguda mix gonadal disgenезi izlenmiştir. Bu olgulardaki karyotipik

benzerliğe rağmen fenotipteki değişim, moleküler farklılıklar ile açıklanabilir.³⁷

Prematür ovaryen yetmezlik, Addison olgularında %20, tiroid hastalıklarında %9, poliglanduler sendromlarda %2, romatolojik hastalıklarda %1 ve %1'den az oranda da SLE, vitiligo, myastenigravis, insülin bağımlı diyabet ve Crohn hastalığında rapor edilmiştir.⁴⁰ Çalışmamızda, prematür ovaryen yetmezlikli olgularda, %3,1 oranında diyabetes mellitus, %7,7 oranında hipotiroidi, %1,5 oranında FMF olduğu saptandı. Çalışmamızda, anti-TPO pozitifliği %18,5 oranında saptandı. Ayrıca anti-TG pozitifliğini %13,8 ve ANA pozitifliğini de %3,1 olarak saptadık. Olgularımızda TRAB negatif olarak izlendi. Ayrıca anormal karyotipli olgulardaki ft3 değeri, normal karyotipli olgulara göre daha düşük saptandı (p:0,019). 357 idiopatik POY olgusunun dahil edildiği bir çalışmada, olguların %10,1'nin otoimmün hastalık öyküsü mevcuttu ve en sık görülen hastalık tiroid bozuklukları idi. Hastaların %14'ünün anti-TPO pozitifliği mevcuttu.⁴¹ Bu veriler göz önünde bulundurulursa, prematür ovaryen yetmezlikli bir olgunun klinik değerlendirmesinde, hastanın, diğer endokrinolojik parametrelerinin de araştırmaya dahil edilmesinin, multisistemik yaklaşımdan açısından önemi oldukça açıktır.

Çalışmamızda, anormal karyotipe sahip olgularda X kromozom anomalileri saptanmıştır. Prematür ovaryen yetmezlikli hastaların kliniği, geniş bir spektrumda değişkenlik gösterebilmektedir. Bu değişkenliğin, mozaisizmin derecesinden kaynaklandığı söylenebilir. Bizim verilerimizin de desteklediği gibi, X kromozomu mozaisizmi saptanan olgular, spontan menarş sonrasında prematür ovaryen yetmezlik ile kendini gösterebilir. Altta yatan mekanizma, artmış mozaisizm düzeyi nedeni ile hızlanmış oosit yaşlanması ve bunun sonucunda foliküler atrezi ile açıklanabilir. Tüm bunlar göz önüne alınarak, prematür ovaryen yetmezlikli olgularda, sitogenetik araştırmaların, yaştan bağımsız olarak, rutin değerlendirmeye alınması gerektiği söylenebilir. Ayrıca eşlik eden polien-dokrinopatik sendromların da atlanmaması açısından, olguları multisistemik olarak değerlendirmek ve bu bağlamda ek tetkiklerin yapılması önemlidir.

Etik Kurul Onayı: Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (30.03.2017/06-20).

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Hasta Onamı: Retrospektif çalışma.

Ethics Committee Approval: Non-Invasive Research Ethics Committee approval was obtained from Dokuz Eylül University (30.03.2017/06-20).

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

Informed Consent: Retrospective study.

KAYNAKLAR

- Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(6):606-14. doi.org/10.1056/NEJMcp0808697
- Edwards RG, and Brody SA. Principles and practice of assisted human reproduction, W.B. Saunders, Philadelphia. 1995; 163-171.
- Primer Over Yetersizliği (POY) veya Prematür Over Yetmezliği (Engin Oral-Aslı Somunkıran)[Internet]. [cited 2020 Dec 14]. Available from: <https://www.tjodistanbul.com/egitim/istanbul-kliniklerinden/infertilite/primer-over-yetersizligi-poy-veya-prematur-over-yetmezligi>
- Kodaman PH. Early menopause: Primary ovarian insufficiency and surgical menopause. *Semin Reprod Med*. 2010;28:360-9. doi.org/10.1055/s-0030-1262895
- Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1990;45(11):763-4. doi.org/10.1097/00006254-199011000-00016
- Bakalov VK, Anasti JN, Calis KA, et al. Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46,XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2005;84:958-65. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.04.060
- Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, Martin KA, Sluss PM, Crowley WF. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1996;81:3615-21. doi.org/10.1210/jcem.81.10.8855811
- Tohoku J, Kinugawa C, Murakami T, Okamura K, Yajima A. "Telomerase activity in normal ovaries and premature ovarian failure; *Exp. Med*. 2000;190:231-238. 980-8574. doi.org/10.1620/tjem.190.231
- Devi AS, Metzger DA, Luciano AA, Benn PA. 45, X/46, XX mosaicism in patients with idiopathic premature ovarian failure. *Fertil. Steril*. 1998;70:89-93. doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00122-8
- van Kasteren YM, Hundscheid RD, Smits AP, Cremers FP, van Zonneveld P, Braat DD. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease?. *Hum. Reprod*. 1999;14:2455-9. doi.org/10.1093/humrep/14.10.2455
- Rajangam S, Nanjappa L. Cytogenetic studies in amenorrhea. *Saudi Med. J*. 2007;28:187-92.
- Ayed W, Amouri A, Hammami W, Kilani O, Turki Z, Harzallah F, Slama CB. Cytogenetic abnormalities in Tunisian women with premature ovarian failure. *Comptes Rendus Biologies*. 2014;337(12):691-4. doi.org/10.1016/j.crvi.2014.09.003
- Ceylaner G, Altinkaya SO, Mollamahmutoglu L, Ceylaner S. Genetic abnormalities in Turkish women with premature ovarian failure. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2010;110(2):122-124. doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.03.023
- Geckinli B, Toksoy G, Sayar C, Soylemez M, Yesil G, Aydın H, Devranoglu B. Prevalence of X-aneuploidies, X-structural abnormalities and 46, XY sex reversal in Turkish women with primary amenorrhea or premature ovarian insufficiency. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;182:211-5. doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.09.033
- Lakhal B, Braham R, Berguigua R, Bouali N, Zaouali M, Chaieb M, et al. Cytogenetic analyses of premature ovarian failure using karyotyping and interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) in a group of 1000 patients. *Clin. Genet*. 2010;78(2):181-5. doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01359.x
- Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Human Reproduction Update*. 2005;11(4):391-410. doi.org/10.1093/humupd/dmi012
- Toniolo D. X-linked premature ovarian failure: A complex disease. *Curr. Opin. Genet. Dev*. 2006;16(3):293-300. doi.org/10.1016/j.gde.2006.04.005
- Persani L, Rossetti R, Cacciatori C, Bonomi M. Primary ovarian insufficiency: X chromosome defects and autoimmunity. *J. Autoimmun*. 2009;33(1):35-41. doi.org/10.1016/j.jaut.2009.03.004
- Jin M, Yu Y, Huang H. An update on primary ovarian insufficiency. *Sci. China Life Sci*. 2012;55(8):677-686. doi.org/10.1007/s11427-012-4355-2
- Christin-Maitre S, Vasseur C, Portnoi MF, Bouchard P. Genes and premature ovarian failure. *Mol. Cell Endocrinol*. 1998;145(1-2):75-80. doi.org/10.1016/S0303-7207(98)00172-5
- Schlessinger D, Herrera L, Crisponi L, Mumm S, Percesepe A, Pellegrini M, et al. Genes and translocations involved in POF. *Am. J. Med. Genet*. 2002;111(3):328-33. doi.org/10.1002/ajmg.10565
- Portnoi MF, Aboura A, Tachdjian G, Bouchard P, Dewailly D, Bourcigaux N, et al. Molecular cytogenetic studies of Xq critical regions in premature ovarian failure patients. *Hum. Reprod*. 2006;21(9):2329-34. doi.org/10.1093/humrep/del174
- Eggermann T, Meschede D, Schuler H, Palm S, Glaser D, Horsthemke B, et al. Premature ovarian failure associated with a small terminal Xq deletion: Narrowing the POF1 region down to Xq27.2/

- Xq27.3-qter. *Clin. Genet.* 2005;67(5):434-7. doi.org/10.1111/j.1399-0004.2005.00427.x
24. Rossetti F, Rizzolio F, Pramparo T, Sala C, Bione S, Bernardi F, et al. A susceptibility gene for premature ovarian failure (POF) maps to proximal Xq28. *Eur. J. Hum. Genet.* 2004;12(10):829-34. doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201186
25. Hanson L, Bryman I, Barren ML, et al. Genetic analysis of mosaicism in 53 women with Turner syndrome. *Hereditas.* 2001;134(2):153-9. doi.org/10.1111/j.1601-5223.2001.00153.x
26. Cameron M, Grover S, Moore P, Jayasinghe Y. Nonchromosomal, non-iatrogenic premature ovarian failure in an adolescent population: A case series. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology.* 2008;21(1):3-8. doi.org/10.1016/j.jpjg.2007.07.003
27. Hreinsson JG, Ojala M, Fridström M, et al. Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2002;87(8):3618-23. doi.org/10.1210/jc.87.8.3618
28. Zinn AR. The X chromosome and the ovary. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation.* 2001;8(1):34-6. doi.org/10.1016/S1071-5576(00)00104-0
29. Guttenbach M, Koschorz B, Bernthaler U, Grimm T, Schmid M. Sex chromosome loss and aging: In situ hybridization studies on human interphase nuclei. *American Journal of Human Genetics.* 1995;57(5):1143-50.
30. Wojda A, Witt M. Manifestations of ageing at the cytogenetic level. *Journal of Applied Genetics.* 2003;44(3):383-99.
31. Davison RM, Davis CJ, Conway GS. The X chromosome and ovarian failure. *Clinical Endocrinology.* 1999;51(6):673-9. doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00926.x
32. Pal L, Santoro N. Premature ovarian failure (POF): Discordance between somatic and reproductive aging. *Ageing Research Reviews.* 2002;1(3):413-23. doi.org/10.1016/S1568-1637(02)00009-0
33. Villanueva AL, Rebar RW. Triple-X syndrome and premature ovarian failure. *Obstetrics and Gynecology.* 1983;62(3):70-3.
34. Brambila-Tapia AJL, Rivera H, Garcia-Castillo H, Dominguez-Quezada MG, Davalos-Rodriguez IP. 47,XXX/45,X/46,XX mosaicism in a patient with Turner phenotype and spontaneous pubertal development. *Fertility and Sterility.* 2009;92(5):1747.e5-1747.e7. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.07.1008
35. Holland CM. 47,XXX in an adolescent with premature ovarian failure and autoimmune disease. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology.* 2001;14(2):77-80. doi.org/10.1016/S1083-3188(01)00075-4
36. Harley VR, Clarkson MJ, Argentaro A. The molecular action and regulation of the testis-determining factors, SRY (sex-determining region on the Y chromosome) and SOX9 [SRY-related high-mobility group (HMG) box 9]. *Endocr. Rev.* 2003;24(4):466-87. doi.org/10.1210/er.2002-0025
37. Kelly TE, Franko JB, Rogol A, Golden WL. Discordant phenotypes and 45,X/46,X,idic(Y). *J. Med. Genet.* 1998;35(10):862-4. doi.org/10.1136/jmg.35.10.862
38. Baronchelli S, Conconi D, Panzeri E, Bentivegna A, Redaelli S, Lissoni S, Sala E. Cytogenetics of premature ovarian failure: an investigation on 269 affected women. *Bio Med Research International.* 2011;1-2. doi.org/10.1155/2011/370195
39. Voorhuis M, Onland-Moret N, Fauser B, Ploos van der Schouw Y, Broekmans F. The association of CGG repeats in the FMR1 gene and timing of natural menopause. *Human Reproduction (Oxford, England).* 2013;28(2):496-501. doi.org/10.1093/humrep/des392
40. Cohen I, Speroff L. Premature ovarian failure: Update. *Obstet Gynecol Surv.* 1991;46:156-62. doi.org/10.1097/00006254-199103000-00015
41. Bachelot A, Rouxel A, Massin N, Dulon J, Courtillot C, Matuchansky C, et al. POF-GIS study group. Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure. *Eur. J. Endocrinol.* 2009;161:179-87. doi.org/10.1530/EJE-09-0231

Solunum Sıkıntısı Bulunan 1.250 Gram Üzeri Preterm Bebeklerde Profilaktik Kafein Kullanımının Yararları

Benefits of Prophylactic Caffeine Use in Preterm Infants with a Birthweight Over 1250 g and Respiratory Distress

Ezgi Yangın Ergon[®], Rüya Çolak[®], Meltem Kıvılcım[®], Meral Yıldız[®], Senem Alkan Özdemir[®]
Ferit Kulalı[®], Şebnem Çalkavur[®]

Cite as: Yangın Ergon E, Çolak R, Kıvılcım M, ve ark. Solunum sıkıntısı bulunan 1250 gram üzeri preterm bebeklerde profilaktik kafein kullanımının yararları. Forbes J Med. 2020;1(3):68-74.

Öz

Amaç: Profilaktik kafein tedavisi, prematüre bebeklerde apne sıklığını azaltır. Ayrıca <1250 g doğan bebeklerde ek solunum desteği gereksinimini ve aralıklı hipoksi sıklığını azalttığı iyi bilinmektedir. Çalışmanın amacı; >1250 g ve solunum sıkıntısı bulunan preterm bebeklerde profilaktik kafein kullanımının neonatal ve uzun dönem sonuçlara etkilerinin belirlenmesidir.

Yöntem: Prospektif randomize kontrollü olarak gerçekleştirilen çalışmaya, 32-34 GH'da, 1.250-2.000 g aralığında doğan, solunum sıkıntısı nedeniyle entübe olan veya en az 48 saat nazal ventilasyon gereksinimi olan bebekler dahil edildi. Bir gruba solunum desteğinin yanı sıra doğumdan itibaren Kafein sitrat 20 mg/kg yükleme, 5 mg/kg idame uygulanırken, diğer gruba yalnızca solunum desteği verildi. Uzun dönem nörolojik ve gelişimsel sonuçları Bayley-II ile kaydedildi.

Bulgular: Altmış sekiz bebek çalışmaya alındı [Kafein(+): 34, kontrol: 34]. Gruplar, gestasyon haftaları, doğum ağırlıkları, antenatal steroid yüküleri ve solunum durumları açısından benzerdi. Kafein alan grupta, kontrol grubuna göre, ilk 72 saatte entübasyon gereksiniminin azalması, mekanik ve nazal ventilasyon süresinin kısalması istatistiksel açıdan anlamlıydı (sırasıyla p=0,03, p=0,00, p=0,02). Oksijen tedavisi süreleri ve apne sıklıkları açısından, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Hemodinamik açıdan anlamlı PDA, NEK, IVK, lazer gerektiren ROP ve BPD açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Uzun dönem nörolojik ve gelişimsel sonuçlar açısından çalışma devam etmekteyken, kafein alan gruptan 15, kontrol grubundan 18 bebeğe 12-18 ayda Bayley-II gelişim testi uygulandı, sonuçlar iki grupta da benzer bulundu (p>0,05).

Sonuç: Solunum sıkıntısı bulunan daha büyük preterm bebeklerde profilaktik kafein kullanımının, ilk 72 saatte entübasyon gereksinim oranlarını azaltması, ventilasyon sürelerini kısaltması gibi neonatal dönemde olumlu etkileri var olup, anlamlı yan etki gözlenmemiştir. Bu nedenle 1250 g üzeri preterm bebeklerde de, solunum sıkıntısı bulguları varsa doğumu takiben profilaktik kafein başlanması düşünülebilir. Bu konuda geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kafein, prematürite, ventilasyon, entübasyon, respiratuvar distres sendromu

ABSTRACT

Objective: Prophylactic caffeine therapy, reduces the frequency of apnea in premature babies. Moreover, its effect has been well established in reducing the intermittent hypoxemia, and the need for additional ventilator support of infants with a birthweight of <1.250 g. The aim of this study is to determine the effects of prophylactic caffeine use on neonatal outcomes in preterm babies with a birthweight of >1.250 g and respiratory distress.

Method: Sixty-eight infants with birthweight of 1.250 to 2.000 g with respiratory distress and born at 32-34 GA and intubated with the indication of respiratory distress who also needed nasal ventilation for at least 48 hours were included in this prospective randomized controlled study, starting from birth one group received prophylactic caffeine citrate at loading dose of 20 mg/kg, and maintenance dose of 5 mg/kg in addition to respiratory support, long term neurological and developmental outcomes were recorded with Bayley-II.

Results: There was no difference in weight or gestational age at birth between the groups. Also, the groups were similar in respiratory states. The caffeine group, was associated with a significant reduction in intubation requirement within the first 72 hr and shorter duration of mechanical and nasal ventilation, while there was no difference between the groups in total duration of oxygen therapy, and frequency of apneic episodes (respectively p=0,03, p=0,00, p=0,02, p>0,05). Any differences were not detected in terms of prematurity morbidities (p>0,05). Any significant intergroup differences were not detected as for PDA, NEC, IVC, laser-requiring ROP, and BPD (p>0,05). While the study was continuing regarding long-term neurodevelopmental outcomes Bayley neurodevelopmental tests were applied to 15 infants in the caffeine and 18 infants in the caffeine group at 12, and 18, months, and test results were csimilar in both groups (p>0,05).

Conclusion: The prophylactic use of caffeine in older preterm babies with respiratory distress, have short term benefits as lesser requirement for ntubation within the first 72 hours and decreased duration of ventilatory support without any adverse side effects. Therefore if symptoms of respiratory distress are seen in preterm babies with a birthweight of >1.250 g, then initiation of prophylactic treatment may be considered. Larger scale randomized kontrollü studies are needed regarding this issue.

Keywords: Caffeine, prematurity, ventilation, intubation, respiratory distress syndrome

Received/Geliş: 20.11.2020

Accepted/Kabul: 04.12.2020

Publication date: 30.12.2020

Ezgi Yangın Ergon

S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk

Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim

Araştırma Hastanesi,

Neonatoloji Kliniği,

İzmir - Türkiye

✉ yanginezgi@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0836-7379

R. Çolak 0000-0002-8732-7932

M. Yıldız 0000-0002-8503-5637

S. A. Özdemir 0000-0003-0474-7120

F. Kulalı 0000-0003-0310-1184

Ş. Çalkavur 0000-0002-3820-2690

S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk

Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim

Araştırma Hastanesi,

Neonatoloji Kliniği,

İzmir, Türkiye

M. Kıvılcım 0000-0002-1473-182X

S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk

Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim

Araştırma Hastanesi,

Gelişimsel Pediatri Kliniği,

İzmir, Türkiye

© Telif hakkı Forbes Tıp Dergisi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.

Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons 4.0 Uluslararası Lisansı (CC-BY) ile lisanslanmıştır.

© Copyright Forbes Journal of Medicine. This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY)



GİRİŞ

Respiratuar distres sendromu (RDS), prematüre doğan bebeklerde sık görülen surfaktan eksikliği ve akciğer immatüritesine bağlı gelişen solunum yetmezliği tablosudur. Mekanik ventilasyon desteği ve ekzojen surfaktan tedavisi RDS gelişen bebeklerde ana tedavi yöntemidir. Mekanik ventilasyon gereksinimini azaltmak ve prematüre apnesi gelişimini önlemek için 1.250 g altındaki prematüre bebeklerde kafein tedavisinin bronkopulmoner displazi (BPD) ve tedavi gerektiren patent duktus arteriozus (PDA) sıklığını azalttığı, 18. ayda nörogelişimsel olarak engelsiz sağ kalımı arttırdığı belirlenmiştir. Beş yaşına gelindiğinde ise, kafein tedavisi ile serebral palsi insidansı arasındaki istatistiksel açıdan anlamlı ilişki ortadan kalkmasına rağmen, motor fonksiyonlarda iyileşme devam etmekte gelişimsel koordinasyon bozukluğu insidansı azalmıştır. On bir yaşa gelindiğinde ise kafein tedavisi, daha az motor bozukluk ile ilişkili saptanmıştır. Bu nedenle küçük prematüre bebeklerde kafein kullanımı yaygınlaşmıştır.^{1,2}

Solunum sıkıntısı bulunan, mekanik veya nazal ventilatör gereksinimi olan daha büyük preterm bebekler için literatürde bir netlik olmamakla beraber, RDS'si bulunan geç preterm bebeklerin prematüre apnesi açısından risk altında olduklarını ve solunum kontrolünün daha iyi olmasının beklendiği 35-36 GH'da doğan bebeklerde bile, RDS ile kafein gerektiren prematüre apnesi arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.³

Çalışmanın amacı; >1.250 g ve solunum sıkıntısı bulunan orta derece preterm bebeklerde profilaktik kafein kullanımının, neonatal ve uzun dönem sonuçlara etkilerinin belirlenmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma randomize kontrollü prospektif olup, çalışmaya 32-34 6/7 hafta ve doğum ağırlığı 1.250-2.000 g arasında olan ve postnatal yaşı ilk 60 dk.'da oksijen desteği Silverman Anderson skoruna göre >3 olan olguların alınması ve bu şartları sağlayan olguların ancak ilk iki saat içinde

ünitemize kabul edilmeleri ve solunum sıkıntısı nedeniyle entübe veya en az 48 saat nazal ventilasyon gereksinimi olması halinde çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Major konjenital anomalisi olan bebeklerin çalışmaya dahil edilmemesi ayrıca doğum salonunda kardiyopulmoner açıdan stabil olmayan, erken başlangıçlı sepsis düşünülen, solunum desteği gereksinimi <48 saat süren ve aile tarafından onam alınamayan bebekler çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınmış olan tüm bebeklerin RDS tanısı radyolojik ve klinik bulgulara göre konuldu.

Yöntem

Solunum desteği gereksinimi olan ve doğum salonunda T-parça canlandırıcı ile stabilize edilen bebekler 112 aracılığı ile yenidoğan yoğun bakım ünitemize nakledildi. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen bebeklerin ilk olarak stabilizasyonu sağlandı, RDS'si bulunan, çalışmaya dahil edilen bebekler kapalı zarf usulü randomize edilmiştir. Bir gruba solunum desteğinin yanı sıra doğumdan itibaren kafein sitrat 20 mg/kg yükleme, 5 mg/kg idame verildi (SLE 5000 ventilatör ile mekanik (SIPPV ya da SIMV mod) ya da nazal ventilasyon (NIPPV ya da NCPAP mod), nazal ventilasyonda arayüz: kısa binazal prong, nasal neonatal ventilation catheter in silicone, vygon) (KAFESİT 20 mg/mL infüzyonluk ve oral çözelti, 3 ml), diğer gruba ise yalnızca solunum desteği verildi. Apne devam ederse, günlük idame doz, kilogram başına maksimum 10 mg kafein sitrata yükseltildi. İdame dozlar, vücut ağırlığındaki değişiklikler için haftalık olarak ayarlanmış ve bebek tam enteral beslenmeyi tolere ettiğinde ağızdan verildi. İlaç, yalnızca klinik etkisine göre izlendi, kandaki kafein seviyesinin ölçülmedi. Taşikardi, takipne, jitteriness, tremor, açıklanamayan nöbet ya da kusma kafeine bağlı yan etki olarak değerlendirildi, yan etkiler kaydedildi, yan etki gelişmesi halinde doz atlanarak azaltıldı. Nazal ya da mekanik ventilasyon desteğinden başarılı şekilde ayrılıp 5 gün boyunca tekrar solunum desteği gereksinimi olmaması halinde kafein kesildi.

Verilerin Toplanması:

Bebeklerin gebelik haftası, cinsiyet, doğum ağırlığı

ğı, antenatal steroid öyküsü, doğum şekli, annede gestasyonel diyabet ya da preeklampsi gibi maternal hastalıkların varlığı, doğum odasında resüsitasyon durumu, başlangıç solunum desteği, surfaktan gereksinimi kaydedildi. Taburculuk öncesi dönemde, oksijen tedavi süresi - maksimum oksijen gereksinimi, apne sıklığı, invaziv ya da non-invaziv solunum desteği süresi, ilk 72 saat entübasyon gereksinimi (Çalışmaya alınan bebeklerin klinik izleminde bozulma olması ya da kan gazında sebat eden respiratuar asidoz (arteryel kan gazında pH<7,25, pCO₂>60 mmHg), taktil uyarana yanıt vermeyen apne olması yada apnelerin sıklaşması, SO₂ %88 değerini sağlamak için FiO₂'nin %60 ve üzerine çıkması halinde olgular entübe edilmiştir), tedavi gerektiren patent duktus arteriozus (PDA), evre 2 ve üzeri nekrotizan enterokolit (NEK), grade 3 ve üzeri intraventriküler kanama (İVK), lazer gerektiren prematüre retinopatisi (ROP) ve bronkopulmoner displazi (BPD) durumları, postnatal ilk 4 hafta boyunca haftalık ortalama diürez miktarları, hospitalizasyon süreleri ve taburculuk tartıları karşılaştırıldı. Taburculuk sonrası takipler Riskli Bebek ve Preterm İzlem poliklinik'imizden yapılmış ve düzeltilmiş 3. aydan itibaren gelişimsel pediatri uzmanı tarafından takibe alındı. Düzeltilmiş 18. ayda, ailelere hastane sistemine kayıtlı telefon numaralarından ulaşılarak nörogelişimsel açıdan değerlendirme için gelişimsel pediatri bölümünce randevu verildi. Uzun

dönem nörolojik ve gelişimsel sonuçları 18-24. ayda Bayley-II ile değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler, tek bir gelişimsel pediatri uzmanı tarafından gerçekleştirildi. Mental gelişim indeksi (MDI) ve psikomotor gelişim indeksi (PDI) puanları kaydedildi, nörogelişimsel gerilik varlığı; serebral palsi, bilateral işitme kaybı/körlük veya MDI ya da PDI puanınının 70'in altında olması olarak tanımlandı.

Çalışmaya alınan hastaların kısa ve uzun dönem prognozları olgu rapor formlarına kaydedildi. İstatistiksel analizler SPSS programı (Versiyon 20.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi p<0,05 kabul edildi.

BULGULAR

Altmış sekiz bebek çalışmaya alındı (kafein alan bebekler: 34, kontrol grubu: 34). Gruplar, gebelik haftaları, doğum ağırlıkları, antenatal steroid öyküleri, başlangıç solunum destekleri ve surfaktan gereksinimleri açısından benzerdi. Kafein alan grupta, kontrol grubuna göre, ilk 72 saatte entübasyon gereksinimi, mekanik ve nazal ventilasyon süresi istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha kısa bulundu (sırasıyla p=0,03, p=0,00, p=0,02). Oksijen tedavi süreleri ve apne sıklıkları açısından, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı

Tablo 1. Demografik özellikler.

	Kafein alan bebekler (n:34)	Kontrol grubu (n:34)	p
Gebelik haftası*	32,47±0,70	32,38±0,65	0,59
Doğum ağırlık (g)*	1588,53±170,55	1521,32±193,77	0,13
Erkek/kız	19/ 15	18/ 16	1,00
Antenatal steroid (eksik/tam doz)	27	27	0,55
Çoğul gebelik	5	8	0,53
Preeklampsi	12	11	1,00
Gestasyonel DM	3	2	0,64
EMR	3	4	0,69
Doğum şekli (c/s)	24	28	0,39
Bebek Mg düzeyi (mg/dL)*	2,15±0,64	2,29±0,68	0,37
Doğum odası resüsitasyon	5	6	1,00
INSURE	11	9	0,79
Surfaktan	15	13	0,80
Başlangıç solunum destek			
NCPAP/NIPPV	29	30	
MV	5	4	1,00
O ₂ indeksi*	0,036±0,014	0,031±0,014	0,12

*ortalama±standart sapma

g: gram, DM: diyabetes mellitus, EMR: erken membran rüptürü, c/s:sezaryen, Mg:magnezyum, INSURE: entübasyon-surfaktan-ekstübasyon

Tablo 2. Taburculuk öncesi ve uzun dönem sonuçlar.

	Kafein alan bebekler (n:34)	Kontrol grubu (n:34)	p
O ₂ süre (gün)*	7,88±6,66	6,24±4,87	0,24
MVsüre (gün)**	0,5 (0-3)	0 (0-0,25)	0,00
NCPAP/ NIPPV süre (gün)**	3 (2,75-5)	2 (2-4)	0,02
Maksimum FiO ₂ ≥%40	15	13	0,80
Atelektazi	5	1	0,08
Entübasyon gereksinimi (ilk 72 saat)	15	6	0,03
Pnömotoraks	1	2	0,55
Apne	9	11	0,79
Klinik sepsis	20	14	0,22
Kültür (+) sepsis	2	1	0,55
Tedavi PDA	4	3	0,69
Cerrahi PDA	-	-	-
Ciddi İVK (evre3-4)	2	0	0,15
NEK (evre 3)	-	-	-
BPD (hafif-orta)	1	0	0,31
ROP			
Lazer (-) ROP	10	10	0,60
Lazer (+) ROP	1	0	0,15
Diürez 1, hafta* (cc/kg/sa)	3,31±0,66	3,53±0,61	0,02
Diürez 2, hafta* (cc/kg/sa)	3,51±0,66	3,91±0,72	0,83
Diürez 3, hafta* (cc/kg/sa)	3,63±0,72	3,66±0,59	0,13
Diürez 4, hafta* (cc/kg/sa)	3,61±0,63	3,86±0,50	
TPN süre (gün)*	11,79±5,30	14,24±6,76	0,10
Yatış süre (gün)*	26,68±9,83	30,18±8,34	0,11
Taburcu tartı (g)*	2092,35±229,19	2044,56±169,11	0,33
Mortalite	-	-	-
Nörokognitif gelişim	(15 hasta)	(18 hasta)	
MDI	96,47±10,71	93,78±12,19	0,51
PDI	98,07±11,70	98,28±14,55	0,96
NDI	1	1	0,89
MDI <70	1	1	0,89
PDI <70	1	0	0,26

*Ortalama±standart sapma, **Ortanca (IQR)

(p>0,05). Kafein kullanımı ile diürezin arttığı, kafein alan ve almayan grup arasında diürezdeki ortalama farkın, postnatal 2. haftada en belirgin olduğu görüldü (p=0,02). Tedavi gerektiren PDA, evre 2 ve üzeri NEK, evre 3 ve üzeri İVK, lazer gerektiren ROP ve BPD açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Uzun dönem nörolojik ve gelişimsel sonuçlar açısından izlem sürecinde kafein alan grupta 15, kontrol grubunda 18 bebeğe 12-18 ayda Bayley-II gelişim testi uygulandı, mevcut hasta sayısı ile sonuçlar iki grupta da benzer bulundu (p>0,05).

TARTIŞMA

Kafein sitrat, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde, prematüre apnesi (AOP) için en çok kullanılan ilaçlardan biridir. Etkinliği, daha iyi tolere edilebilir olması, daha uzun yarılanma ömrü gibi daha

geniş terapötik indeksi bulunması nedeniyle tüm metilksantinler arasında ilk tercih nedenidir.⁴

Bin iki yüz elli gramın altındaki prematüre bebeklerde kafeinin etkinliği, güvenilirliği ve tolere edilebilirliği, geniş katımlı randomize çalışmalar ile kanıtlanmıştır.¹ Avrupa Respiratuvar Distres Sendromu (RDS) Kılavuzu'nda da belirtildiği gibi, 2010 yılından bugüne, solunum sıkıntısı bulunan yenidoğanlarda kafein, tedavinin önemli bir parçası haline gelmiştir.⁵ Avrupa RDS Kılavuzu, 2016 yılından beri, ventilatörden ayırmayı kolaylaştırmak, non-invaziv ventilatördeki bebekte apne riskini azaltmak amacıyla kanıt seviyesi düşük olmasına rağmen, güvenli ve olumlu etkileri olması nedeniyle 1250 g'ın altında doğan prematüre bebeklere doğumdan itibaren profilaktik olarak kafein sitrat başlanmasını önermektedir.⁶

Ancak, solunum sıkıntısı bulunan, invaziv ya da non-invaziv solunum desteği gereksinimi olan daha büyük preterm bebekler için literatürde bir netlik yoktur. Olivier ve ark.³ 34-36 gebelik haftasında doğan 982 prematüre bebekte RDS (n:85, %8,7), AOP (n:281, %28,6) ve kafein gerektiren AOP (n:107, %10,9) arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada, RDS'si bulunan bebeklerin AOP açısından risk altında olduklarını ve solunum kontrolünün daha iyi olmasının beklediği 35-36 GH'da doğan bebeklerde bile, RDS ve kafein gerektiren apnenin sık görüldüğünü saptamışlardır. Bu nedenle bu bebeklerde RDS gelişiminin sadece akciğer immatüritesi ile değil, solunum kontrol immatüritesi ile de ilişkili olduğunu ve bu bebeklerin RDS bulguları gerilese bile AOP açısından daha uzun süre monitörize edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.³ Çalışmanın ikincil sonuçları olarak, RDS'li bebeklerde, kafein, oksijen tedavi süresini etkilemezken, ventilatör desteği ve hospitalizasyon süreleri, kafein alan bebeklerde daha kısa saptanmıştır.³ Eichenwald ve ark.⁷ 2011 yılında, çok merkezli olarak gerçekleştirdikleri prospektif kohort çalışmada, 33-34 GH'da doğan 536 orta derece preterm bebekte, %49 AOP saptamışlar ve AOP'li bebeklerde (kafein kullanım oranları belirtilmemiş), hastaneden yatış süresinin uzadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda, literatürden farklı olarak solunum sıkıntısı nedeniyle doğum odasında ek solunum desteğine gereksinim duymuş preterm bebeklere profilaktik olarak kafein sitrat başlanmıştır. Bebeklerin AOP sıklığı %29'dur. Kafein alan ve standart solunum desteği verilen grup arasında AOP, oksijen tedavi süresi, maksimum oksijen gereksinimi ve hastanede yatış süresi açısından istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır. Prematüre apnesinin önlenmesi için profilaktik olarak kafein kullanımını değerlendiren çalışmaların kanıt düzeyi zayıftır, bu nedenle; 2010 yılı Cochrane sistematik derlemesi ile, AOP'nin önlenmesinde profilaktik kafein kullanımının desteklenmediği, gelecekte yapılacak çalışmalar ile bu durumun aydınlatılması gerektiği sonucuna varılmıştır.⁸ Her ne kadar, Cochrane derlemesi ile desteklenmemiş olsa da, uygun güvenlik profili nedeniyle, yüksek riskli preterm bebeklerde, AOP'nin önlenmesi için kafeinin profilaktik kullanımı, makul bir yaklaşım olarak tüm dünyada kabul görmüştür.⁴⁻⁶ Çalışma grubumuz orta dere-

ce preterm bebekler olup, profilaktik kafein kullanımı - AOP açısından gruplar arasında fark olması; prematüre apnesi açısından yüksek riskli grupta yer almamaları ya da hasta sayısının az olması ile ilişkili olabilir.

Kafein tedavisi, mekanik ventilasyon (MV) gerektiren preterm bebeklerde, non-invaziv solunum desteğine geçişi kolaylaştırır.⁹ Bu bebeklere ekstübasyon sürecinde kafein uygulanması, bir hafta içinde ekstübasyon başarısızlığında önemli bir azalma sağlar.¹⁰ CAP çalışmasında, kafein alan bebeklerde endotrakeal entübasyon gereksinimi, plasebo alanlara göre daha kısa sürmüştür.¹ Vermont Oxford Network destekli Yenidoğan Yoğun Bakım Kalitesi İyileştirme İşbirliği'ne katılan merkezlerin bir raporunda, 30. GH'dan önce doğan prematüre bebeklerde rutin kafein kullanımındaki artışın, invaziv ventilasyon süresinde kısalma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.¹¹ Ayrıca, kafein tedavisi, preterm bebeklerde non-invaziv solunum desteğinin süresini de kısaltır.⁹ CAP çalışmasında, benzer şekilde, kafein alan bebeklerde pozitif basınçlı ventilasyon gereksinimi ve oksijen tedavisi süresi, plasebo alanlara göre daha kısa sürmüştür.¹ Çalışmamızda da literatürdekine benzer şekilde, kafein alan grupta, standart solunum desteği verilen gruba göre, ilk 72 saatte entübasyon gereksinimi, invaziv ve non-invaziv solunum desteği süresi istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Bu durum, yüksek riskli preterm bebeklerin yanı sıra solunum sıkıntısı bulunan orta derece preterm bebeklerde de rutin kafein kullanımının, postnatal solunum desteğine gereksinimin azalmasını sağlayan önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Kafein, glomerüler filtrasyon hızını dolayısıyla renal kan akımını arttırarak diürezis artırır.¹² Ayrıca, oksijen ve enerji tüketimini arttırdığı, bu nedenle daha az kilo alımına neden olduğu bilinmektedir.¹² Çalışmada, kafein alan grupta, postnatal ilk 4 haftada diürez, kontrol grubuna göre artmıştır, ancak bu durum, yalnızca postnatal 2. haftada istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturmuştur. Taburculuk tartışması, kafein alan grupta daha düşüktür, bu durum, istatistiksel açıdan anlamlı bir farka yol açmamıştır. Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde, tartı kaybı fazla olan bebeklerin günde en az iki

kez, dengede olan bebeklerin bir kez tartılması, her bebeğin alması gereken total parenteral nutrisyon ve enteral beslenme miktarının bireysel olarak daha sık değerlendirilmesi ile kafein alan grupta, daha düşük taburculuk tartısının önüne geçilmiş olabilir.

Solunum desteği alan yüksek riskli preterm bebeklerde, BPD, bebeklik döneminin en sık görülen ciddi kronik akciğer hastalığıdır ve azalmış akciğer fonksiyonu ve astım benzeri semptomlar dahil olmak üzere uzun süreli solunum sorunlarına neden olabilir.¹³ CAP çalışması öncülüğünde, kafein alan bebeklerde, BPD, tedavi gerektiren PDA, ciddi ROP insidanslarının daha düşük olduğu gösterilmiştir.¹ Literatürdeki diğer çalışmalarda da, özellikle ilk 3 gün içerisinde, erken başlanan kafein tedavisinin BPD ve tedavi gerektiren PDA oranlarını azalttığına üzerinde durulmuştur.^{14,15} Kafeinin bu etkileri, göğüs kaslarını güçlendirmesi, kafein alan bebeklerde daha kısa MV süresi - daha az oksijen kullanımının olması ve diürezisi arttırması ile ilişkilendirilmiştir.¹⁶ Ancak, bu sonuçlar, yüksek riskli preterm bebekler ile yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Oysa çalışma grubumuz orta derece preterm bebekler olup kısa dönemde solunumsal morbiditelerinin bulunması dışında neonatal morbidite her iki grupta da düşüktür ve hiçbir bebekte mortalite görülmemiştir.

CAP çalışmasında, nörokognitif açıdan 18. ayda yapılan değerlendirmede, kafein alan grupta, serebral palsi ve bilişsel gecikme insidansının palsebo grubuna göre düşük olduğu belirtilmiştir.¹ Bu nöroprotektif etkinin bir kısmı, kafeinin, MV süresinde yaklaşık bir hafta kısalma sağlaması ile beraber daha az solunumsal morbiditeye neden olmasına yöneltilmiştir.¹ Beş yaşına gelindiğinde ise, kafein tedavisi ile serebral palsi insidansı arasındaki istatistiksel açıdan anlamlı ilişki ortadan kalkmakta ancak motor fonksiyonlarda iyileşme devam etmekte olup, gelişimsel koordinasyon bozukluğu insidansı azalmıştır.^{2,17} Çalışma grubunda, nörokognitif gelişim, 12-18 ay arasında yapılan BAYLEY-II gelişim testi ile değerlendirilmiş olup, her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum hasta sayısının az olması ile ilişkili olabileceği gibi, her iki grupta

ciddi İVK oranlarının düşük olması ile de ilişkili olabilir.

SONUÇ

Solunum sıkıntısı bulunan daha büyük preterm bebeklerde profilaktik kafein kullanımının, neonatal dönemde ilk 72 saatte entübasyon gereksinim oranlarını azaltması, invaziv ve non-invaziv ventilasyon sürelerini kısaltması gibi olumlu etkileri var olup, anlamlı yan etki gözlenmemiştir. Bu nedenle 1.250 g üzeri orta derece preterm bebeklerde de, solunum sıkıntısı bulguları varsa doğumu takiben profilaktik kafein başlanması düşünülebilir. Bu konuda geniş randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Etik Kurul Onayı: Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (21.02.2019/280).

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Hasta Onamı: Çalışmaya katılan her bebek için ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Ethics Committee Approval: Clinical Research Ethics Committee approval was obtained (21.02.2019/280).

Conflict of Interest: There is no conflict of interest between the authors.

Funding: None.

Informed Consent: Informed consent forms were obtained from their families for each infant participating in the study.

KAYNAKLAR

1. Schmidt B, Roberts RS, Davis P et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2007;357:1893-1902. [PMID: 17989382. doi.org/10.1056/NEJMoa073679]
2. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA.* 2012;307:275-82. [PMID: 22253394] doi.org/10.1001/jama.2011.2024
3. François Olivier, Sophie Nadeau, Georges Caouette and Bruno Piedboeuf. Association between Apnea of Prematurity and Respiratory Distress Syndrome in Late Preterm Infants: An Observational Study. *Front Pediatr.* 2016;4:105. doi.org/10.3389/fped.2016.00105
4. Dobson NR, Hunt CE. Pharmacology review: caffeine

- use in neonates: indications, pharmacokinetics, clinical effects, outcomes. *Neoreviews*. 2013;14:e540e50. doi.org/10.1542/neo.14-11-e540
5. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G et al; European Association of Perinatal Medicine: European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology*. 2010;97:402-17. doi.org/10.1159/000297773
 6. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G et al; European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome-2016 Update. *Neonatology*. 2017;111:107-25. doi.org/10.1159/000448985
 7. Eichenwald EC, Zupancic JA, Mao WY, Richardson DK, McCormick MC, Escobar GJ. Variation in diagnosis of apnea in moderately preterm infants predicts length of stay. *Pediatrics*. 2011;127:e53-8. doi.org/10.1542/peds.2010-0495
 8. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Prophylactic methylxanthine for prevention of apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;(12):CD000432. doi.org/10.1002/14651858.CD000432.pub2
 9. Nicole R. Dobson, Ravi Mangal Patel. The Role of Caffeine in Non-Invasive Respiratory Support. *Clin Perinatol*. 2016;43(4):773-82. doi.org/10.1016/j.clp.2016.07.011
 10. Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;(12):CD000139. doi.org/10.1002/14651858.CD000139.pub2
 11. Mola SJ, Annibale DJ, Wagner CL, Hulsey TC, Taylor SN. NICU bedside caregivers sustain process improvement and decrease incidence of bronchopulmonary dysplasia in infants <30 weeks gestation. *Respir Care*. 2015;60(3):309-20. doi.org/10.4187/respcare.03235
 12. Natarajan G, Lulic-Botica M, Aranda JV. Clinical pharmacology of caffeine in the newborn. *Neoreviews*. 2007;8:e214e21. doi.org/10.1542/neo.8-5-e214
 13. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J. Med*. 2007; 357(19):1946-55. doi.org/10.1056/NEJMra067279
 14. Dobson NR, Patel RM, Smith PB et al. Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2014;164:992e8. doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.12.025
 15. Patel RM, Leong T, Carlton DP, Vyas-Read S. Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants. *J Perinatol*. 2013;33:134e40. doi.org/10.1038/jp.2012.52
 16. Bikash Shrestha, Gaurav Jawa. Caffeine citrate e Is it a silver bullet in neonatology? *Pediatrics and Neonatology*. 2017;xx,1-7. doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.10.003
 17. Doyle LW, Schmidt B, Anderson PJ et al. Reduction in developmental coordination disorder with neonatal caffeine therapy. *J Pediatr*. 2014;165:356-9.e2 [PMID:24840756] doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.04.016

Fetal Santral Sinir Sistemi Anomalilerinin Değerlendirilmesi; Referans Merkez Perinatoloji Konsey Verileri

Evaluation of Fetal Central Nervous System Anomalies; Perinatology Council Data of a Reference Center

Meltem Koyuncu Arslan [®], Melek Akar [®], Halil Gürsoy Pala [®], Cüneyt Eftal Taner [®],
Mehmet Yekta Öncel [®]

Cite as: Koyuncu Arslan M, Akar M, Pala HG, Taner CE, Öncel MY. Fetal santral sinir sistemi anomalilerinin değerlendirilmesi; referans merkez perinatoloji konsey verileri. Forbes J Med. 2020;1(3):75-8.

Öz

Amaç: Santral sinir sistemi (SSS) anomalileri antenatal dönemde saptanan doğumsal malformasyonlar arasında ikinci sıklıkta yer alır. Prenatal tanı koyulma oranları anensefaliye %96'larda iken migrasyon anomalilerinde %14'lere kadar düşmektedir. Bu çalışmada yüksek riskli gebeliklerin tartışıldığı hastanemiz perinatoloji konseyinde değerlendirilen SSS anomalilerinin sıklığının, özelliklerinin belirlenmesi ve antenatal tanının önemini vurgulanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi perinatoloji konseyinde 1 Ocak 2019-31 Aralık 2019 tarihlerinde değerlendirilen, fetusta SSS anomalisi saptanan gebeler dahil edildi. Olguların retrospektif olarak dosya kayıtları incelenerek perinatal-maternal risk faktörleri, konsey anındaki durumları, konsey kararı ve sonuçları kaydedildi. Sonuçlar SPSS 20.0 programına kaydedilerek istatistiksel analizleri yapıldı.

Bulgular: Çalışmada 1272 gebenin verileri değerlendirildi. SSS anomalisi olan 261 olgu (%20,5) saptandı. Gebelerden 129'u takibine merkezimizde devam etmemesi veya henüz doğumun gerçekleşmemesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 132 gebenin yaş ortalaması 26,99±6,50 (14-42); ortalama gebelik haftası 22,63±7,08 (10,4-38,6) olarak saptandı. En sık saptanan SSS anomalileri nöral tüp defektleri (n=54; %40), hidrosefali/ventrikülomegali (n=36; %27), migrasyon defektleri (n=21; %15) ve serebellar malformasyonlar (n=9; %6) idi. Konseyde %29,8 (n=78) gebelik için sonlandırma kararı verildi ve 62 gebelik için sonlandırma işlemi uygulandı. Hastanemize geç refere edilen ve gebelik haftasının 22 hafta ve üzerinde olması nedeniyle gebeliğe devam kararı alınan 51 gebenin %50'si (n=25) hidrosefali/ventrikülomegali, %16'sı (n=8) nöral tüp defektleri ile kötü prognozla seyreden SSS anomalilerine sahipti.

Sonuç: Referans merkez olan hastanemize yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olan anomalilerin 22. gestasyonel haftadan sonra yönlendirilmiş olması sonucunda bu gebeliklere sonlandırma seçeneği sunulamamıştır. Bu seçeneğin aileye sunulabilmesi, yaşamla bağdaşanların uygun takibi ve tedavisinin planlanması için yüksek riskli gebeliklerin erken dönemde perinatoloji merkezlerine yönlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Anomali, santral sinir sistemi, perinatoloji

ABSTRACT

Objective: Central nervous system (CNS) anomalies are the second most common congenital malformations detected during antenatal period. Rates of prenatal diagnosis are around 96% in anencephaly, but drops down to approximately 14% in migration anomalies. We aimed to determine the frequency and features of CNS anomalies evaluated in the perinatology council of our hospital where high-risk pregnancies were discussed and also to emphasize the importance of antenatal diagnosis.

Method: Pregnant women, with a CNS anomaly detected in their fetus, who were evaluated between January 2019-December 2019 in the perinatology council of Tepecik Training and Research Hospital were included in the study. Retrospectively, the records of the cases were examined, prenatal, and maternal risk factors at the time of council session, the council decision and the results were recorded. Statistical analyzes were done using SPSS 20.0 program.

Results: Data of 1272 pregnant women were evaluated in the study, and 261 cases (20.5%) with CNS anomalies were detected. A total of 129 pregnant women were excluded from the study because follow-up of these patients were not realized in our center or they didn't give birth yet.. Totally, 132 pregnant women were included in the study. The mean maternal age was 26.99±6.50 (14-42) years, the mean gestational age was 22.63±7.08 (10.4-38.6) weeks. Most common CNS anomalies detected were neural tube defects (n=54; 40%), hydrocephalus/ventriculomegaly (n=36; 27%), migration defects (n=21; 15%) and cerebellar malformations (n=9; 6%). Termination of pregnancy was decided for 29.8% (n=78) of pregnant women, but realized only for 62 pregnancies. Among pregnancies which were decided to be continued due to the fact that gestational week was 22 weeks or more (n=51), had fetuses with neural tube defects (n=25; 50%) and hydrocephalus/ventriculomegaly (n=36; 27%) with poor prognosis.

Conclusion: As the anomalies with high morbidity and mortality were referred to our hospital after the 22nd gestational week, termination option could not be offered to these pregnancies. High-risk pregnancies should be directed to perinatology centers in the early period so that this option can be presented to the family, appropriate follow-up and treatment of life-compatible ones.

Keywords: Anomaly, central nervous system, perinatology

Received/Geliş: 30.11.2020
Accepted/Kabul: 10.12.2020
Publication date: 30.12.2020

Meltem Koyuncu Arslan
İzmir Buca Seyfi Demirsoy
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Yenidoğan Kliniği,
İzmir - Türkiye
✉ mkoyuncu_arslan@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-4920-3445

M.Y. Öncel 0000-0003-0760-0773
İzmir Buca Seyfi Demirsoy
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Yenidoğan Kliniği,
İzmir, Türkiye

M. Akar 0000-0002-0178-2011
SBÜ İzmir Tepecik
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Yenidoğan Kliniği,
İzmir, Türkiye

H.G. Pala 0000-0003-1569-4474
C.E. Taner 0000-0002-5973-4231
SBÜ İzmir Tepecik
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Doğum Kliniği,
İzmir, Türkiye

04-07 Mart 2020 tarihlerinde 2. Uluslararası Dr. Behçet Uz Çocuk Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

© Telif hakkı Forbes Tıp Dergisi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons 4.0 Uluslararası Lisansı (CC-BY) ile lisanslanmıştır.
© Copyright Forbes Journal of Medicine. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licensed by Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY)



GİRİŞ

Santral sinir sistemi (SSS) anomalileri kardiyak anomalilerden sonra ikinci sırada en sık rastlanan konjenital anomalilerdir.¹ Perinatal dönemde saptanan konjenital anomalilerin yaklaşık 1/3'ünü oluşturmaktadır.² Görülme sıklığı canlı doğumlarda yaklaşık 1.4-1.6/1.000 oranında bildirilmektedir.³

SSS anomalileri genel olarak ventrikülomegali/hidrocefali (VM/HS), nöral tüp defektleri (NTD) (anensefali, spina bifida (meningosel, meningomyelose), ensefalosel), migrasyon defektleri (holoprozensefaliler) ve serebellar malformasyonlardan (Dandy-Walker kompleksi, inferior vermian agenizi, mega sisterna magna) oluşmaktadır.⁵

Nöronal proliferasyon, migrasyon ya da organizasyon gibi majör gelişimsel süreçlerin çoğu gebeliğin ikinci yarısında meydana gelse de, fetal SSS malformasyonlarının büyük bir kısmı 18.-20. gestasyonel haftalar arasında gerçekleştirilen detaylı ultrason (US) sırasında saptanabilir.⁴

SSS anomalilerinin erken tanı ve müdahalesi, bu anomalilerin yüksek morbidite ve mortalite oranları nedenleriyle önemli bir konu haline gelmiştir. Fetüsün prognozunun belirlenmesi, aileye danışmanlık sağlanması ve sonlandırma seçeneğinin aileye sunulabilmesi gereklidir. Bu çalışma, yüksek riskli gebeliklerin tartışılarak ortak kararın alındığı perinatoloji konseyinde değerlendirilen olguların SSS anomali tiplerinin ve oranlarının belirlenmesi, antenatal tanı ve yönetimin önemini vurgulanması amacı ile planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Konseyinde 1 Ocak 2019-31 Aralık 2019 tarihlerinde yüksek riskli gebelik nedeniyle değerlendirilen ve fetusta SSS anomalisi saptanan gebeler dahil edildi. Olguların retrospektif olarak dosya kayıtları incelenerek, perinatal-maternal risk faktörleri, konsey anındaki durumları, konsey kararı ve sonuçları kaydedildi. Analizler SPSS 20 (Armon, NY; IBM Corp.) kullanılarak yapıldı. Çalışmada, tanımlayıcı istatistikler ön plandadır. Değişkenler için Shapiro-Wilk testi ile normal

dağılım analizi yapılmıştır. Normal dağılım gösteren veriler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum), yüzde ve oran ile ifade belirtilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada 1272 gebenin verileri değerlendirildi. SSS anomalisi olan 261 gebe (%20,5) saptandı. Gebelerden 129'u takibine merkezimizde devam etmemesi veya henüz doğumun gerçekleşmemesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 132 gebenin yaş ortalaması 26,99±6,50 (14-42); ortalama gebelik haftası 22,6±7,0 (10,4-38,6) olarak saptandı (Tablo 1).

En sık saptanan SSS anomalileri nöral tüp defektleri (n=54; %40), hidrocefali/ventrikülomegali (n=36; %27), migrasyon defektleri (n=21; %15) ve serebellar malformasyonlar (n=9; %6) idi (Tablo 2). NTD'leri değerlendirildiğinde olguların %55'inin (n=30) spina bifida, %25'inin (n=14) anensefali, %18'inin (n=10) ensefalosel olduğu görüldü. Konseyde %29,8 (n=78) gebelik için kötü prognoz nedeniyle sonlandırma kararı verildi. Ancak, 62 gebelik için aile onamı alınabildi. Bu hastalara sonlandırma işlemi uygulandı. Hastanemize geç refere edilen ve gebelik haftasının 22 hafta ve üzerinde olması nedeni ile gebeliğe devam kararı alınan 51 gebenin; %50'sinde (n=25) hidrocefali/ventrikülomegali, %16'sında (n=8) nöral tüp defekti saptandı.

Tablo 1. Çalışma grubunun klinik özellikleri.

Parametreler	Çalışma grubu (n=132)
Gestasyonel yaş, hafta	22,63±7,08 (10,4-38,6)
Gebelik yaşı, yıla	26,99±6,5 (14-42)

^aMean± standart deviasyon

Tablo 2. Bebeklerde saptanan SSS anomalilerinin dağılımı.

Parametreler	Çalışma grubu (n=132)
Nöral tüp defektia	54 (40,9)
Hidrocefali/ventrikülomegalia	36 (27,2)
Migrasyon defektleria	21 (15,9)
Serebellar malformasyonlar a	9 (6,8)
Diğer(Araknoid kist, KKA, İKK..)	12(9)

^an (%)

TARTIŞMA

Prenatal erken dönemde herhangi bir SSS anomalisinin saptanması; anomalinin olası nedenini, prognozunu ve yönetimini belirlemek açısından oldukça önemlidir.

Fetal SSS anomalilerinin görüntülenmesinde US ilk ve en sık başvurulan yöntemdir.⁶ Bizim çalışmamızda da fetal SSS anomali tanısı prenatal dönemde yapılan US ile konulmuştur.

En sık rastlanan fetal SSS anomalisi bazı çalışmalarda NTD iken, bazı çalışmalarda VM olarak bulunmuştur. Scheltema ve ark.'nın² yaptığı bir çalışmada, olguların %51'ini NTD, %26'sını VM/HS oluşturmaktadır. Yine başka bir çalışmada, %38,6 sıklıkla NTD en sık SSS anomalisi olarak bulunmuştur.⁷ Bizim çalışmamızda da benzer şekilde nöral tüp defektleri SSS anomalilerin %40,9'unu oluşturarak en sık SSS anomalisi olarak bulunmuştur. VM/hidrocefali ise %27,2 oranında saptanmıştır.

İzole ciddi ventrikülomegali ile yaşayanların %33'ünde major nörolojik morbidite vardır ve antenatal dönemde 15 mm üstündeki ventrikülomegali derecesi anormal nörolojik gelişimdeki artışla ilişkilidir.⁸

NTD'leri bazen fatal olmakla birlikte, çoğu zaman yaşam boyu kalıcı deformitelere yol açan doğumsal malformasyonlardır. Fetal US'nin açık spina bifidayı saptama duyarlılığı oldukça yüksektir (%100'e yakın).⁹ Bizim çalışmamızda da spina bifida tanısı US ile konulmuştur.

NTD'leri anensefali, ensefalosel ve spina bifidayı içermektedir.¹⁰ En sık görülen NTD tipi olarak spina bifida söz edilmektedir.⁹ Coşar ve ark.¹¹ yaptıkları bir çalışmada, NTD saptanan gebelerin %41,3'ünde meningo-myelosele, %17,4'ünde meningo-sel, %21,7'sinde ensefalosel, %8,7'sinde anensefali saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde NTD'lerin %55'i (n=30) spina bifida %25'i (n=14) anensefali, %18'i (n=10) ensefalosel olarak bulunmuştur.

Kötü prognoza sahip olguların erken dönemde

tanınması, Konseyde tartışılmaları ve sonlandırma seçeneğinin ailelere sunulabilmesi önem taşımaktadır. Bizim çalışmamızda da referans merkez olan hastanemiz Konseyine 22. gebelik haftasından sonra refere edilmiş olan gebeliklerin %50'sinde ventrikülomegali, %16'sında nöral tüp defekti saptandı. Ancak, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olan bu gebeliklere, geç yönlendirilmiş olmaları nedeniyle sonlandırma seçeneği sunulmadı. Erken tanı ve müdahale imkanı açısından yüksek riskli gebeliklerin erken dönemde perinatoloji merkezlerine yönlendirilmesi gerekmektedir.

SONUÇ

SSS anomalileri yüksek morbidite ile seyreden ciddi patolojilerdir. Nörolojik malformasyonlar, SSS malformasyonlarına sekonder fetal ölümlerin %75'i ve yaşamın ilk yılında meydana gelen ölümlerin %40'ı ile perinatal morbidite ve mortalitenin önemli bir kısmından sorumludur.¹²

Ciddi SSS anomalisi olan gebelikler doğumla sonuçlandığında; uzun süreli yoğun bakım ünitesinde yatış, cerrahi müdahale, uzun süreli tedavi ve rehabilitasyon gerektirmekte olup, bunların tümü ailelere maddi ve manevi bir yük getirmektedir.¹³ Uzun dönemde sonuçlar; serebral palsy, epilepsi, işitme kaybı, körlük, mental retardasyon, orta motor beceri sorunları (ton ve refleks anomalileri olan veya olmayan), şaşılık, nistagmus, hafif konuşma zorluğu, orta öğrenme sorunları olabilir.¹⁴ Alt motor, üriner ve anal sfinkter disfonksiyonu eşlik edebilir ve uzun dönemdeki nörolojik sekeller yönüyle prognozu kötüdür.

Ömür boyu tıbbi bakıma gereksinimi olan bu hastaların postnatal tedavisi multidisipliner, semptomatik ve uzun dönemli kognitif ve fiziksel destekleyici tedavi gerektirir.

Santral sinir sistemine ait doğumsal anomalilerinin erken fetal dönemde saptanması; yaşamla bağdaşmayan anomali halinde gebeliklerin sonlandırılma seçeneğinin aileye sunulabilmesi, yaşamla bağdaşanların uygun takibi ve tedavisinin planlanması açısından çok önem göstermektedir.

Etik Kurul Onayı: Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (16.11.2020/13-65).

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Hasta Onamı: Retrospektif çalışma.

Ethics Committee Approval: Non-Invasive Research Ethics Committee approval was obtained from Tepecik Training and Research Hospital (16.11.2020/13-65).

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

Informed Consent: Retrospective study.

KAYNAKLAR

- Langmar Z, Nemeth M, Csaba A, Szigeti Z, Joo JG. Prenatal diagnosis of central nervous system malformations. *Ideggyogy Sz*, 2013;66(7-8):228-34. PMID: 23971353.
- Adama van Scheltema PN, Nagel HT, Brouwer OF, Vandenbussche FP. Outcome of children with prenatally diagnosed central nervous system malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003;21(1):41-7. doi:10.1002/uog.6.
- Chitty LS, and Pulu G. The challenge of imaging the fetal central nervous system: an aid to prenatal diagnosis, management and prognosis. *Prenat Diagn*, 2009;29(4):301-2. doi:10.1002/pd.2242.
- ISUOG Guidelines. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007;29(1):109-16. doi: 10.1002/uog.3909.
- Özkavukcu E, and Haliloğlu N. Fetal Kraniospinal ve Fasiyal Anomaliler. 2017. *Trd Sem* 2017;5:211-33.
- Levine D, Barnes D, Robertson R, Geoffrey Wong G, Mehta T. Fast MR imaging of fetal central nervous system abnormalities. *Radiology*, 2003;229(1):51-61. doi:10.1148/radiol.2291020770
- Hadzagić-Catibusić F, Maksić H, Uzicanin S. Congenital malformations of the central nervous system: clinical approach. *Bosn J Basic Med Sci*, 2008;8(4):35660. doi:10.17305/bjbms.2008.2897.
- Graham E, Duhl A, Ural S, Allen M, Blakemore K, Witter F. The degree of antenatal ventriculomegaly is related to pediatric neurological morbidity. *J Matern Fetal Med*, 2001;10(4):258-63. doi:10.1080/714052753.
- Bulas D. Fetal evaluation of spine dysraphism. *Pediatr Radiol*, 2010;40(6):1029-37. doi:10.1007/s00247-010-1583-0.
- Salamanca A, Gonzalez-Gomez F, Padilla M C, Sabatel R M, Cámara M, Cuadros J L. Prenatal ultrasound semiography of anencephaly: sonographic-pathological correlations. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1992;2(2):95-100. doi:10.1046/j.1469-0705.1992.02020095.
- Coşar E, Köken G, Köken R et al. Gebelik ve Nöral Tüp defektleri. *J Turk Soc Obstet Gynecol*, 2009;6(3):193-6.
- Icenogle DA, and Kaplan A.M. A review of congenital neurologic malformations. *Clin Pediatr (Phila)*, 1981;20(9):565-76. doi:10.1177/00099228810200903.
- Noronha L De, Medeiros F, Martins VD et al. Malformations of the central nervous system: analysis of 157 pediatric autopsies. *Arq Neuropsiquiatr*, 2000;58(3b):890-6. doi:10.1590/s0004-282x2000000500015.
- Gaglioti P, Danelon D, Bontempo S, Mombrò M, Cardaropoli S, Todros T. Fetal cerebral ventriculomegaly: outcome in 176 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005;25(4):372-7. doi:10.1002/uog.1857.

Çinko Düzeylerinin Ölçümünde Matris Seçimi

Matrix Selection for Measurement of Zinc Levels

Sema Kardeşler[®], Fatma Demet Arslan[®], İnanç Karakoyun[®], Banu İşbilen Başok[®], Ayfer Çolak[®]

Cite as: Kardeşler S, Arslan FD, Karakoyun İ, İşbilen Başok B, Çolak A. Çinko düzeylerinin ölçümünde matris seçimi. Forbes J Med. 2020;1(3):79-83.

ÖZ

Amaç: Çinko, büyüme geriliği, immün yetmezlik, infertilite, nörolojik bozukluk, akrodermatitis enteropatika tanısı gibi durumlarda sıklıkla kullanılan bir testtir. Çinko düzeylerinin ölçümünde diğer testlerle birlikte analiz edilme kolaylığı ve serum eldesinde kullanılan kan alma tüplerinin maliyet etkinliği nedeniyle sıklıkla serum matrisi tercih edilmektedir. Çalışmamızda doğru ve güvenilir çinko sonuçları için standart pıhtı aktivatörlü jelli ve eser element için özel üretilmiş heparinli jelsiz tüplerdeki serum ve plazma çinko sonuçları karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya rastgele seçilmiş 27 hasta dahil edildi. Hastalardan eş zamanlı hem pıhtı aktivatörlü jelli tüplere (SST) (SST II Advance, Vacuette, Becton Dickinson and Company, Amerika), hem de sodyum heparin içeren eser element tüplerine (NH) (NH Trace Elements Sodium Heparin, Vacuette, Greiner Bio-One GmbH, Avusturya) kan alındı. Santrifüj sonrası elde edilen serum ve plazma örneklerinde çinko düzeyleri kolorimetrik yöntem ile otoanalizörde ölçüldü. Serum ve plazma çinko düzeyleri arasındaki bias biyolojik varyasyon kaynaklı izin verilebilir bias kriterine göre değerlendirildi ve regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: Serum ve plazma çinko düzeylerinin ortalaması ve standart sapması sırasıyla 49.0 ± 11.5 µg/dL ve 46.4 ± 12.0 µg/dL olarak bulundu ve arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.012$). Ayrıca serum ve plazma arasındaki bias %6,8 olup, izin verilebilir biasın (%3,3) üzerindeydi ve klinik olarak anlamlı kabul edildi. Sistematik ya da rastlantısal hata saptanmadı.

Sonuç: Eser elementler ölçümü için kullanılacak kan alma tüpleri seçilirken yapısal farklılıklar ve matris etkisi nedeniyle oluşabilecek farklılıklar göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Çinko, plazma, serum, örnek toplama

ABSTRACT

Objective: Measurement of blood zinc levels is frequently used in the diagnosis of a few conditions such as growth retardation, immunodeficiency, infertility, neurological disorder, and acrodermatitis enteropathica. The serum matrix is the most preferred one to determine zinc levels due to the ease of analysis with other tests and cost-effectiveness of blood collection tubes used to obtain serum samples. In our study, we aimed to compare serum and plasma zinc test results for accurate and reliable zinc measurement in plain tubes with clot activator and gel and in heparin-free tubes, which specifically produced for trace element analysis.

Method: Twenty-seven randomly selected patients were included in the study. Blood samples drawn simultaneously from patients were pipetted into tubes with clot activator and gel (SST) (SST II Advance, Vacutainer, Becton Dickinson and Company, USA) as well as into trace element tubes with sodium heparin (NH) (NH Trace Elements Sodium Heparin, Vacuette, Greiner Bio-One GmbH, Austria). After the centrifugation process, zinc levels in serum and plasma samples were analyzed by colorimetric method using an autoanalyzer. Bias between serum and plasma zinc levels was evaluated according to the allowable bias criterion based on biological variation and regression analysis performed.

Results: The mean and standard deviation of serum and plasma zinc levels were 49.0 ± 11.5 µg/dL and 46.4 ± 12.0 µg/dL, respectively, and a statistically significant difference was determined ($p=0.012$) in between. Besides, the bias between serum and plasma was 6.8%, which was above the allowable bias (3.3%) and considered as clinically significant. No systematic or random errors detected.

Conclusions: When selecting a blood collection tube for trace element analysis, the structural differences between tubes and the matrix effect should be considered carefully.

Keywords: Zinc, plasma, serum, specimen collection

Received/Geliş: 30.11.2020
Accepted/Kabul: 07.12.2020
Publication date: 30.12.2020

Sema Kardeşler
SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Kliniği,
İzmir - Türkiye
✉ sema.kardesler@saglik.gov.tr
ORCID: 0000-0003-0345-8175

F.D. Arslan 0000-0003-0766-0303
İ. Karakoyun 0000-0002-7057-171X
B. İşbilen Başok 0000-0002-1483-997X
A. Çolak 0000-0003-4910-0128
SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği,
İzmir, Türkiye

© Telif hakkı Forbes Tıp Dergisi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons 4.0 Uluslararası Lisansı (CC-BY) ile lisanslanmıştır.
© Copyright Forbes Journal of Medicine. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licensed by Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY)



GİRİŞ

Çinko (Zn) demirden sonra hem vücudumuzda hem intrasellüler olarak en fazla bulunan eser elementtir.¹ Yaklaşık %85'i kas ve kemikte, %11'i deri ve karaciğerdedir. Plazmada çinkonun çoğu albumin ve alfa-2 makroglobuline bağlı bulunur.² Enzim kofaktörü olarak hücre büyümesi, gelişim ve diferansiyasyon, DNA sentezi ve RNA transkripsiyonu gibi çeşitli biyolojik fonksiyonlarda görev alır. Yara iyileşmesi, kemik mineralizasyonu, tiroid fonksiyonu, kan pıhtılaşması, fetal büyüme, immun sistem, oksidatif stres, apoptozis, bilişsel fonksiyonda kritik öneme sahiptir.^{3,4} Proteinlerde, hücre membranlarında, nükleik asit ve ribozomlarda yapısal element olarak da bulunur.⁵

Zn ölçümü, büyüme geriliği, immun yetmezlik, infertilite, nörolojik bozukluk, akrodermatitis enteropatik gibi hastalık durumunda sık yapılan bir testtir. Nadir de olsa toksisitesi gastrointestinal belirtiler oluşturabilir.⁶ Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsünün (CLSI) "İz Element Tayininde Preanalitik Değişimin Kontrolü-C38-A" isimli kılavuzunda, eser element ölçümü için tam kan, serum ve plazma matrislerinden herhangi birini önerse de buradaki temel unsur kullanılan malzemenin ekzojen kaynaklı olarak kontaminasyona neden vermemesidir. Kontaminasyonu önlemek için özel üretilmiş eser element tüpleri tercih edilmelidir.⁷ Birçok laboratuvar da Zn ölçüm için diğer testlerle birlikte analiz kolaylığı ve maliyet etkinliği nedeniyle rutin biyokimyasal testlerin çalışıldığı serum tüpleri kullanılmaktadır. Bu çalışmada, rutinde kullanılan tüplerdeki serum Zn ile eser element ölçümü için özel üretilmiş tüplerdeki plazma Zn sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

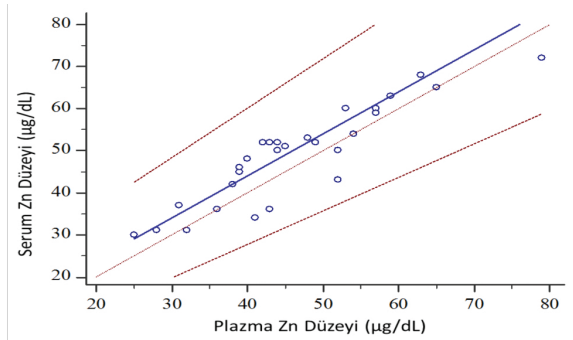
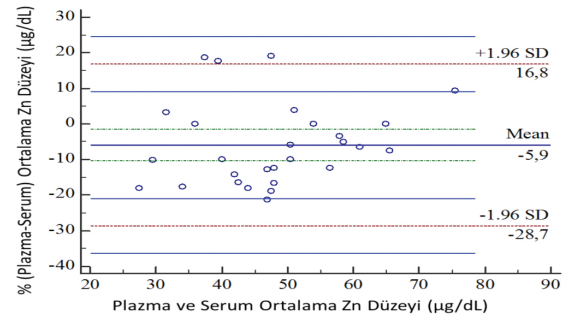
GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya rastgele seçilmiş 27 hasta dahil edildi. Hastalardan eşzamanlı hem pıhtı aktivatörlü jelli tüplere (SST) (SST II Advance, Vacuette, Becton Dickinson and Company, ABD) hem sodyum heparin içeren eser element tüplerine (NH) (NH Trace Elements Sodium Heparin, Vacuette, Grenier Bio-One GmbH, Avusturya) kan alındı. Tüplerin fiziksel özellikleri Tablo 1'de belirtildi. SST tüpleri

kanının pıhtılaşması için 30 dk. oda sıcaklığında bekletildikten sonra, NH tüpleri ise bekletilmeden 1.200 g'de 10 dk. santrifüj edildi. Elde ettiğimiz serum ve plazma Zn düzeyleri otoanalizörde (AU 5800, Beckman Coulter Inc., ABD) kolorimetrik yöntem (Sentinel Diagnostic, İtalya) ile çalışıldı. Serum ve plazma Zn düzeyleri arasındaki bias, biyolojik varyasyon kaynaklı izin verilebilir bias kriterine göre değerlendirildi. Sonuçlar arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığı verilerin dağılımına göre paired T test ile analiz edildi. Sonuçlar arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi, Passing&Bablok regresyon analizi ile değerlendirildi ve Blant&Altman grafiği ile görselleştirildi (Grafik 1).

Tablo 1. Pıhtı aktivatörlü jelli tüp (SST) ve sodyum heparin içeren eser element (NH) tüplerinin fiziksel özellikleri.

	SST	NH
Ayırıcı jel	Polimer jel	Yok
İç kaplama	Silikon	Yok
Tüp duvarı	Polietilen tetrafla	Polietilen tetrafla
Pıhtı aktivatörü	Silika	Yok
Rubber Stopper	Silikon	Brom butil
Antikoagülan	Yok	Sodyum heparin



Grafik 1. Serum ve plazma Zn düzeyleri için Passing&Bablok Regresyon analizi ve Blant&Altman grafiği.

Çalışma için etik kurul onayı alınmıştır (Tarih: 06.10.2016, Karar No: 2016/26-32).

BULGULAR

Serum ve plazma Zn düzeyleri sırasıyla $49,0 \pm 11,5$ $\mu\text{g/dL}$ ve $46,4 \pm 12,0$ $\mu\text{g/dL}$ olarak bulundu ve arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,012$). Ayrıca serum ve plazma arasındaki bias %6,8 olup, izin verilebilir biasın (%3,3) üzerindeydi ve fark klinik açıdan anlamlı kabul edildi. Bununla birlikte, regresyon analizine göre serum ve plazma Zn değerleri arasında sistematik ya da rastlantısal hata saptanmadı, hatta güçlü bir ilişki olduğu belirlendi. Serum ve plazma Zn sonuçlarının istatistiksel karşılaştırma bulguları Tablo 2’de gösterildi.

Tablo 2. Serum ve plazma örneklerindeki çinko (Zn) düzeyleri, bias ve p değerleri.

	Serum	Plazma
Ortalama \pm Standart sapma ($\mu\text{g/dL}$)	$49,0 \pm 11,5$	$46,4 \pm 12$
Bias (%)	Serum ve plazma Zn düzeylerinin karşılaştırması	
p değeri	6,8	
Regresyon denklemi	0,012	
Eğim (%95 güven aralığı)	$y=4,000+1,000x$	
Kesim değeri (%95 güven aralığı)	0,800-1,173	
Korelasyon katsayısı (p değeri)	-4,434-13,200	
	0,904 (<0,001)	

TARTIŞMA

Zn düzeyi ölçümü amacıyla yapılan çeşitli matris karşılaştırma çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada, Mona Sandberg ve ark.,⁸ kolorimetrik yöntemle Zn ölçümünde serum (71,9 $\mu\text{mol/L}$) (pıhtı aktivatörlü tüp, Vacuette, Grenier Bio-One GmbH) ve plazma (74,5 $\mu\text{mol/L}$) (lityum heparin, Barricor LH Plasma tube, Becton, Dickinson and Company) arasında anlamlı farklılık bulamamışlardır. Barroso ve ark.’nın⁹ alev atomik absorpsiyon spektrofotometresiyle yaptıkları çalışmada, serum (77,8 $\mu\text{g/dL}$) (SST tube, Terumo Corporation) ve plazma (77,4 $\mu\text{g/dL}$) (Na heparin trace element tube, Becton Dickinson and Company) Zn düzeyleri arasında anlamlı fark gösterilmemiştir. Yine alev atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile yapılan bir çalışmada, serum ile plazma arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.¹⁰ Wei-je ve ark.¹¹ atomik absorpsiyon spektrofoto-

metresi ile yaptıkları çalışmada, serum (87,3 $\mu\text{g/dL}$) ve plazma (89,6 $\mu\text{g/dL}$) arasında anlamlı farklılık bulamamışlardır. Foley ve ark.¹² serumda plazmadan %16 daha yüksek Zn düzeyi bulmuşlar ve bunun pıhtılaşma sırasında trombositlerden Zn’nun salınmasının nedeni ile olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan çalışmalarda, trombositin Zn içeriğinin plazmanın 30-60 katı olduğu gösterilmiştir.^{13,14} Kasperek ve ark. da,¹⁵ plazmaya göre serumda ortalama 20 ng/mL daha yüksek Zn düzeyi bulmuşlardır. Kraus ve ark.¹⁶ santrifüjden sonraki ilk 8 saatte serum (Sarstedt S-Monovette Z-gel) Zn değerlerini plazmaya göre (Sarstedt S-Monovette LH-Gel ve Sarstedt S-Monovette Metal Analysis) %2,3 ve %1,6 yüksek saptamışlardır. Ivanova ve ark.¹⁷ istatistiksel olarak anlamlı olmasa da serum (70,0 $\mu\text{g/dL}$) (Trace Element Tube Serum, Becton Dickinson and Company) ve plazma (70,2 $\mu\text{g/dL}$) (Trace Element Tube, K2 EDTA, Becton Dickinson and Company) Zn sonuçlarını, Li Heparinli plazmaya (67,0 $\mu\text{g/dL}$) (Barricor Li Heparin, Becton, Dickinson and Company) göre daha yüksek bulmuşlardır. Serumdaki yüksekliği pıhtılaşma sırasında eritrosit ve trombositlerden salınımına, EDTA’lı tüpteki yüksekliği de antikoagülan EDTA’dan Zn’nun sızmasına bağlamışlardır. Daha düşük plazma Zn konsantrasyonunun fazla heparin ya da sitrat kullanımına bağlı olduğunu söyleyen çalışmalar vardır.¹⁸⁻²⁰ Ancak, başka bir çalışmada, heparin kullanımının plazma Zn düzeyini etkilemediğini belirttilmiştir.²¹

Çalışmamızda, serum Zn düzeyini plazmadan %6,8 daha yüksek bulduk. Tablo 1’de belirttiğimiz gibi her iki tüp için de ortak olan özellik tüpün duvar yapısı olan “polietilen tetraflat (PET)”dır. Her 2 tüpün duvar yapısı PET olduğundan, bu interferansın nedeninin, jelli tüpte serumda bulunan Zn’nun separatör jel, silika, silikon, “rubber stopper” dan emilimi ya da bu maddelerden serum Zn salınımı ve pıhtı oluşumu sırasında trombositlerden kaynaklanan Zn olabileceğini düşündük. “Rubber stopper”, kan alma tüplerine uyacak şekilde boyutlandırılmış ve antikoagülan türüne veya separatör jelin varlığına göre renk kodu olan kauçuk tıpa olup, üretiminde Ca, Al, Mg, Zn kullanılmaktadır. Ancak, bu elementlerin kanla temas etmediğini bildiren yayınlar da vardır.^{17,22}

Ayrıca pıhtılaşma sürecinde trombositlerden salınan Zn'nun fibrine bağlanması da sonucu etkileyebilir.²³

SONUÇ

Heparin içeren ve jel bulunmayan eser element tûpünde jel, silika, silikon gibi katkı maddeleri olmaması ve serumdan farklı olarak fibrin oluşmadığından bu tûpün kullanımında olası interferans kaynakları azalmaktadır. Eser element ölçümlerinde klinik yarar açısından jelli pıhtı aktivatörlü tûplerinin kullanımı yaygın olsa da, özel olarak üretilen tûplerin kullanımının daha yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

Etik Kurul Onayı: Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (06.10.2016/26-32).

Çıkar Çatışması: Yok.

Finansal Destek: Yok.

Hasta Onamı: Yok.

Ethics Committee Approval: Dokuz Eylül University Non-Interventional Research Ethics Committee approval was obtained (06.10.2016/26-32).

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

Informed Consent: None.

KAYNAKLAR

1. Miller LV, Hambidge KM, Naake VL, et al. Size of the zinc pools that exchange rapidly with plasma zinc in humans: alternative techniques for measuring and relation to dietary zinc intake. *J Nutr.* 1994;124(2):268-76. doi.org/10.1093/jn/124.2.268. PMID: 8308576.
2. Taylor A. Detection and monitoring of disorders of essential trace elements. *Ann Clin Biochem.* 1996;33(Pt 6):486-510. doi.org/10.1177/000456329603300603. PMID: 8937580.
3. Fukada T, Yamasaki S, Nishida K, et al. Zinc homeostasis and signaling in health and diseases: Zinc signaling. *J Biol Inorg Chem.* 2011;16(7):1123-34. doi.org/10.1007/s00775-011-0797-4. Epub 2011 Jun 10. PMID: 21660546; PMCID: PMC3176402.
4. Faure P. Protective effects of antioxidant micronutrients (vitamin E, zinc and selenium) in type 2 diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41(8):995-8. doi.org/10.1515/CCLM.2003.152. PMID: 12964803.
5. Truong-Tran AQ, Ho LH, Chai F, et al. Cellular zinc fluxes and the regulation of apoptosis/gene-directed cell death. *J Nutr.* 2000;130(5S Suppl):1459S-66S. doi.org/10.1093/jn/130.5.1459S. PMID: 10801960.
6. Rifai N, et al. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics.* six edition. 2018; p.713.
7. Lockitch, G, Fasset, J. D., Gerson, B. et al. Control of preanalytical variation in trace-element determinations; approved guideline. 1997, NCCLS document C38-A. NCCCLAS, Pensilvania.
8. Sandberg, M. Hur ska man diagnostisera zinkbrist?. How to diagnose zinc deficiency? Wågsäter Linköpings universitet | Medicinska fakulteten Examensarbete. 15 hp Biomedicinska analytikerprogrammet Vårterminen 2016.
9. Barroso I, Farinha R, Guimarães JT. Proper zinc evaluation in clinical practice: Effect of sample type and it's stability. *Clin Biochem.* 2018;59:93-5. doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.07.001. Epub 2018 Jul 4. PMID: 30111511.
10. Kosman DJ, Henkin RL. Plasma and serum zinc concentrations. *Lancet.* 1979;1(8131):1410. doi.org/10.1016/S0140-6736(79)92047-6. PMID: 87873.
11. Chen WJ, Zhao CY, Zheng TL. Comparison of zinc contents in human serum and plasma. *Clin Chim Acta.* 1986;155(2):185-7. doi.org/10.1016/0009-8981(86)90282-2. PMID: 3698315.
12. Foley B, Johnson SA, Hackley B, et al. Zinc content of human platelets. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1968;128(1):265-9. doi.org/10.3181/00379727-128-32993. PMID: 5656702.
13. Marx G, Korner G, Mou X, et al. Packaging zinc, fibrinogen, and factor XIII in platelet alpha-granules. *J Cell Physiol.* 1993;156(3):437-42. doi.org/10.1002/jcp.1041560302. PMID: 8360253.
14. Vu TT, Fredenburgh JC, Weitz JL. Zinc: an important cofactor in haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost.* 2013;109(3):421-30. doi.org/10.1160/TH12-07-0465. Epub 2013 Jan 10. PMID: 23306381.
15. Kasperek K, Kiem J, Iyengar GV. Concentration differences between serum and plasma of the elements cobalt, iron, mercury, rubidium, selenium and zinc determined by neutron activation analysis. *The Science of the Total Environment.* 1981;17:133-43. doi.org/10.1016/0048-9697(81)90179-0
16. Kraus FB, Ludwig-Kraus B. Measuring zinc on the Roche cobas c502 analyzer-Validation, comparison, and pre-analytic aspects. *Journal of clinical laboratory analysis.* 2018;32(1): e22169. doi.org/10.1002/jcla.22169
17. Ivanova I, Atanasova B, Vodenicharov V, et al. Blood collection tubes: An aspect of preanalytical variations of copper and zinc analyses. *International Journal of Current Medical and Pharmaceutical Research.* 2017; 2081-4. doi.org/10.24327/23956429.ijcmpr20170159
18. Smith JC Jr, Lewis S, Holbrook J, et al. Effect of heparin and citrate on measured concentrations of various analytes in plasma. *Clin Chem.* 1987;33(6):814-6. PMID: 3594823.
19. Makino T. A potential problem on comparison of plasma with serum for zinc content. *Clin Chem.* 1983;29/6:1313-4.
20. Smith JC, Holbrook JT, Danford DE. Analysis and evaluation of zinc and copper in human plasma and

- serum. *J Am Coll Nutr.* 1985;4(6):627-38. doi.org/10.1080/07315724.1985.10720105. PMID: 4078201.
21. English JL, Hambidge KM, Goodall MJ Evaluation of some factors that may affect plasma or serum zinc concentrations. In *Trace Elements in Man and Animals 6*, 1988, (pp. 459-460). Springer, Boston, MA. doi.org/10.1007/978-1-4613-0723-5_159
22. van den Besselaar AM, van Dam W, Sturk A, et al. Prothrombin time ratio is reduced by magnesium contamination in evacuated blood collection tubes. *Thromb Haemost.* 2001;85(4):647-50. PMID: 11341499.
23. Henderson SJ, Xia J, Wu H, et al. Zinc promotes clot stability by accelerating clot formation and modifying fibrin structure. *Thromb Haemost.* 2016;115(3):533-42. doi.org/10.1160/TH15-06-0462. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26489782.

Impact of Reducing Irritative Symptoms in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer During BCG Instillation: A Pilot Study

Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanserinde BCG Verilmesi Sırasında İrritatif Semptomların Azaltılmasının Önemi: Bir Pilot Çalışma

Osman Köse[®], Yigit Akın[®], Hakan Gülmez[®], Erhan Ateş[®], Sacit Nuri Görgel[®]
Serkan Özcan[®], Bülent Katı[®], Yüksel Yılmaz[®]

Cite as: Köse O, Akın Y, Gülmez H, et al. Impact of reducing irritative symptoms in non-muscle invasive bladder cancer during BCG instillation: A pilot study. Forbes J Med. 2020;1(3):84-9.

ABSTRACT

Objective: We evaluated use of anticholinergics, mirabegron, and combination of anticholinergics with mirabegron during Bacillus Calmette-Guérin (BCG) instillation for reducing irritative symptoms in patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC).

Method: Prospectively recorded data of NMIBC patients receiving BCG were retrospectively evaluated between August 2015 and April 2019. Patients with low-grade T1 solitary papillary lesions <4 cm were included in the study. Validated questionnaires (OAB-V8) for irritative symptoms adapted to Turkish language, and QoL index forms were filled out by the study participants. OAB-V8 scores of ≥ 8 were considered as an indication to start medical treatment for irritative symptoms. Groups were formed according to daily used anticholinergic drugs and combinations as follows: Group 1, tolterodine; Group 2, solifenacin 5mg; Group 3, mirabegron, and Group 4, mirabegron with solifenacin 5 mg.

Results: Mean follow-up period was 20.4 \pm 6.8 months. There were 132 patients [110 men (83%) and 22 (17%) women] with irritative symptoms and NMIBC. Mean age of the study population was 59.7 \pm 12.4 years. The OAB-V8 scores and QoL indexes significantly improved with all drugs. However, in subgroup analyses, Group 4 provided the most dramatic improvement in OAB-V8 and QoL index scores (P=0.02 for both). The longest in time to micturition was recorded in Group 4 (P=0.04). Tumour recurrence was similar for groups 12 months after BCG instillation (P=0.9), however the least recurrence was observed in Group 4.

Conclusions: Combination of solifenacin and mirabegron can reduce irritative symptoms, improve QoL, and prolong time to micturition, during BCG instillation in selected NMIBC patients. This combination may also decrease recurrence rates in this patient population.

Keywords: Anticholinergic, Bacillus Calmette-Guérin, bladder cancer, irritative symptoms, quality of life

Öz

Amaç: Kas invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) hastalarında Bacillus Calmette-Guerin (BCG) uygulaması sırasında irritatif semptomları azaltmak için kullanılan antikolinerjik, mirabegron ve antikolinerjik ile mirabegron kombinasyonunun değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Ağustos 2015 ile Nisan 2019 arasında BCG alan KİOMK hastalarının prospektif olarak kaydedilen verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Sadece 4 cm'den küçük soliter papiller lezyonu olan düşük dereceli T1 dahil etme kriterleriydi. Dilimize uyarlanmış aşırı aktif mesane versiyon-8 (OAB-V8) formu ve hayat kalite (QoL) indeksi formları irritatif semptomlar için dolduruldu. OAB-V8 skoru ≥ 8 olması halinde, irritatif semptomlar için tedaviye başlama endikasyonu olarak kabul edildi. Gruplar günlük pratikte kullandıkları antikolinerjik ilaçlara ve kombinasyona göre Grup 1 tolterodin, Grup 2 solifenasin 5 mg, Grup 3 mirabegron ve Grup 4 solifenasin 5 mg mirabegron kullanacak şekilde oluşturuldu.

Bulgular: Ortalama takip süresi 20,4 \pm 6,8 aydı. İrritatif semptomlar ve KİOMK olan 132 hasta [110 erkek (%83) ve 22 (%17) kadın] vardı. Ortalama yaş 59,7 \pm 12,4 yıldır. OAB-V8 skorları ve QoL indeksleri tüm ilaçlarla önemli ölçüde iyileşti. Bununla birlikte, alt grup analizlerinde, Grup 4, OAB-V8 ve QoL indeks puanlarında en fazla iyileşmeyi sağladı (her ikisi için P=0,02). İşeme zamanı en uzun Grup 4'te kaydedildi (P=0,04). Tümör rekürrensi BCG uygulamasından 12 ay sonra gruplar için benzerdi (P=0,9), ancak en az nüks Grup 4'teydi.

Sonuç: Solifenacin ve mirabegron'un kombinasyonu, seçilmiş KİOMK hastalarında BCG aşılama sırasında tahriş edici semptomları azaltabilir, QoL geliştirebilir ve işlemeye kadar olan süreyi uzatabilir. Bu aynı zamanda bu hasta popülasyonunda nüksü azaltabilir.

Anahtar kelimeler: Antikolinerjik, Bacillus Calmette-Guerin, mesane kanseri, tahriş edici semptomlar, yaşam kalitesi

Received/Geliş: 04.12.2020

Accepted/Kabul: 09.12.2020

Publication date: 30.12.2020

Yiğit Akın

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim
Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği,
İzmir - Türkiye
✉ yigitakin@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-7627-3476

O. Köse 0000-0003-4070-6676

S.N. Görgel 0000-0001-7628-1249

S. Özcan 0000-0002-2459-139X

Y. Yılmaz 0000-0002-0548-9322

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

H. Gülmez 0000-0001-5467-3743

İzmir Demokrasî Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği
Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

E. Ateş 0000-0002-9677-5673

Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

B. Katı 0000-0002-4024-5147

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

© Telif hakkı Forbes Tıp Dergisi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.

Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Forbes Journal of Medicine. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)



INTRODUCTION

Intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) administration following transurethral resection of moderate and/or high-risk non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) is considered as the most effective treatment to reduce recurrence and progression.^{1,2} Despite its efficacy, side effects of BCG and/or irritative symptoms often limit the patient's ability to tolerate the treatment process.³

Local and systemic side effects may cause discontinuation of intravesical BCG therapy in approximately 20% of the patients.⁴ Storage and irritative symptoms including urgency and pollakiuria were defined as lower urinary tract symptoms (LUTS). Besides, these symptoms usually simulate cystitis-like symptoms and are the most common local side effects of BCG administration.⁵⁻⁷ The accepted duration of effective treatment for BCG instillation is 2 hours.⁷ However, NMIBC patients might micturate before completing 2 hours due to storage symptoms as a part of irritative symptoms.⁸

In addition, transurethral resection can indirectly lead to the development of irritative symptoms with/without urge incontinence. By the way, patients could experience more severe local side effects of BCG.⁹ Moreover, low estrogen levels in postmenopausal women and benign prostatic hyperplasia in men can pose risks for the development of irritative symptoms.^{10,11} In this manner, the co-incidence of bladder cancer (BCa) and symptoms of irritative symptoms can increase with advancing age.¹²

Nevertheless, it is supposed that prevention of irritative symptoms during treatment of NMIBC can improve the quality of life (QoL). Other than this, to prevent irritative symptoms might increase oncological efficacy. Anticholinergic drugs, mirabegron and combination of mirabegron with anticholinergics may be used for these aims. According to our best knowledge, there is no study comparing efficiency of different drugs for irritative symptoms in NMIBC patients, in the published literature.

For this purpose, we aimed to compare the efficacy and oncologic outcomes of using anticholinergics, mirabegron, and solifenacin-mirabegron combination in NMIBC patients with irritative symptoms receiving intravesical BCG. Our hypothesis is that solifenacin and mirabegron combination therapy may prevent symptoms better than other medications.

MATERIAL and METHODS

Prospectively recorded data were retrospectively evaluated regarding irritative symptoms of NMIBC patients between August 2015 and April 2019. This is a non-randomized, multi-centre, and open-labelled study. All patients were informed for the study and signed consent forms were collected. Institutional review board approved the study. Exclusion criteria were presence of multiple tumours in bladder, carcinoma in-situ, high grade T1 BCa, \geq T2 BCa, active urinary infection, previous overactive bladder (OAB) syndrome, other cancer and/or previous pelvic radiotherapy due to cancer, previous endoscopic/open/laparoscopic prostate surgery, and irregular follow-up. Since high grade NMIBC patients might need multiple and excessive endoscopic resections, irritative symptoms of them might be more frequent and homogeneous distribution of patients in these groups might be disrupted.

All patients with low-grade T1 NMIBC are asked to complete OAB-V8 forms¹³ under the supervision of a doctor in urology outpatient clinic 1 month after transurethral resection of bladder tumour (TUR-BT). When the OAB-V8 scores were higher than 8, the patient was considered to have significantly severe irritative symptoms. Then, medical treatment was given and again OAB-V8 form was completed in the first week of treatment. Additionally, we asked patients to complete quality of life index (QoL) forms.

All patients were divided into 4 groups according to the use of anticholinergic and combination of solifenacin with mirabegron as follows: Group 1, tolterodine 4 mg; Group 2, solifenacin 5 mg; Group 3, mirabegron; Group 4, mirabegron with solifenacin 5 mg. All drugs were used daily once

according to the prescription information.

All patients with low-grade T1 NMIBC had undergone BCG 80 mg (TICE® strain) therapy. We used 10 Fr urethral catheter and patients were advised not to micturate up to 2 hours. All patients recorded time to micturition after BCG instillation. Because we would like to create homogeneous groups, patients who were receiving standard treatment were enrolled in the study. Patients, who received BCG maintenance therapy were excluded.

All completed forms and patient's data were recorded on Microsoft® Excel Sheets. The Statistical package for social sciences (SPSS) for MacOs V.21 was used. Paired t-tests and chi-square tests were used to compare categorical variables. One-way ANOVA was used to determine differences among groups. The level of statistical significance was accepted as $P < 0.05$.

RESULTS

The mean follow-up was 20.4 ± 6.8 months. Mean age of the patients was 59.7 ± 12.4 years. There were 132 patients [110 men (83%) and 22 (17%) women] with irritative symptoms and low-grade T1 NMIBCs in total. Group 1 included 38, Group 2, 27, Group 3, 32, and Group 4, 35 patients. The demographic data were summarised in Table 1 according to age and gender. There was no statistical difference among all groups. The OAB-V8

Table 1. Demographic data of the groups.

Groups	Female n (%)	Male n (%)	P value
Group 1 (n=38)	6 (15.8%)	32 (84.2%)	0.9
Group 2 (n=27)	5 (18.5%)	22 (81.5%)	
Group 3 (n=32)	6 (18.8%)	26 (81.3 %)	
Group 4 (n=35)	5 (14.3%)	30 (85.7%)	

Table 2. Pre-and post-treatment scores of the groups.

Parameters	Pre-treatment Group 1	Post-treatment Group 1	Pre-treatment Group 2	Post-treatment Group 2	Pre-treatment Group 3	Post-treatment Group 3
OAB-V8 scores	17.5 ± 5.5	15.5 ± 5.2	17.4 ± 4.9	13.7 ± 4.8	16.7 ± 4.9	14 ± 4.1
QoL	2.2 ± 0.8	2.9 ± 1.2	2.2 ± 0.8	3.4 ± 1.3	2 ± 0.9	3.1 ± 1.4
Time to micturition (min.)	65.1 ± 16.3	69.6 ± 15.9	70.6 ± 16.7	77.4 ± 15.9	67.3 ± 12.8	73 ± 12.1

Abbreviations: OAB-V8: Overactive bladder-version 8, QoL: Quality of life

*Statistically significant P value.

scores, time to micturition, and QoL indexes were comparable among the groups before treatment of symptoms (Table 2).

The OAB-V8 scores and QoL indexes significantly increased in all groups. However, in subgroup analyses, most statistically significant improvement was found in Group 4 for OAB-V8 and QoL index scores ($P = 0.02$ for both parameters). Additionally, the longest time to micturition was recorded in Group 4 ($P = 0.04$). All these data are shown in Table 2.

According to follow-up after instillation of BCG for 12 months, disease recurrences were seen in patients in Groups 1 (n=8), 2 (n=5), and 3 (n=6), which were comparable among groups ($P = 0.98$), (Table 3). We offered early radical cystectomy or BCG maintenance therapy for all patients with disease recurrence. All of them wanted to continue BCG. Follow-up period has been continuing.

The most recognized side effect of combination treatment was constipation however; all side effects were well tolerated.

DISCUSSION

In this study we evaluated the effectiveness of the treatment modalities for irritative symptoms in low grade T1 NMIBC. It is supposed that NMIBC patients can have irritative voiding and storage symptoms as a part of BCa symptom complex.¹⁴

Table 3. Recurrence rates in groups.

Parameters	Recurrence	P value
Group 1 (n=38)	8 (21.1%)	0.9
Group 2 (n=27)	5 (18.5%)	
Group 3 (n=32)	6 (18.8%)	
Group 4 (n=35)	6 (17.1%)	

Nevertheless, clinicians usually presume those symptoms as natural manifestations in NMIBC patients after TUR-BT. In addition, BCG instillation can aggravate these symptoms. Thus, discomfort of the patients increases. On the other hand, randomized controlled studies showed a 6-week instillation of BCG could prevent the rate of disease recurrence and progression.^{15,16} Thus, firstly we prefer BCG in patients with NMIBC. It is very well known that the BCG instillation itself and catheterization performed in the course of BCG therapy can increase irritative symptoms. Clinicians usually advise these patients to continue the BCG instillation even they have irritative symptoms and discomfort.¹⁷ Another problem is to provide optimal treatment with BCG. The direct and indirect causes of irritative symptoms in NMIBC patients is their inability to urinate 2 hours after BCG instillation. In the view of all these, to inquire irritative symptoms, to complete OAB-V8 forms, and to initiate treatment of irritative symptoms before BCG treatment seem logical approaches to achieve optimal NMIBC treatment and to avoid recurrences. We could provide these in all groups after treatment of irritative symptoms, however the significant improvement was provided in Group 4. Because we used two different pathways to prevent irritative symptoms with combination of solifenacin and mirabegron. Chung et al.¹⁸ reported effective decrease in catheter related symptoms using solifenacin before BCG instillation after TUR-BT. We did more and one step further as comparing 4 different groups for preventing irritative symptoms during BCG instillation. Combination treatment provided us better results without any additional side effects. Drake et al.¹⁹ reported efficacy of mirabegron-solifenacin combination in a multicentre large cohort study. Sideway et al.²⁰ commented efficacy of this treatment in the course of developing irritative symptoms. Our results are parallel to these reports. On the other hand, Allison and Gibson reported increased QoL with mirabegron and disappointing results of mirabegron-solifenacin combination.²¹ However, our results were completely different from results of Allison et al.²¹ The combination had better results than mirabegron and solifenacin per se in our study. The possible cause of these discrepancy is that

our patients did not have clinical OAB before TUR-BT. We used the similar medical treatment for OAB. However, we just use all anticholinergics, beta3 mimetic, and their combination for irritative symptoms. Nevertheless, we strongly offer clinicians to query irritative symptoms in NMIBC patients. Then, medical treatment of irritative symptoms can reduce symptoms in these patient populations.

Moreover, Group 4 patients could have significantly improved QoL and prolonged time to micturition after treatments. These are clear outcomes of clinical effectiveness of the combination treatment.²² We mentioned the possible causes of irritative symptoms in our study population.²³

Furthermore, mirabegron has similar clinical results with solifenacin per se.²⁴ Over and above, to get higher effectiveness without increasing side effects mirabegron was combined with solifenacin.²⁵ Improved QoL and prolonged time to micturition were the essential parameters of our study outcomes. Besides, combination was better than other treatment modalities. In this way, when the patients' QoL is increased they can be motivated to continue BCG instillation. Besides, prolonged time to micturition can help clinicians to determine optimum treatment.

However, the recurrence rate was similar among all groups the least recurrence was observed in Group 4. This may be a result of all the above. Either none of the patients gave up medication because of side effects of treatment for irritative symptoms or they continued BCG.

We have some limitations. First of all, we could not create groups using all anticholinergic drugs because of missing data. Second limitation was low number of patients in groups. Thirdly, when the patient could not tolerate BCG some modifications could also be tried as use of low dose BCG or change to mitomycin instillation. In addition, BCG-refractory patients were not included in this study.

In view of all these, we focused on the effectiveness of combination treatment in NMIBC during

BCG instillation. We found clinical and statistically significant improvement in symptoms of irritative symptoms, QoL, and time to micturition. This is also the first study that showed benefits of mirabegron and solifenacin combination in NMIBC, in published literature. Nonetheless, our results should be confirmed with large population studies to be conducted in near future.

CONCLUSIONS

Time to micturition is one of the essential criteria during BCG instillation used for the treatment of NMIBC. Clinicians should consider irritative symptoms and QoL in these patient populations. Solifenacin-mirabegron combination can reduce irritative symptoms, improve QoL, and prolong time to micturition during BCG instillation in selected NMIBC patients. However, treatment of irritative symptoms might also provide good results in oncological control which should be confirmed in studies performed with large cohorts of these patient populations.

Ethics Committee Approval: Institutional Review Board approved the study numbered (2018/188).

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

Informed Consent: Informed consent forms were signed by all patients.

REFERENCES

- Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol.* 2017;71:447-61. doi.org/10.1111/1746-8361.12157
- Brausi M, Witjes JA, Lamm D, Persad R, Palou J, Colombel M, et al. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of non muscleinvasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. *J Urol.* 2011;186:2158-67. doi.org/10.1016/j.juro.2011.07.076
- Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ translational cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group study. *J Urol.* 2000;163:1124-9. doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67707-5
- Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol.* 1992;147:596-600. doi.org/10.1016/S0022-5347(17)37316-0
- Koya MP, Simon MA, Soloway MS. Complications of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder. *J Urol.* 2006;175:2004-10. doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00264-3
- Koga H, Kuroda M, Kudo S, Yamaguchi A, Usami M, Suzuki T, et al. Adverse drug reactions of intravesical bacillus Calmette-Guerin instillation and risk factors of the development of adverse drug reactions in superficial cancer and carcinoma in situ of the bladder. *Int J Urol.* 2005;12:145-51. doi.org/10.1111/j.1442-2042.2005.01000.x
- Saint F, Irani J, Patard JJ, Salomon L, Hoznek A, Zammattio S, et al. Tolerability of bacille Calmette-Gue' rin maintenance therapy for superficial bladder cancer. *Urology.* 2001;57:883-8. doi.org/10.1016/S0090-4295(00)01117-1
- Thrasher JB, Crawford ED. Complications of intravesical chemotherapy. *Urol Clin North Am.* 1992;19:529-39.
- Abrams P, Andersson KE, Birder L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C, et al. Members of Committees; Fourth International Consultation on Incontinence. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2010;29:213-40. doi.org/10.1002/nau.20870
- Robinson D, Cardozo L, Milsom I, Pons ME, Kirby M, Koelbl H, et al. Oestrogens and overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2014;33:1086-91. doi.org/10.1002/nau.22464
- Sexton CC, Coyne KS, Thompson C, Bavendam T, Chen CI, Markland A. Prevalence and effect on health-related quality of life of overactive bladder in older americans: results from the epidemiology of lower urinary tract symptoms study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:1465-70. doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03492.x
- Kiriluk KJ, Prasad SM, Patel AR, Steinberg GD, Smith ND. Bladder cancer risk from occupational and environmental exposures. *Urol Oncol.* 2012;30:199-211. doi.org/10.1016/j.urolonc.2011.10.010
- Acquado C, Kopp Z, Coyne KS, Corcos J, Tubaro A, Choo MS, et al. Translating overactive bladder questionnaires in 14 languages. *Urology.* 2006;67:536-40. doi.org/10.1016/j.urology.2005.09.035
- Song YS, Cho KH, Kim KW, Yoon JH, Doo SH, Yang WJ, et al. A Case of Bladder Cancer Found during a Workup for Urge Incontinence. *Int Neurourol J.* 2010;14:130-2. doi.org/10.5213/inj.2010.14.2.130
- Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille calmette-guérin versus mi-tomycin c in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology.* 2004;63:682-6. https://doi.org/10.1016/j.urology.2003.11.049
- Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-

- Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology*. 2006;67:1216-23. doi.org/10.1016/j.urology.2005.12.014
17. Woldu SL, Bagrodia A, Lotan Y. Guideline of guidelines: non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2017;119:371-80. doi.org/10.1111/bju.13760
 18. Chung JM, Ha HK, Kim DH, Joo J, Kim S, Sohn DW, et al. Evaluation of the Efficacy of Solifenacin for Preventing Catheter-Related Bladder Discomfort After Transurethral Resection of Bladder Tumors in Patients With Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective, Randomized, Multicenter Study. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15:157-62. doi.org/10.1016/j.clgc.2016.05.006
 19. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, Athanasiou S, Cambroner J, Mitcheson D, et al. BESIDE study investigators. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). *Eur Urol*. 2016;70:136-45. doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.030
 20. Sidaway P. Incontinence: Adding mirabegron to solifenacin improves patient outcomes. *Nat Rev Urol*. 2016;13:298-9. doi.org/10.1038/nrurol.2016.86
 21. Allison SJ, Gibson W. Mirabegron, alone and in combination, in the treatment of overactive bladder: real-world evidence and experience. *Ther Adv Urol*. 2018;10:411-9. doi.org/10.1177/1756287218801282
 22. Herschorn S, Chapple CR, Abrams P, Arlandis S, Mitcheson D, Lee KS, et al. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). *BJU Int*. 2017;120:562-75. doi.org/10.1111/bju.13882
 23. Peyronnet B, Mironska E, Chapple C, Cardozo L, Oelke M, Dmochowski R, et al. A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment. *Eur Urol*. 2019;75:988-1000. doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.038
 24. Abrams P, Kelleher C, Staskin D, Kay R, Martan A, Mincik I, et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: exploratory responder analyses of efficacy and evaluation of patient-reported outcomes from a randomized, double-blind, factorial, dose-ranging, Phase II study (SYMPHONY). *World J Urol*. 2017;35:827-38. doi.org/10.1007/s00345-016-1908-1
 25. Mueller ER, van Maanen R, Chapple C, Abrams P, Herschorn S, Robinson D, et al. Long-term treatment of older patients with overactive bladder using a combination of mirabegron and solifenacin: a prespecified analysis from the randomized, phase III SYNERGY II study. *Neurourol Urodyn*. 2019;38:779-92. doi.org/10.1002/nau.23919

Tissue Expression of ETS-Related Gene in Gastric Carcinomas

Mide Karsinomlarında ETS ile İlişkili Genin Doku Ekspresyonu

Sevil Sayhan[®], Gülden Diniz[®], İsmail Eren Birol[®], Dudu Solakoğlu Kahraman[®], Bülent Çalık[®]

Cite as: Sayhan S, Diniz G, Birol İE, Solakoglu Kahraman D, Çalık B. Tissue expression of ETS-related gene in gastric carcinomas. Forbes J Med. 2020;1(3):90-5.

ABSTRACT

Objective: The ETS-related gene (ERG) encodes a member of the erythroblast transformation-specific (ETS) transcription factor family that has been implicated in both tumor invasion and neovascularization. In this retrospective study, we have aimed to investigate the clinical significance of ERG tissue expressions in gastric cancer.

Method: We have examined the expression of ERG protein using immunohistochemical staining in tissue specimens harvested from 172 primary gastric cancer cases.

Results: ERG was expressed in normal vascular endothelium. ERG staining was defined as positive in 9.9% (17/172) of gastric cancer cases. According to clinicopathological characteristics, statistically significant differences were not observed between ERG expression and tumor invasion, lymph node and distant metastases, increased tumor stage, histological lymphatic and neural invasion. There were no significant differences in terms of age, gender, or histopathological grading as for ERG expression.

Conclusion: ERT expression in gastric cancers is not correlated with histological prognostic indicators.

Keywords: Gastric Carcinomas, ETS, ERG, prognostic criteria

Öz

Amaç: ETS ile ilişkili gen (ERG), hem tümör invazyonunda hem de neovaskülarizasyonda rol oynayan eritroblast transformasyona spesifik (ETS) transkripsiyon faktör ailesinin bir üyesini kodlar. Bu retrospektif çalışmada, mide kanserinde ERG doku ekspresyonlarının klinik önemini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Yüz yetmiş iki primer mide kanserinden elde edilen dokularda immüno-histokimyasal boyama ile ERG proteininin ekspresyonunu inceledik.

Bulgular: ERG, normal vasküler endoteliumda ekspresyona sahipti. Mide kanseri vakalarının %9,9'unda (17/172) ERG boyaması pozitif olarak tanımlandı. Klinikopatolojik özellikler açısından, ERG ekspresyonu ile tümör invazyonu, lenf nodu metastazi, uzak organ metastazi, artan tümör evresi, lenfatik ve nöral invazyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki gözlenmedi. Yaş, cinsiyet yveya histopatolojik derecelendirmede de ERG ekspresyonu açısından önemli bir farklılık yoktu

Sonuç: Mide kanserlerinde ERT ekspresyonu histolojik prognostik göstergelerle ilişkili değildir.

Anahtar kelimeler: Mide Karsinomları, ETS, ERG, rognostik kriterler

Received/Geliş: 06.10.2020

Accepted/Kabul: 30.10.2020

Publication date: 30.12.2020

Gülden Diniz

İzmir Demokrasi Üniversitesi,

Patoloji Anabilim Dalı,

İzmir - Türkiye

✉ gulden.diniz@idu.edu.tr

ORCID: 0000-0003-1512-7584

S. Sayhan 0000-0003-4783-5550

D. S. Kahraman 0000-0002-4126-5326

İzmir Tepecik Eğitim ve

Araştırma Hastanesi,

Patoloji Laboratuvarı,

İzmir, Türkiye

İ.E. Birol 0000-0002-1563-9187

Karaman Devlet Hastanesi

Patoloji Laboratuvarı,

Karaman, Türkiye

B. Çalık 0000-0002-9054-1446

İzmir Tepecik Eğitim ve

Araştırma Hastanesi,

Cerrahi Kliniği,

İzmir, Türkiye



INTRODUCTION

The ETS-related gene (ERG) encodes a member of the erythroblast transformation-specific (ETS) transcription factor family.^{1,2} All members of this family are key regulators of embryonic development, cell proliferation, differentiation, angiogenesis, inflammation, and apoptosis. The protein encoded by this gene is expressed in the nuclei.¹⁻³ This protein is necessary for platelet adhesion to the subendothelium by inducing vascular cell remodeling. In addition, it regulates hematopoiesis and differentiation and maturation of megakaryocytes.^{3,4} This gene plays a role in chromosome translocations and different fusion gene products are formed as a result of TMPSSR2-ERG and NDRG1-ERG sexpressions in prostate cancer, EWS-ERG expression in Ewing sarcoma, and FUS-ERG-like translocations in acute myeloid leukemia.⁵⁻¹⁰

The ERG gene, located on chromosome 21, was first described in humans in 1987 by Reddy et al. in colorectal carcinoma cells.⁵ ERG was first observed in the embryonic mesoderm and endothelium in the development process and is expressed in the vascular system, urogenital tract and localizations that play a role in bone development. In addition, it is highly expressed in neural crest cells during the migration phase.¹⁻⁴ ERG is thought to be oncogenic as it acts as a transcription factor regulating genes involved in tumor proliferation and invasion.^{5,6}

Gastric carcinomas rank second among the most frequently seen life-threatening cancers in the world. Since at the time of diagnosis 90% of the cases are in their advanced stages, these patients have relatively lower survival rates. Interactions among individual factors such as diet, *Helicobacter pylori* (HP) infection, environmental factors, and genetic predisposition lead to the development of gastric carcinoma.⁷ Correa's gastric carcinogenesis cascade accepted by many investigators starts with HP infection, and follows a course passing through the stages of superficial gastritis, chronic atrophic gastritis, intestinal metaplasia, dysplasia, and finally gastric carcinoma.^{8,9}

Hitherto, as relevant markers for assessing the proliferative activity and tumor cell dynamics of gastric carcinomas, many parameters have been suggested. However, among these parameters ERG has not been extensively investigated.^{6,10} In this study we have aimed to evaluate statistical significance of ERG expression in gastric cancers.

MATERIAL and METHODS

In this retrospective descriptive study, demographic data, and medical information including age, and gender of the patients, location, diameter and TNM stage of the tumor related to 172 cases with gastric carcinoma treated at our institution from 2011 to 2018, were retrospectively evaluated. All cases were also investigated regarding type, and grade of the tumor, lymphovascular, perineural invasion, and lymph node involvement. This study has been conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration and was approved by the local Ethics Committee of Izmir Democracy University (2019/03).

The paraffin block most suitable for immunohistochemical (IHC) evaluation was selected. Firstly, the slides, and then the blocks were labeled, and cylindrical tissue samples with a diameter of 2 mm were harvested from donor blocks. Then, microarray blocks were prepared using mapping and addressing techniques.

IHC tests were performed using the streptavidin-biotin peroxidase method (Invitrogen, Camarillo, 85-9043, USA). Serial 5- μ m sections were obtained from prepared microarray blocks and placed on slides which were baked overnight at 60°C, dewaxed in xylene, and hydrated with distilled water through decreasing concentrations of alcohol. All slides were treated with heat-induced epitope retrieval procedure in a microwave. In this procedure slides were left for 20 min in 10mM/L citrate buffer at pH 6.0, cooled at room temperature for 20 minutes, and then blocked to retrieve endogenous peroxidase and biotin. Purified monoclonal antibodies against ERG (Ventana, Basel, Swiss, clone EPR3864, ready-to-use kit) were used. Nuclear expression of ERG in

endothelial cells in tumor tissue samples was accepted as an internal control (Figure 1). The pathologist who was blinded to the clinical features of the patients examined the slides and staining patterns were classified according to the intensity or presence of staining. Strong nuclear staining in tumor cells was evaluated as positive ERG expression. Quantitative evaluation could not be made because the staining pattern was focal and not homogeneous.

Statistical analysis was performed using statistical package of SPSS 25.0. For the comparison of the quantitative data chi-square test was used. For the comparison of parametric data, independent samples t-test, and for nonparametric data Mann-Whitney U test were used. For the comparison of the measurements in more than 2 groups nonparametric Kruskal-Wallis test was employed. $P \leq 0.05$ was accepted as the level of statistical significance.

RESULTS

In this study 172 patients gastrectomized with the indication of gastric carcinoma were evaluated. Fifty-seven (33.1%) patients were female and 115 patients (66.9%) were male. The mean age of patients was 64 ± 12.3 years (between 29 and 92 years). The patients were followed up for a mean period of 25.3 ± 22.8 months. Gastric carcinomas were localized on cardia in 37 (21.5%), corpus in 75 (43.6%), and antrum/pylorus in 60 (34.8%) cases. Mean diameter of the tumors was 5.8 ± 3.2 cm (range: 1-15 cm). Their histopathological subtypes consisted of poorly cohesive (n=57), tubular (n=90), and mixed type (n=25) carcinomas. Local lymph node metastasis were detected in 132 (76.7%) cases. Number of metastatic lymph nodes ranged between 1, and 44 (mean: 6.6 ± 8.7) nodes. Based on TNM classification, the cases were evaluated in categories of T4 (n=59), T3 (n=79), T2 (n=24), T1 (n=10), N0 (n=34), N1 (n=36), N2 (n=41), N3a (n=38), and N3b (n=23). Distant organ metastases were observed in 41 (23.8%) cases. Metastases were localized in liver (n=18), lungs (n=13), peritoneum (n=8), and ovaries (n=2).

Twenty-nine cases (16.9%) were evaluated as HER2-positive using IHC and FISH methods in combination, and all of these cases received targeted therapy. HER2-positive tumors were localized in gastric cardia (n=5), corpus (n=19) or pylorus (n=5). A statistically significant relationship was not found between HER2 status and tumor localization ($p=0.539$). Metastatic cases were more numerous in HER2-positive group (61.1%) compared to the HER2 negative group (25.6%). A statistically significant difference was detected between HER2-positivity and metastases ($p=0.042$). Similarly, the rate of mortality in the HER2-positive group (65.5%) was slightly higher than the HER2-negative group (52.4%). However, there was no statistically significant difference between HER2 positivity, mortality rates ($p=0.197$) and survival time ($p=0.671$).

The average ages of the patients with HER2-positive, and HER2-negative tumors were 63.1, and 64.2 years, respectively. The average tumor diameters of HER2-positive and negative tumors were 6.6 cm, and 5.7 cm, respectively. In summary, there was no statistically significant rela-

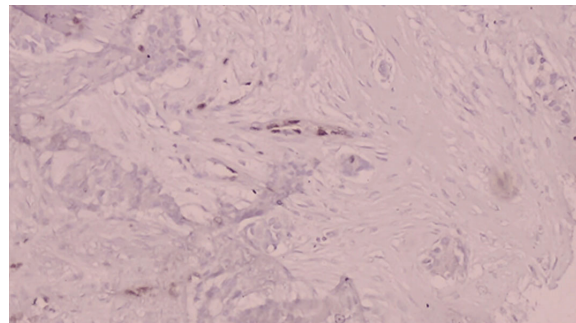


Figure 1. ERG expression observed only in endothelial cells in tumor stroma (DABx 400).

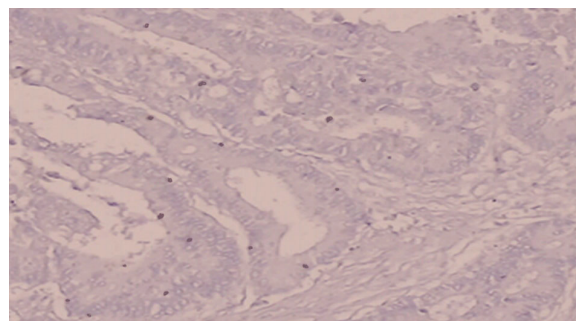


Figure 2. Nuclear ERG expression in a tissue sample of tubular gastric carcinoma (DABx 200).

onship between HER2 status and age (p:0.670), tumor size (p:0.199), lymph node metastasis (p:0.875), and tumor stage (p:0.763).

In only 17 cases (9.9%) nuclear expressions of ERG were detected in tumor cells (Figure 2). Any significant relationship did not exist between ERG expression and survival rates (p=0,257), age (p:0.943), tumor size (p: 0.378), tumor location (p:0.244), lymph node metastasis (p:0.575), HER2 status (p:0.574), and tumor stage (p:0.903).

DISCUSSION

Studies have shown that ETS proteins are nuclear DNA-binding phosphoproteins that act as activators of transcription suppressors.¹⁻⁴ Twenty-eight out of 30 genes in the ETS family have been identified in the human genome. ERG, known as the oncogene associated with this family which has the potential to form new oncogenic proteins as a result of some fusions in different tumors.¹⁻⁵ Today, one of the most studied tumors associated with ERG is prostate adenocarcinoma. In more than half of prostate adenocarcinomas, there is fusion between ERG and the androgen-regulating gene transmembrane protease, serine 2 (TMPSSR2).^{6,11} ERG fusion protein is thought to stop maturation in early stem cells in the prostate and initiate carcinogenesis. ERG fusion prostate adenocarcinoma was first reported in 2005 by Tomlins et al. and it has been indicated in the literature that this fusion is seen up to 60 % of the the cases with prostate carcinoma, especially in western societies.^{6,11-14} In our study, we found ERG expression only in 9.9% of the gastric carcinomas. There was no evidence indicating that ERG expression contributes to the proliferative capacity of gastric carcinomas.

It is seen that the rates of ERG expression found in the literature vary widely, especially in cases with prostate carcinoma. In different studies, immunohistochemical ERG-positivity has been reported between 10% and 68% in prostate adenocarcinoma cases.¹¹⁻¹⁴ Although ERG expression is generally generally examined immunohistochemically in studies, some researchers have used

methods such as FISH and PCR.¹¹⁻¹⁴ This variability in ERG expression rates can be thought to be due to the selection of different ERG detection methods. However, a strong correlation has been reported between immunohistochemical methods and FISH used in the detection of ERG expression in prostate tissue in terms of sensitivity and specificity.¹¹ Tumor heterogeneity may also be important in the detection of varying ERG expression rates over a wide range. In our study, ERG expression was detected only in a few tumor specimens. Considering that ERG expression may be heterogeneous, performing ERG examination on different sections taken from different tumor areas may increase the rate of ERG- positivity in gastric carcinomas.

Variations in the expressions of ETS/ERG gene are also important in the etiopathogenesis of Ewing sarcoma (ES). Extraskelletal ES usually originates in the deep soft tissues of the extremity, paravertebral, retroperitoneal, mediastinal, head and neck, and also thoracopulmonary (Askin tumor) regions. Symptoms such as pain, swelling, fever, weight loss, and indolence, and sensory or motor disorders such as paralysis, incontinence, and numbness in the neighborhood of the spinal region can be observed. EWSR1-FLI1 and EWSR1-ERG translocations, where the EWSR1 gene localized on the chromosome 22 and the ETS gene family join, is important in its pathogenesis. These translocations are the original diagnostic findings in differentiating ES from other round cell malignant tumors.^{15,16} However, ES was not considered in the differential diagnosis of gastric carcinomas.

ERG, a gene defined at the most common breakpoint on chromosome 21 in AML, encodes a protein that has a regulatory role in the lower steps of the mitogenic signaling pathway. In AML, FUS/ERG fusion resulting from t (16; 21) (p11; q22) is associated with a poor prognosis.¹⁷ In addition, it has been shown that overexpression of ERG is a risk factor in adult patients with ALL.¹⁸ Most hematological malignancies are very different from gastric carcinomas in their clinical course and rarely fall under the scope of cancers that require differential diagnosis. Since only

myeloid sarcoma forms a solid tumor, clinical overlap may exist.¹⁹

ERG expression can be reliably determined by immunohistochemical methods. Since there is no ERG expression in benign prostate tissue and stromal cells, detection of ERG- positivity supports the diagnosis of prostate carcinoma. ERG expression in normal prostate tissue can only be observed in endothelial cells. ERG can also be evaluated using fluorescence in situ hybridization (FISH) method or PCR. It is reported in the literature that there is no difference between FISH and IHC in terms of detecting ERG expression.¹³

This study is one of the rare studies concerning ERG expression in gastric carcinomas. Although the relationship between ERG expression and prostate cancer has been established, ERG expression in gastric cancers has not been evaluated before. In our study, very low levels of ERG expression were detected in gastric carcinomas, and there was no relationship between prognostic factors. In the present study, we hoped that ERG may be used to predict the prognosis of gastric cancers. However, ERG could not predict the behavior of gastric tumors.

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Izmir Democracy University (2019/03).

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

Funding: The authors of this research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Informed Consent: As the study was retrospective, consent was not obtained from the patients.

REFERENCES

- Meadows SM, Myers CT, Krieg PA. Regulation of endothelial cell development by ETS transcription factors. *Semin Cell Dev Biol.* 2011;22(9):976-84. doi.org/10.1016/j.semcdb.2011.09.009
- Birdsey GM, Dryden NH, Amsellem V, Gebhardt F, Sahnun K, Haskard DO, Dejana E, Mason JC, Randi AM. Transcription factor Erg regulates angiogenesis and endothelial apoptosis through VE-cadherin. *Blood.* 2008;111(7):3498-506. doi.org/10.1182/blood-2007-08-105346
- Vijayaraj P, Le Bras A, Mitchell N, Kondo M, Juliao S, Wasserman M, Bet al. Erg is a crucial regulator of endocardial-mesenchymal transformation during cardiac valve morphogenesis. *Development.* 2012;139(21):3973-85. doi.org/10.1242/dev.081596
- Maroulakou IG, Bowe DB. Expression and function of Ets transcription factors in mammalian development: a regulatory network. *Oncogene.* 2000;19(55):6432-42. doi.org/10.1038/sj.onc.1204039
- Seth A, Watson DK. ETS transcription factors and their emerging roles in human cancer. *Eur J Cancer.* 2005;41(16):2462-78. doi.org/10.1016/j.ejca.2005.08.013
- Blee AM, Huang H. ERG-Mediated Cell Invasion: A Link between Development and Tumorigenesis. *Med Epigenet.* 2015;3:19-29. doi.org/10.1159/000440978
- Kim JW, Nam KH, Ahn SH, Park DJ, Kim HH, Kim SH, et al. Prognostic implications of immunosuppressive protein expression in tumors as well as immune cell infiltration within the tumor microenvironment in gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2016;19(1):42-52. doi.org/10.1007/s10120-014-0440-5
- Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med.* 2013;19:1423-37. doi.org/10.1038/nm.3394. PMID:24202395.
- Wen T, Wang Z, Li Y, Li Z, Che X, Fan Y, et al. A four-factor immunoscore system that predicts clinical outcome for stage II/ III gastric cancer. *Cancer Immunol Res.* 2017;5:524-34. doi.org/10.1158/2326-6066.CCR-16-0381. PMID:28619967.
- Tsutsumi S, Kuwano H, Nagashima N, Shimura T, Mochiki E, Asao T. Ets-1 expression in gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 2005;52(62):654-6. PMID: 15816498.
- Yu J, Yu J, Mani RS, Cao Q, Brenner CJ, Cao X, et al. An integrated network of androgen receptor, polycarb, and TMPRSS2-ERG gene fusions in prostate cancer progression. *Cancer Cell.* 2010;17(5):443-54. doi.org/10.1016/j.ccr.2010.03.018
- Adamo P, Ladomery MR. The oncogene ERG: a key factor in prostate cancer. *Oncogene.* 2016;35(4):403-14. doi.org/10.1038/onc.2015.109
- Navaei AH, Walter BA, Moreno V, Pack SD, Pinto P, Merino MJ. Correlation between ERG Fusion Protein and Androgen Receptor Expression by Immunohistochemistry in Prostate, Possible Role in Diagnosis and Therapy. *J Cancer.* 2017;8(13):2604-13. doi.org/10.7150/jca.16751
- Albero-González R, Hernández-Llodrà S, Juanpere N, Lorenzo M, Lloret A, Segalés L, et al. Immunohistochemical expression of mismatch repair proteins (MSH2, MSH6, MLH1, and PMS2) in prostate cancer: correlation with grade groups (WHO 2016) and ERG and PTEN status. *Virchows Arch.* 2019;475(2):223-31. doi: 10.1007/s00428-019-02591-z.
- Tomlins SA, Palanisamy N, Brenner JC, Stall JN,

- Siddiqui J, Thomas DG, et al. Usefulness of a monoclonal ERG/FLI1 antibody for immunohistochemical discrimination of Ewing family tumors. *Am J Clin Pathol.* 2013;139(6):771-9. doi.org/10.1309/AJCPN4L1BMRQPEIT
16. Chen S, Deniz K, Sung YS, Zhang L, Dry S, Antonescu CR. Ewing sarcoma with ERG gene rearrangements: A molecular study focusing on the prevalence of FUS-ERG and common pitfalls in detecting EWSR1-ERG fusions by FISH. *Genes Chromosomes Cancer.* 2016;55(4):340-9. doi.org/10.1002/gcc.22336
17. Buchanan J, Tirado CA. A t(16;21)(p11;q22) in Acute Myeloid Leukemia (AML) Resulting in Fusion of the FUS/TLS and ERG Genes: A Review of the Literature. *J Assoc Genet Technol.* 2016;42(1):24-33-9.
18. Yürür Kutlay N, Tuncalı T, Karabulut HG, Sadeghi F, Akalın İ, Sağlam B, Ruhi HI, Vicdan A, Tükün A. Akut Miyeloid Lösemide Kromozomal Anomaliler: Tek Merkezden 417 Olgunun Sitogenetik Sonuçları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2017;70 (1). doi.org/10.1501/Tipfak_0000000962
19. Atay D, Türkkân E, Terzi Ö, Barış Ş, Adal SE. Ekstra-ve İntrakranial Kitleler ile Başvuran Granülositik Sarkom. *Okmeydanı Tıp Dergisi.* 2012;8(1):45-8. doi.org/10.5222/otd.2012.045

Hipofiz Yetmezliğinin Nadir Bir Nedeni: Hipofiz Sapı Kesinti Sendromu Ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları

A Rare Cause of Pituitary Deficiency: Pituitary Stalk Interruption Syndrome and Magnetic Resonance Imaging Findings

Atilla Hikmet Çilengir[®], Fatma Ceren Sarioğlu[®], Nevin Çilengir[®], Berna Dirim Mete[®]

Cite as: Çilengir AH, Sarioğlu FC, Çilengir N, Dirim Mete B. Hipofiz Sapı Kesinti Sendromu. Forbes J Med. 2020;1(3):96-100.

ÖZ

Hipofiz sapı kesinti sendromu, adenohipofiz hormonlarının yetmezliği ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Klinik prezentasyon genellikle çocukluk çağı veya ikinci dekadada olur. Hormonal yetmezlik şiddeti değişkendir. İzole görülebildiği gibi hipofiz dışı anomaliler ile birlikte olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme bulguları hipofiz sapının yokluğu, adenohipofizin yokluğu veya normalden küçük olması ve nörohipofizin yokluğu veya ektopik yerleşimi şeklinde kabul edilmektedir. Hipofiz sapı varlığını ve morfolojisini değerlendirmede kontrastlı inceleme esastır. Klinik bulguların varlığında hipotalamo–hipofizer bölgenin manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmesi tanı için gereklidir. Erken tanı alan olgular hormon replasmanı ile normal yaşantılarını sürdürebilir. Bu makalede hipofiz sapı kesinti sendromunu ve manyetik rezonans görüntüleme bulgularını bir olgu üzerinden sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: : Hipofiz sapı kesinti sendromu, hipopitüitarizm, manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT

Pituitary stalk interruption syndrome is a rare disease characterized by a deficiency of adenohypophyseal hormones. Clinical presentation usually occurs in childhood or in the second decade of life. The severity of hormonal deficiency is variable. It may be isolated or be accompanied by extra-pituitary anomalies. Magnetic resonance imaging findings are considered as an absent pituitary stalk, absent or smaller adenohypophysis, absent or ectopic neurohypophysis. Contrast-enhanced imaging is essential in evaluating the presence and morphology of the pituitary stalk. In the presence of clinical findings, evaluation of the hypothalamic-pituitary region using magnetic resonance imaging is necessary for diagnosis. Early diagnosed cases can maintain their normal lives with hormone replacement. In this article, we aimed to present pituitary stalk interruption syndrome and its magnetic resonance imaging findings with a case presentation

Keywords: Hypopituitarism, magnetic resonance imaging, pituitary stalk interruption syndrome

Received/Geliş: 26.10.2020

Accepted/Kabul: 13.11.2020

Publication date: 31.12.2020

Atilla Hikmet Çilengir

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

✉ acilengir@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4073-9665

F. Sarioğlu 0000-0002-6714-2367

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Pediatrik Radyoloji Bölümü, İzmir - Türkiye

N. Çilengir 0000-0002-3236-041X

Ege Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir - Türkiye

B. Dirim Mete 0000-0002-2380-4197

İzmir Demokrasi Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir - Türkiye

GİRİŞ

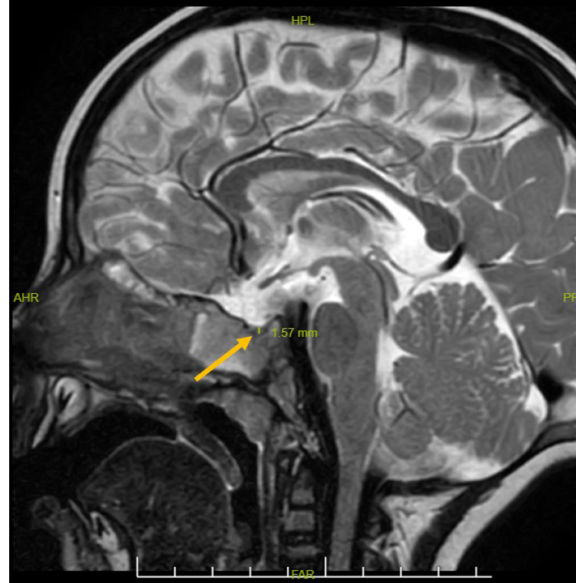
Hipofiz bezi uyarıcı ve engelleyici faktörlerin etkisi ile yaşam için gerekli çeşitli hormonları salgılar. Hipofiz bezi üzerindeki esas kontrol hipotalamusta olup, bunu portal sistemi aracılığıyla sağlar. Hipotalamo-hipofizer portal sistemdeki patolojiler hipofiz bezi fonksiyonlarında bozukluklara neden olur. Hipofiz yetmezliği veya hipopitüitarizm, hipofiz hormonlarının izole veya çoklu eksikliği olarak tanımlanır. Hipofiz sapi kesinti sendromu (HSKS) nadir görülen bir hipofiz yetmezliği nedeni olup, prevalansı yaklaşık 0,5/100,000 olarak bildirilmiştir¹. Çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği, hipoglisemi atakları ve gecikmiş puberte gibi bulgular ile başvuru olabilir. Etiyolojisi net ortaya konulmamakla birlikte, doğum öyküsü, genetik ve çevresel faktörler sorumlu tutulur². Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hipofiz bezinin görüntülenmesinde temel yöntem olup, hipofiz bezine ait çeşitli tümöral süreçlerin ve yapısal bozuklukların tanı almasını sağlar. HSKS'nin MRG bulguları arasında adenohipofizin normalden küçük olması veya yokluğu, hipofiz sapının yokluğu ve nörohipofizin ektopik yerleşimi veya yokluğu sayılabilir^{3,4}. Bu makaledeki amacımız, bir olgu üzerinden HSKS tanısında MRG bulgularının önemini vurgulamaktır.

OLGU SUNUMU

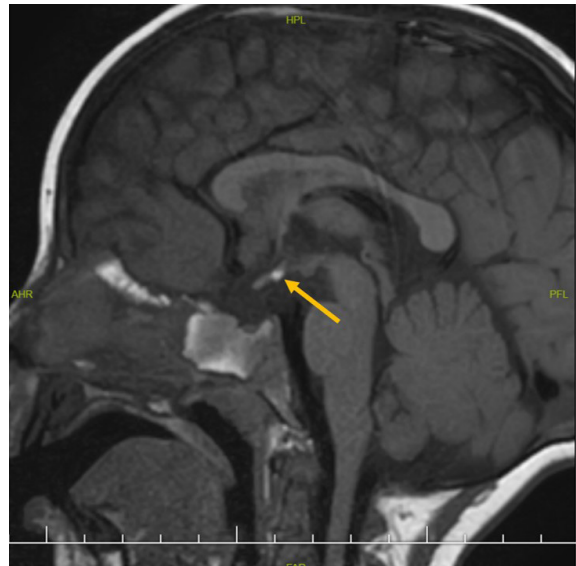
Bir yaşında erkek olgu çocuk hastalıkları polikliniğinden santral hipotirodi ve hiperprolaktinemi nedenini araştırmak adına hipofiz görüntülemesi için radyoloji kliniğine konsülte edildi. Laboratuvar incelemesinde TSH, T4 ve sodyum değerleri normalden düşüktü. Ayrıca prolaktin hormonunda yükseklik saptandı. Öyküsünden doğumda herhangi bir sorun yaşanmadığı, ancak yenidoğan döneminde uzamış sarılığı olduğu ve ayrıca son zamanlarda kısa süreli jeneralize nöbetlerin ortaya çıktığı öğrenildi. Aile öyküsünde anlamlı bir bulguya rastlanmadı. Fizik muayenesinde ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümleri normal sınırlarda ancak alt limitler dahilindeydi.

Olguda olası yapısal anormallikler ve neoplazileri dışlamak adına hipofiz MRG tetkiki gerçekleştirildi. MRG incelemesi 3T MR cihazında (Ingenia, Philips Healthcare, Best, Hollanda), supin pozisyonda ve kafa sargısı kullanılarak elde olundu. Sagittal düzlemde T1 ve T2 ağırlıklı (A), koronal düzlemde T1 ve T2A, kontrast sonrası koronal

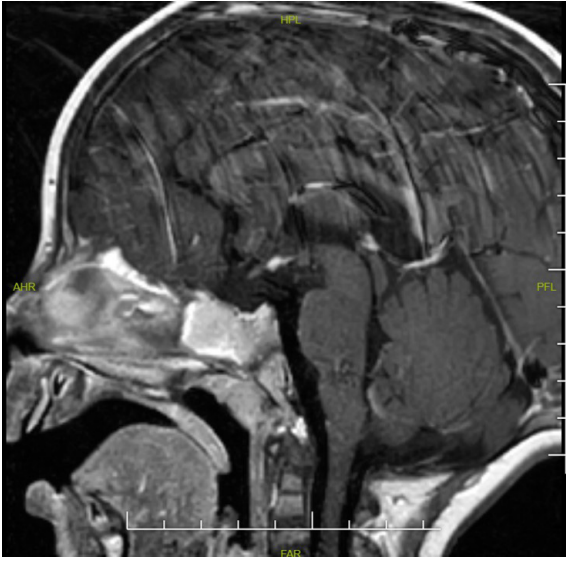
düzlemde dinamik inceleme ve sagittal düzlemde kontrast madde sonrası T1A görüntüler elde olundu. Kontrast madde olarak 0.1 mmol/kg'dan gadoterat meglumin uygulandı. Adenohipofiz yüksekliği 1,57mm olarak ölçülmüş olup, normalin altındaydı (Resim 1). Nörohipofiz ektopik olarak median eminens düzeyinde saptandı (Resim 2). Hipofiz sapi ise izlenmedi (Resim 3). Tümöral bir lezyon ya da diğer orta hat yapılarında anormallik mevcut değildi.



Resim 1. Sagittal T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüsünde adenohipofiz normalden küçük görünümündedir (ok). Yüksekliği 1,57mm olarak ölçülmüştür.



Resim 2. Sagittal T1 ağırlıklı kontrastsız manyetik rezonans görüntüsünde nörohipofiz (ok) median eminens düzeyinde ektopik olarak yerleşim gösteriyor.



Resim 3. Sagittal T1 ağırlıklı kontrastlı manyetik rezonans görüntüsünde hipofiz sapı izlenmiyor.

Görüntüleme bulgularının katkısıyla olguya HSKS tanısı koyuldu. Klinik değerlendirme ve hormonal araştırmalar sonucu kortizol ve ACTH değerlerinde de düşüklük saptandı. Olguya 5mg hidrokortizon ve 25 mg levotiroksin tedavileri başlandı.

TARTIŞMA

HSKS tanısı MRG'nin kullanıma girmesiyle birlikte ilk olarak Fujisawa ve ark.³ tarafından 1987 yılında tanımlanmıştır. Sonraki çalışmalarda ise büyüme hormonu eksikliği HSKS olgularında en sık saptanan hormonal patoloji olarak belirtilmiştir^{1,5-7}. Sonrasında ise sırasıyla TSH, ACTH ve FSH/LH eksiklikleri yer almaktadır⁴. Prolaktin salınımı hipotalamik dopaminerjik inhibisyonla kontrol edildiğinden, bu olgulardaki hipofiz sapı defektine bağlı inhibisyonun ortadan kalkması hiperprolaktinemiye neden olabilmektedir. Bizim olgumuzda ise büyüme hormonu eksikliği mevcut değildi. Ancak, MRG bulguları, eşlik eden TSH ve ACTH düşüklüğü ile prolaktin yüksekliği bu tanıyı desteklemekteydi.

Neoplaziler, iskemik süreçler, enfeksiyöz ve infiltratif hastalıklar, genetik ve iatrojenik nedenler hipofiz yetmezliğine neden olabileceği gibi bazı durumlarda etiyoloji ortaya konamamaktadır. Olguların yaşına göre semptomlar ve hastaneye başvuru nedenleri değişmektedir. Yenidoğan

döneminde hipoglisemi ve uzamış sarılık, çocukluk döneminde büyüme ve gelişme geriliği, adölesan dönemde ise gecikmiş puberte başlıca sorunlardır^{1,8}.

HSKS etiolojisinde birkaç teori öne sürülmüştür. Zor doğum ve makat gelişi öyküsü bunlardan biri olup, doğum sırasında gelişebilen iskemi ve mekanik travmanın hipofiz bezi ve sapını etkileyebilmesi üzerinde durulmuştur². Orta hat defektlerine de neden olabilen embriyogenez sırasında nöronal migrasyon patolojileri bu teorilerden biridir⁵. Genetik olarak ise PROP1, HESX1, PIT1, LHX3/4, PROKR, TGIF, OTX2, SOX3 ve GPR161 mutasyonları sorumlu tutulmuştur^{2,4,9-11}. Olgumuzda ise zor doğum öyküsü yoktu ve herhangi bir genetik çalışma yapılmamıştı. Aile öyküsünde ise benzer bir hormonal yetmezlik saptanmadı.

Korpus kallozum, septum pellucidum, optik sinir ve akuadukt gibi orta hat yapılarında HSKS'ye eşlik eden anormallikler görülebilir. Ancak, bunların varlığı hormonal yetmezlik şiddeti ile ilişkili değildir^{7,12}. Ektopik yerleşimli nörohipofiz ise kendi hormonlarını üretmeye devam ettiğinden genellikle diabetes insipidus gibi süreçler HSKS'ye eşlik etmez. Olgumuzun görüntülerinde hipofiz haricindeki orta hat yapılarında patoloji yoktu ve nörohipofiz fonksiyonlarında bir anormallik saptanmadı.

Gürkan ve ark.² çalışmalarında hipofiz sapının olmaması HSKS tanısı için en önemli belirteç olarak belirtilmiştir. Çoklu hipofiz hormon eksikliği olan 23 olgunun incelendiği bir çalışmada, olguların 22'sinde hipofiz sapı saptanmamış, birinde ise kısa olarak izlenmiştir¹³. Hipofiz sapı değerlendirilirken kontrast sonrası elde olunan görüntülerin incelenmesi önemlidir. Çünkü kontrastsız görüntülerde saptanamayacak olan hipotalamo – hipofizer portal damarlar bu sayede belirginleştirilerek ince de olsa bir hipofiz sapının varlığı görselleştirilir^{6,14}. Hipoplazik veya kesintili hipofiz sapını göstermede kontrastlı incelemenin yanı sıra T2 ağırlığı güçlendirilmiş 3 boyutlu gradiyent eko sekanslar da (CISS, FIESTA-C) artmış beyin omurilik sıvısı kontrastı ve uzaysal çözünürlükleri ile başarılı olabileceğini düşünmekteyiz.

Yang ve ark.¹⁵ HSKS'de MRG bulgularının sıklığını sırasıyla hipofiz sapının yokluğu (%100), adenohipofiz hipoplazisi (%98,3) ve ektoptik nörohipofiz (%91,4) olarak bulmuştur. Hipoplazik adenohipofizin ortalama yüksekliği bir çalışmada, çocuklarda $1,5\pm 0,1$ mm, erişkinlerde $0,8\pm 0,74$ mm olarak bulunmuştur¹². Ektoptik nörohipofiz ise sıklıkla infundibuler reses (%60,4) ve hipotalamusta (%18,9) yerleşmektedir¹⁵. Olgumuzda adenohipofiz yüksekliği 1.57mm olup, literatürdeki veri ile uyumludur. Ektoptik nörohipofiz yerleşimi median eminens düzeyi olup, en sık görüldüğü infundibuler resese oldukça yakındır. MRG'deki ektoptik nörohipofizin yerleşim yeri ile hormonal yetmezliğin şiddeti arasında ise bir ilişki saptanmamıştır¹⁶. Bar ve ark.⁷ yenidoğan dönemindeki başvurulara çocukluk dönemine göre daha şiddetli radyolojik bulguların olduğunu öne sürmüştür.

Adenohipofiz yüksekliğinin normalden az olmasının nedeni konjenital olabilir. Ancak, beslenmesi esas olarak hipotalamo-hipofizer portal sistem ile olduğundan, hipofiz sapı ve portal sistemdeki kesintinin vaskülarizasyonu bozarak adenohipofiz gelişimini etkilediği veya edinsel süreçlerde bezin sonradan atrofiye gittiği düşünülebilir.

HSKS, nadir ancak önemli sonuçlar doğurabilen bir patolojidir. Hastalığın MRG bulguları tanıda önemli role sahiptir. Çocuk veya erişkin olması fark etmeksizin olgulara hipofiz görüntülemesi yapılmalıdır. HSKS'nin MRG bulguları var ise hipofiz hormonlarının düzeyleri detaylı biçimde incelenmelidir. Bu sayede erken tanı alan olguların uygun hormon replasmanı ile olağan yaşantılarını sürdürmesi sağlanabilir.

Çıkar Çatışması: Yok.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı alınmıştır.

Conflict of Interest: None.

Informed Consent: Written informed consent has been obtained.

KAYNAKLAR

1. Gosi SK, Kanduri S, Garla VV. *BMJ Case Rep.* 2019;12:e230133. [https://doi.org/10.1136/](https://doi.org/10.1136/bcr-2019-230133)

2. bcr-2019-230133
2. Gürkan E, Anık Y, Çizmecioglu MF, Akyay ÖZ, Çetinarslan B. *Turk J Endocrinol Metab* 2019;23:77-84. <https://doi.org/10.25179/tjem.2018-61562>
3. Fujisawa I, Kikuchi K, Nishimura K, ve ark. Transection of the pituitary stalk: development of an ectopic posterior lobe assessed with MR imaging. *Radiology.* 1987;165:487-489. <https://doi.org/10.1148/radiology.165.2.3659371>
4. Reynaud R, Albarel F, Saveanu A, ve ark. Pituitary stalk interruption syndrome in 83 patients: novel HESX1 mutation and severe hormonal prognosis in malformative forms. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:457-465. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0892>
5. Ioachimescu AG, Hamrahian AH, Stevens M, Zimmerman RS. The pituitary stalk transection syndrome: multifaceted presentation in adulthood. *Pituitary.* 2012;15:405-411. <https://doi.org/10.1007/s11102-011-0337-9>
6. Genovese E, Maghnie M, Beluffi G, ve ark. Hypothalamic-pituitary vascularization in pituitary stalk transection syndrome: is the pituitary stalk really transected? The role of gadolinium-DTPA with spin-echo T1 imaging and turbo-FLASH technique. *Pediatr Radiol.* 1997;27:48-53. <https://doi.org/10.1007/s002470050062>
7. Bar C, Zadro C, Diene G, ve ark. Pituitary Stalk Interruption Syndrome from Infancy to Adulthood: Clinical, Hormonal, and Radiological Assessment According to the Initial Presentation. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142354>
8. Vergier J, Castinetti F, Saveanu A, Girard N, Brue T, Reynaud R. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Pituitary stalk interruption syndrome: etiology and clinical manifestations. *Eur J Endocrinol.* 2019;181:R199-R209. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0168>
9. Maghnie M, Larizza D, Triulzi F, Sampaolo P, Scotti G, Severi F. Hypopituitarism and stalk agenesis: a congenital syndrome worsened by breech delivery? *Horm Res.* 1991;35:104-108. <https://doi.org/10.1159/000181883>
10. Davis SW, Castinetti F, Carvalho LR, ve ark. Molecular mechanisms of pituitary organogenesis: In search of novel regulatory genes. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;323:4-19. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.12.012>
11. Karaca E, Buyukkaya R, Pehlivan D, ve ark. Whole-exome sequencing identifies homozygous GPR161 mutation in a family with pituitary stalk interruption syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:E140-147. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1984>
12. Kulkarni C, Moorthy S, Pullara SK, Rajeshkannan R, Unnikrishnan AG. Pituitary stalk transection syndrome: Comparison of clinico-radiological features in adults and children with review of literature. *Indian J Radiol Imaging.* 2012;22:182-185. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.107179>

13. Kornreich L, Horev G, Lazar L. MR findings in growth hormone deficiency: correlation with severity of hypopituitarism. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19:1495-1499.
14. Maghnie M, Genovese E, Villa A, Spagnolo L, Campan R, Severi F. Dynamic MRI in the congenital agenesis of the neural pituitary stalk syndrome: the role of the vascular pituitary stalk in predicting residual anterior pituitary function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;45:281-290 <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.00789.x>
15. Yang Y, Guo QH, Wang BA, ve ark. Pituitary stalk interruption syndrome in 58 Chinese patients: clinical features and genetic analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79:86-92. <https://doi.org/10.1111/cen.12116>
16. Fernandez-Rodriguez E, Quinteiro C, Barreiro J, ve ark. Pituitary stalk dysgenesis-induced hypopituitarism in adult patients: prevalence, evolution of hormone dysfunction and genetic analysis. *Neuroendocrinology*. 2011;93:181-188. <https://doi.org/10.1159/000324087>

Protracted Febrile Myalgia Associated with Fever of Unknown Origin

Nedeni Bilinmeyen Ateş ile İlişkili Uzamış Febril Miyalji Sendromu

Özlem Üzüm[®], Hayrullah Manyas[®], Kerem Yıldız[®], Abbasqulu Baghirova[®], Belde Kasap-Demir[®]

Cite as: Üzüm Ö, Manyas H, Yıldız K, Baghirova A, Kasap-Demir B. Protracted febrile myalgia associated with fever of unknown origin. Forbes J Med. 2020;1(3):101-4.

ABSTRACT

Fever of unknown origin (FUO) is considered in children as fever $>38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F) at least once a day for 8 days and more without any apparent diagnosis. There are lots of underlying factors for fever of unknown origin and the three most common etiologic categories in children are infectious diseases, connective tissue diseases, and neoplasms. In this article, we have presented a 15-year-old girl admitted with normal physical, and biochemical examination findings except fever and an elevated acute phase reactant. She was diagnosed with protracted febrile myalgia syndrome (PFMS) when severe myalgia was added to her complaints although she denied previously experienced periodic fever, abdominal pain, arthralgia or chest pain. We presented our case to emphasize that protracted febrile myalgia syndrome, one of the atypical clinical manifestations of Familial Mediterranean fever, may be the presenting symptom of Familial Mediterranean fever as well as an underlying cause of fever of unknown origin.

Keywords: Familial Mediterranean fever, fever of unknown origin, prolonged febrile myalgia

Öz

Çocuklarda 8 gün boyunca, günde en az bir kez 38.3°C (101°F)'den yüksek olan ve tetkikler sonucu sebebi bulunamayan ateş yüksekliği, nedeni bilinmeyen ateş olarak adlandırılır. Çocuklarda nedeni bilinmeyen ateşin birçok sebebi vardır ve en sık üç nedeni, enfeksiyon hastalıkları, bağ dokusu hastalıkları ve malignitelerdir. Bu yazıda ateş yüksekliği ve yüksek akut faz reaktanı dışında fizik muayene ve biyokimyasal parametreleri normal sınırlarda olan 15 yaşında bir kız olgu sunuldu. Olgu, karın ağrısı, artralji veya göğüs ağrısı olmadan, ateş şikayetine şiddetli miyalji eklenince, uzamış febrilmiyalji tanısı aldı. Bu olgu, uzamış febril miyalji sendromunun, Ailesel Akdeniz ateşinin ilk semptomu olabileceğini ve nedeni bilinmeyen ateş etiolojisinde düşünülmesi gerektiğini belirtmek için sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Ailesel Akdeniz ateşi, nedeni bilinmeyen ateş, uzamış febril miyalji

Received/Geliş: 09.11.2020

Accepted/Kabul: 25.11.2020

Publication date: 30.12.2020

Özlem Üzüm

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir - Türkiye

✉ baspinarozlem@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-3297-7476

K. Yıldız 0000-0003-3512-7127

A. Baghirova 0000-0001-9822-8502

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye

H. Manyas 0000-0002-4775-2950

Menemen Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye

B. Kasap-Demir 0000-0002-5456-3509

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nefroloji ve Romatoloji, İzmir, Türkiye



INTRODUCTION

Fever of unknown origin (FUO) is considered in children as fever $>38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F) at least once per day for ≥ 8 days without any manifest diagnosis.¹ Although familial mediterranean fever (FMF) is generally characterized by episodic fever, protracted febrile myalgia syndrome (PFMS) may be seen as the presenting finding in patients with FMF and may be an etiologic factor for FUO as well.^{2,3} The aim of reporting this case was to draw attention to the important characteristics of PFMS, which is an uncommon and severe manifestation of FMF.

CASE REPORT

A 15-year-old girl was admitted to our hospital with a fever of 39.6°C at least twice a day for the last 6 days. She had intermittent fever for the last 4 months despite antibiotic treatment. She was hospitalized for fever of unknown origin, a week ago which responded to meropenem treatment at the end of 8 days. She had no additional symptoms. She had lost 8 kg within the last 10 months. She denied any rash, hair loss, photosensitivity, oral aphthous ulcers or any other complaints. There was no previous history of recurrent fever, chronic illness or familial disorder.

Physical examination revealed a well-developed girl with normal blood pressure and a fever of 38.5°C . Physical examination was normal. Results of urinalysis, hemogram and biochemical tests were within normal limits. C-reactive protein (CRP, 12.3 mg/dL) and erythrocyte sedimentation rate (ESR, 108 mm/h) were elevated. The tests for rheumatoid factor, serological analyses for brucellosis, salmonellosis, toxoplasmosis, hepatitis B and C viruses, Epstein-Barr viruses were negative. Blood, throat, and urine cultures yielded no bacterial growth. Any evidence for active tuberculosis was not detected on chest X-ray and PPD (purified protein derivative) tests. Results of the tests performed to detect antinuclear antibodies, anti-dsDNA, and p/c-anti-neutrophil cytoplasmic antibodies yielded normal results. Titers of mmunoglobulins, and complements were within normal limits Ophthalmologic consultation perfor-

med for uveitis, abdominal US (ultrasonography) for intraabdominal infections, and abscesses, neurologic examination and cranial MRI (magnetic resonance imaging) for intracranial abscesses did not revealed any abnormality. Due to fever and weight loss, peripheral smear, bone marrow aspiration and PET were performed to rule out malignancy which could not reveal any malignant disease. Therefore, the patient was accepted as having FUO.

During hospitalization, fever persisted. On the 15th day of her hospital stay, bilateral myalgia affecting both legs was added to the clinical picture and continued for seven days with fever. Fever longer than 72 hours, additional myalgia and high levels of ESR and CRP were suggestive of PFMS and corticosteroid therapy at a dose of 1 mg/kg was instituted. The patient demonstrated a dramatic response, and prompt relief of severe myalgia and fever was achieved. MEFV gene analysis revealed heterozygous P369S, E148Q and K569R variants. Colchicine treatment was also started. ESR and CRP levels regressed to their normal ranges in the first few weeks. Steroid treatment was tapered after the first month and stopped at the end of the second month. No fever or myalgia was observed in the following one and a half-year period.

DISCUSSION

Fever of unknown origin has many causes and the three most common etiologic factors in children are infectious diseases, connective tissue diseases, and neoplasms.¹ Generalized infections that cause FUO are brucellosis, cat-scratch disease, leptospirosis, malaria, mycobacterial infections, salmonellosis, toxoplasmosis, tularemia and viral infections.³ Bone and joint infections, infective endocarditis, intra-abdominal abscess, hepatic infection, upper respiratory tract infection and urinary tract infection are other infectious causes of FUO.³ In the present case, there were no features of these diseases in the history, physical examination, laboratory findings and imaging.

Leukemia and lymphoma are the most common malignancies that cause FUO in children.³ Other

diseases that may cause FUO are Kawasaki disease, cyclic neutropenia, immunodeficiency, inflammatory bowel disease or central nervous system dysfunction. Clinical or laboratory findings are not indicative of these diseases. Rheumatologic diseases are seen in 9% of the cases with FUO and the most common conditions are juvenile idiopathic arthritis (JIA) and systemic lupus erythematosus (SLE). Our patient did not meet the diagnostic criteria for JIA or SLE. Although FMF is in the list of FUO etiology, it is generally characterized by recurrent self-limiting episodes for 1-3 days of fever and painful polyserositis affecting mainly peritoneum, pleura, and synovium.^{2,4}

The clinical profile of FMF has been appreciably expanded in the last 10 years as additional features have been described, including PFMS.⁴ The symptoms respond effectively to corticosteroids. Myalgia and fever may last for four to six weeks without corticosteroid treatment. A set of clinical diagnostic criteria for PFMS was formulated by Kaplan et al. including obligatory and supporting criteria.⁵ Obligatory criteria are: FMF (prior clinical and/or genetic evidence of FMF or familial history), myalgia (symmetric), persistence of myalgia for ≥ 5 days; and supporting criteria are: at least one M694V mutation, elevated levels of inflammatory markers, and fever $> 38^{\circ}\text{C}$.⁵ However, in 33% of the cases, PFMS occurred as the first sign of FMF, and PFMS cases with homozygous E148Q mutation or heterozygous V726A mutation were also reported.⁶

Our case also had symmetrical myalgia for ≥ 5 days, increased levels of acute phase reactants and fever $> 38^{\circ}\text{C}$. However, there are some striking points in our patient distinguishing her from previous cases reported. To begin with, she presented with persistent fever lasting nearly 3 weeks before the onset of paralyzing myalgia and had intermittent fevers during the last 3 months in addition to weight loss. Therefore, she initially received the diagnosis of FUO. Intermittent fever accompanying weight loss without myalgia made us think about the diagnosis of malignancy and infection at the first time. However, in addition to the symmetrical myalgia, increased acute phase reactants, mutation compatible with FMF and the

dramatic response to steroid treatment established the diagnosis of PFMS. As has been reported in the literature the diagnosis of PFMS manifests with different clinical characteristics, only few cases with prolonged severe myalgia without fever were seen. Also abdominal pain with fever was seen prominently at the time of the attack than myalgia in the literature.^{2,7}

Studies have indicated that PFMS is seen more frequently in patients with three mutations: M684V, V726A and E148Q.⁸ Although our patient has three different variants in the MEFV gene, K569R has not been defined as a mutation for FMF yet (different from K695R). E148Q mutation seems to be responsible for PFMS in our patient. In conclusion, we reported this case to emphasize that PFMS may be seen in the context of FUO. In patients with FUO and myalgia, PFMS should be kept in mind and genetic analysis may support the diagnosis.

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

Informed Consent: The written and verbal consent were taken from the patient.

REFERENCES

1. Chien YL, Huang FL, Huang CM, Chen PY. Clinical approach to fever of unknown origin in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2017;50:893-8. doi.org/10.1016/j.jmii.2015.08.007
2. Uzum O, Garipcin P, Bilen M, Öztürk C, Karakoyun M. Familial Mediterranean fever and prolonged febrile myalgiasyndrome: Case report. *Journal of Dr Behçet Uz Children's Hospital.* 2017;7:164-6. doi.org/10.5222/buchd.2017.164
3. Palazzi DL. Fever of unknown origin in children: Etiology. *Edwards MS, Sundel R, Drutz JE(ed). Uptodate.* Last updated 26.05.2019. <https://www.uptodate.com/contents/Fever-of-unknown-origin-in-children:Etiology>
4. Majeed HA. Differential diagnosis of fever of unknown origin in children. *Current Opinion in Rheumatology.* 2000;12:439-44. doi.org/10.1097/00002281-200009000-00016
5. Yalçinkaya F, Ozen S, Özçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:395-8. doi.org/10.1093/rheumatology/ken509
6. Soyulu A, Kasap B, Türkmen M, Saylam GS, Kavukçu S. Febrile myalgia syndrome in familial mediterranean fever. *J Clin Rheumatol.* 2006;12:93-6. doi.

- org/10.1097/01.rhu.0000208635.64537.10
7. Öztürk K, Çakan M, Protracted febrile myalgia syndrome as the first manifestation of familial Mediterranean fever in children: case-based review. *Rheumatol Int Rheumatol Int*. 2020 Sep 7. doi.org/10.1007/s00296-020-04696-0
 8. Soylu A, Kasap B, Türkmen M, Ulgenalp A, Uzuner N, Kavukçu S. Protracted febrile myalgia syndrome in a patient with familial mediterranean fever homozygous for the E148Q mutation. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;38:161-2. doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.10.009

The Importance of Imaging in the Diagnosis of Rectus Femoris Pyomyositis in a 35-Day-Old-Male Infant

Otuzbeş Günlük Bir Olguda Rektus Femoris Piyomiyozitis Tanısında Görüntülemenin Önemi

Nurdan Uraş[®], İsmail Uraş[®]

Cite as: Uraş N, Uraş İ. The importance of imaging in the diagnosis of rectus femoris pyomyositis in a 35-day-old-male infant. Forbes J Med. 2020;1(3):105-9.

ABSTRACT

Pyomyositis affecting the muscles around the hip may present with characteristics similar to those of septic arthritis, which are challenging to diagnose due to their rare and vague presentation. Herein, we present a 35-day-old male infant with fever, restriction of hip and right limp movement and magnetic resonance imaging finding indicating rectus femoris pyomyositis.

Keywords: pyomyositis, rectus femoris muscle, septic arthritis

ÖZ

Kalça eklemi kaslarını etkileyen piyomiyozitis, nadir görülen septik artrit ile benzer klinik özellikler göstermektedir. Bu yazımızda septik artrit bulguları ile gelen magnetik rezonans görüntüleme ile rectus femoris piyomiyozitis tanısı konulan 35 günlük bir olguyu sunmak istedik. Bu olgu ile rectus femoris piyomiyozitinin tanısında görüntüleme yönteminin tanı, tedavi ve prognozu belirlemedeki önemini vurgulamayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: piyomiyozit, rektus femoris kası, septik artrit

Received/Geliş: 11.10.2020

Accepted/Kabul: 12.11.2020

Publication date: 30.12.2020

Nurdan Uraş

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı,

İstanbul - Türkiye

✉ nurdanuras@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-3382-7226

İ. Uraş 0000-0001-9682-1767

Erdem Hastanesi,

İstanbul, Türkiye



INTRODUCTION

Pyomyositis is a suppurative and subacute bacterial infection of the involved muscles. It is primarily seen in increased incidence rates in tropical regions, with temperate climates. It has a critical importance, as it is not secondary to any other tissue infection. The etiology of this disease is still undefined.¹⁻³ Any group of muscles can be involved; however, muscle groups around the pelvis and lower limbs may be frequently affected. For children, pyomyositis is generally seen between ages two and five and for adults 20-45 years old. Routine laboratory investigations are not specific to the case, and the diagnosis depends on imaging modalities. Magnetic resonance scanning is the most useful diagnostic tool and can detect early changes in the muscle. Treatment of pyomyositis includes relevant antibiotic therapy with/without drainage.¹⁻³ Here, we present the clinical and magnetic resonance imaging of an infant with rectus femoris pyomyositis.

CASE REPORT

The patient was a 35-day-old boy who suffered from a 5-day history of fever, discomfort and restricted movements of his hip and right extremity. Any precipitating factors were not seen in this case. His physical examination revealed an axillary temperature of 38.2°C, a heart rate of 128 bpm and a respiratory rate of 36/min. The right hip was flexed; however, it was not abducted, yet its voluntary range of motion was reduced. Passive hip extension and flexion of the right hip were painful, and the flexion of the right hip was limited to 100°. The external and internal rotations were also restricted and painful. The remaining clinical examination findings were unremarkable. Analysis of some blood parameters within the first hour of his admission revealed that the erythrocyte sedimentation rate (ESR) increased to 35 Westergren units, C-reactive protein to 17 mg/dL and white cell count to 10100/mm³. Radiographs of the lumbar spine, pelvis and right

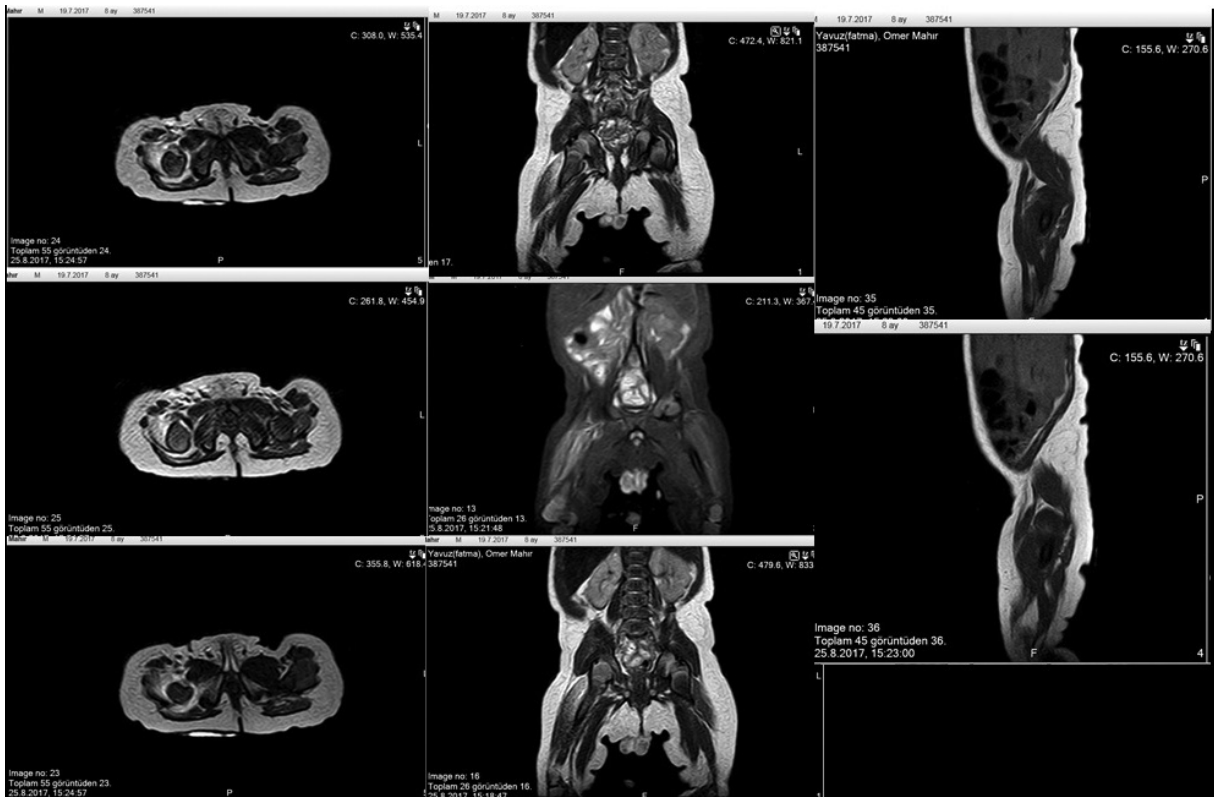


Figure 1. Synovial effusion at the right hip joint, rectus femoris from the right hip joint and till the mid-right femur, and inflammation signals at the rectus femoris and vastus lateralis muscle plans.

hip were normal. Any pathogens were not identified in the blood culture and neither did ultrasound detect hip effusion or thickening of the periosteum. Synovial effusion was observed on the right hip joint in T1 coronal and T2 axial/coronal sections on magnetic resonance imaging. At the same time, inflammatory signals were detected on the planes of rectus femoris and vastus lateralis muscles in the area extending from the level of the right hip joint to the middle part of the right thigh. Bilateral femoral and acetabular joint surfaces were smooth and unimpaired. Because his symptoms persisted, and the inflammatory markers remained elevated, his antibiotic was subsequently changed to vancomycin four days after his admission to the hospital. Intravenous antimicrobial treatment continued for 14 days. He made good progress, with his CRP dropping down to less than 5 mg/dl and erythrocyte sedimentation rate to 16 mm/hr. At 8 week of his hospitalization, he was asymptomatic and his hip regained its full range of motion (ROM). The patient was conservatively treated with intravenous sulbactam-ampicillin (100 mg/kg/d) plus amikacin (15 mg/kg/d). Because his symptoms persisted, and the inflammatory markers remained elevated, the antibiotic regimen was subsequently changed to vancomycin (20 mg/kg/d) four days later. A rapid clinical improvement was noted and pyrexia was not observed any further. The abscess was, therefore, not drained. Intravenous antimicrobial treatment continued for 14 days. He made good progress towards recovery with his CRP dropping down to less than 5 mg/dl and ESR to 16 Westergren units. At eight weeks, he was asymptomatic and his hip regained its full ROM. The informed consent was obtained from the infant's parents for this case report.

DISCUSSION

The clinical findings and magnetic resonance imaging confirmed the diagnosis of primary pelvic pyomyositis in our newborn infant. Pyomyositis affecting muscles around the hip may be experi-

enced as hip pain, however on rare occasions, either primary or secondary contiguous skin, bone or soft tissue infection may be observed.¹ The etiology of the pyomyositis still remains unclear. However, it is stated that due to the trauma of the affected muscle and the following transient bacteremia,^{2,3} patients with immune deficiency and diabetes mellitus may predispose to pyomyositis.^{4,5} In our case, any particular demographic factors that suddenly became manifest were not detected.

Neonatal pelvic pyomyositis is by far less frequent than septic hip osteoarthritis. The presentation of pelvic pyomyositis shares similar traits with that of septic arthritis. Its clinical findings similar to those of other triggering conditions and its rarity together with its indolent presentation make the diagnosis of pyomyositis difficult. Routine laboratory assessments are nonspecific. In all cases, ESR and CRP elevate, as well as the white blood cell count, to more than 50% of the baseline values which are, in fact, relative characteristics noted for septic arthritis.^{1,6} Thus, clinicians encountering septic looking newborn with a decreased range of motion of the hip initially consider septic osteoarthritis as the working diagnosis. Therefore, clinicians who encounter septic-appearing newborns with a reduced range of motion of hip initially consider septic osteoarthritis as a useful diagnosis. However, if ultrasound exam fails to detect periosteal thickening and particularly hip effusion, alternative diagnoses such as pelvic osteomyelitis or pyomyositis should be considered and further imaging studies need to be performed. Despite the septic appearance of our patient, any pathological finding was not detected in the hip ultrasonography. Thus, we considered that further imaging is needed for a conclusive and final diagnosis.

Imaging methods create the basis of diagnostic armamentarium. Plain radiographs are purposive for identifying other causes of diagnoses with different characteristics. Both computed tomography (CT) and ultrasonography have been used

in the diagnosis of pyomyositis, and they also have the advantage of allowing percutaneous needle aspiration and drainage. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging is the most useful imaging methodology more sensitive than CT that allows early recognition of widespread muscular inflammation and abscess formation.^{7,8} This method has many advantages including early diagnosis at the first stage, based on the existence of edema, treatment of the disease with early-stage curative antibiotherapy, and prevention of the disease without the need for surgical operation.⁷⁻¹⁰ We used MR for the differential diagnosis of our patient.

With early recognition of the disease and antibiotherapy, complete recovery is achieved without any complications.^{4,11,12} Factors affecting the treatment of pyomyositis include the stage of the disease, the etiological pathogen, the clinical course of the patient, and accompanying osteomyelitis. Antibiotic treatment alone may be sufficient in the early stages of the disease.⁸ The choice of antibiotics is variable but should include the coverage of *S. aureus* and should be changed according to the susceptibility profile. The duration of intravenous antibiotic therapy reported in the literature ranges from 14 to 21 days.¹³⁻¹⁵ The antibiotic treatment of our patient was arranged as a sulbactam-ampicillin plus amikacin regimen so as to be effective also against *S. aureus* strains. No bacterial growth was observed in the blood culture of our patient. However, on the fourth day of his treatment, vancomycin treatment was initiated due to the lack of any decrease in the levels of acute phase reactants without any improvement in the clinical course. After maintenance of antimicrobiotherapy for 14 days, improvement in clinical and laboratory results was observed. At the end of his treatment, the 8-week-old infant was well, and his clinical hip examination results were within normal limits.

In conclusion, early diagnosis of primary neonatal pelvic pyomyositis is difficult. Magnetic resonance imaging is warranted in patients with clinical

features of septic hip osteoarthritis if ultrasound cannot detect hip effusion or periosteal thickening.

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

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the parents.

REFERENCES

1. Kumar A, Anderson D. Primary obturator externus pyomyositis in a child presenting as hip pain: a case report. *Pediatr Emerg Care.* 2008;24(2):97-8. doi.org/10.1097/PEC.0b013e318163db2a
2. Viani RM, Bromberg K, Bradley JS. Obturator internus muscle abscess in children: report of seven cases and review. *Clin Infect Dis.* 1999;28:117Y122. doi.org/10.1086/515080
3. King RJ, Laugharne D, Kerslake RW, et al. Primary obturator pyomyositis: a diagnostic challenge. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85:895Y898. doi.org/10.1302/0301-620X.85B6.13824
4. Kiran M, Mohamed S, Newton A, George H, Garg N, Bruce C2. Pelvic pyomyositis in children: changing trends in occurrence and management. *Int Orthop.* 2018;42(5):1143-7. doi.org/10.1007/s00264-017-3746-1
5. Verma S, Singhi SC, Marwaha RK, Singhi P, Singh S, Singh M. *J Trop Pediatr.* Tropical pyomyositis in children: 10 years experience of a tertiary care hospital in northern India. 2013;59(3):243-5. doi.org/10.1093/tropej/fmt005
6. King RJ, Laugharne D, Kerslake RW. Primary obturator pyomyositis: a diagnostic challenge. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85:895Y898. doi.org/10.1302/0301-620X.85B6.13824
7. Bickels J, Ben-Sira L, Kessler A, et al. Primary pyomyositis. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84:2277Y2286. doi.org/10.2106/00004623-200212000-00024
8. Spiegel DA, Meyer JS, Dormans JP, et al. Pyomyositis in children and adolescents: report of 12 cases and review of the literature. *J Pediatr Orthop.* 1999;19:143Y150. doi.org/10.1097/00004694-199903000-00002
9. Verma S. Pyomyositis in Children. *Curr Infect Dis Rep.* 2016;18(4):12. doi.org/10.1007/s11908-016-0520-2
10. Tharmarajah H, Marks M. Early use of MRI for suspected pyomyositis. *J Paediatr Child Health.* 2015;51(6):651-2. doi.org/10.1111/jpc.12916
11. Gubbay AJ, Isaacs D. Pyomyositis in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(10):1009-12. doi.org/10.1097/00006454-200010000-00015
12. Mitsionis GI, Manoudis GN, Lykissas MG, Sionti I, Motsis E, Georgoulis AD, Berisa AE. Pyomyositis in children: early diagnosis and treatment. *J Pediatr*

- Surg. 2009;44(11):2173-8. doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2009.02.053
13. Wong-Chung J, Bagali M, Kaneker S. Physical signs in pyomyositis presenting as a painful hip in children: a case report and review of the literature. J Pediatr Orthop B. 200;13(3):211-3. doi.org/10.1097/01202412-200405000-00013
14. Gubbay AJ, Isaacs D. Pyomyositis in children. Pediatr Infect Dis J. 2000;19(10):1009-12. doi.org/10.1097/00006454-200010000-00015
15. Mitsionis GI, Manoudis GN, Lykissas MG, Sionti I, Motsis E, Georgoulis AD, et al. Pyomyositis in children: early diagnosis and treatment. J Pediatr Surg. 2009;44(11):2173-8. doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2009.02.053

Fetal Programlanma Üzerine Bir Hipotez

A Hypothesis on Fetal Programming

Mürüvvet Elif Şimşir , Defne Engür 

Cite as: Şimşir ME, Engür D. Fetal programlanma üzerine bir hipotez. Forbes J Med. 2020;1(3):110-1.

İntrauterin ortamın fetusun fizyolojisini ve metabolizmasını değiştirerek kalıcı değişiklikler yaratması fetal programlanma olarak tanımlanır. Barker hipotezine göre, erişkin dönemde karşılaşılan hastalıklar fetal mikroçevreyle yakından ilişkilidir ve fetal dönemde maruz kalınan olumsuz fetal mikroçevrenin etkileri erişkin dönemde de devam eder. Anne karnında büyümekte olan fetüs, maternal diyabet nedeniyle hiperglisemiye maruz kaldığında fetüste birtakım değişiklikler görülür. Maternal diyabet, artmış doğumsal anomaliler ve yenidoğan döneminde metabolik sorunların yanı sıra erişkin yaşta obesite, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir.¹

Toll like reseptörler (TLR) doğal immün sistemin sorunsuz işleminde ve inflamatuvar hastalıkların oluşmasında önemli rol oynar.² Gestasyonel diyabetli annelerin periferik kan monositlerinde, hedef dokularında ve plasentada TLR ekspresyon artışı olmaktadır. Ancak diyabetik anne bebeklerinde TLR sinyalizasyonunu inceleyen az sayıda çalışma vardır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada maternal diyabetin yenidoğan monosit hücrelerinde TLR ekspresyonunu etkilediği gösterilmiştir, ancak uzun dönemde bu değişikliğin kalıcı olup olmadığı bilinmemektedir.

TLR'lerin hedeflenerek patogenezinde inflamasyonun rol oynadığı hastalıkların ilerlemesinin önlenmesi son yıllarda dikkat çekici bir tedavi stratejisi olarak karşımıza çıkmaktadır. TLR işlevlerinin beslenme ile değişebileceği bilinmektedir. Anne sütündeki bazı komponentlerin de TLR'leri modüle ettiği bildirilmiştir.³

Doğada L formunda bulunan nadir altı karbonlu şekerlerden biri olan fukoz, fukozil transferaz enzimi ile memelilerde glikanların yapısına katılarak hücreler arası sinyal yollarında görev alır. Fukozun gastrointestinal sistemde mikrobiyatayı düzenlediği, konakçı mikroorganizma simbiyozisini sağladığı ve bu yolla da inflamatuvar yanıtları etkilediği bilinmektedir. Fukoz, TLR'lerin yapısına girerek TLR işlevlerini düzenler.⁴ CD14 bağımlı TLR sinyalizasyonunda kritik rolü mevcuttur.

Fukoz anne sütündeki temel oligosakkaritlerin yapısına katılmaktadır.

Received/Geliş: 30.10.2020

Accepted/Kabul: 02.11.2020

Publication date: 30.12.2020

Mürüvvet Elif Şimşir

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tepecik Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
İzmir - Türkiye

✉ mekatmerci@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2615-8995

D. Engür 0000-0003-0405-085X

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tepecik Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Neonataloji Kliniği,
İzmir, Türkiye



Anne sütü oligosakkaritleri anne sütünde bol miktarda bulunurken, formül mamalarda bulunmamaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, fukozun infant formulalarında kullanımının güvenilir olduğu göstermiştir.⁵

İntrauterin dönemde, maternal diyabet nedeniyle olumsuz mikroçevrede büyüyen bebeklerde geç dönemde gelişen damarsal komplikasyonlar, TLR4 ekspresyon ve işlevlerinde değişikliklerle ilişkili olabilir. TLR4 sinyalizasyonunun postnatal dönemde modüle edilmesinin diyabetik anne bebeklerinde erişkin yaşta görülebilecek damarsal komplikasyonların önlenmesinde rol oynayabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kallem VR, Pandita A, Pillai A. Infant of diabetic mother: what one needs to know? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(3):482-92. doi:10.1080/14767058.2018.1494710
2. Lin J, Kakkar V, Lu X. Essential Roles of Toll-Like Receptors in Atherosclerosis. *Curr Med Chem.* 2016;23(5):431-54. doi:10.2174/0929867323666151207111408
3. He Y, Lawlor NT, Newburg DS. Human Milk Components Modulate Toll-Like Receptor-Mediated Inflammation. *Adv Nutr.* 2016;7(1):102-11. doi:10.3945/an.115.010090
4. Nakayama K, Wakamatsu K, Fujii H, et al. Core fucose is essential glycosylation for CD14-dependent Toll-like receptor 4 and Toll-like receptor 2 signaling in macrophages. *J Biochem.* 2019;165(3):227-37. doi:10.1093/jb/mvy098
5. Choi SS, Lynch BS, Baldwin N, et al. Safety evaluation of the human-identical milk monosaccharide, l-fucose. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2015;72(1):39-48. doi:10.1016/j.yrtph.2015.02.016

A

Akar M, 75
Akdöner A, 42,61
Akın Y, 84
Aksel N, 11
Alkan Özdemir S, 68
Altay S, 36
Altunyurt S, 42
Arslan FD, 79
Ateş E, 84

B

Baghirova A, 101
Başol M, 30
Bırol İE, 90
Budak Ş, 5

C

Celiloğlu M, 61

Ç

Çağlıyan E, 18,42,61
Çalık B, 90
Çalkavur Ş, 68
Çırlak A, 30
Çilengir AH, 96
Çilengir N, 96
Çolak A, 79
Çolak R, 68

D

Deliloğlu B, 42
Demirdöven B, 15
Diniz G, 23,90
Dirim Mete B, 96

E

Engür D, 110

Erdağ T, 18

Evnur Uyar M, 1

G

Genç HZ, 42
Görgel SN, 84
Gülmez H, 84
Güvenç E, 1,15

İ

İşbilen Başok B, 79

K

Karakoyun İ, 79
Kardeşler S, 79
Kasap Demir B, 101
Kadı B, 84
Kılıç Öztürk Y, 11
Kır M, 42
Kıvılcım M, 68
Koyuncu Arslan M, 75
Köse O, 84
Kulalı F, 68
Kurtuluş M, 55
Küçük M, 1

M

Mankan A, 18
Manyas H, 101

O

Olguner M, 18

Ö

Ömeroğlu İ, 51
Öncel MY, 75
Özcan S, 84
Özmen S, 18,42

P

Pala HG, 51,75
Pirim İ, 55

S

Saka Güvenç M, 15
Sarıdaş Demir S, 18,42
Sarıoğlu FC, 96
Sayhan S, 90
Solakoğlu Kahraman D, 90
Subak M, 11

Ş

Şimşir ME, 110

T

Tanay Demirdöven B, 1
Taner CE, 75
Temiz N, 30

U

Uraş İ, 105
Uraş N, 105

Ü

Üzüm Ö, 101

V

Vayvada H, 18

Y

Yangın Ergon E, 68
Yıldız K, 42,101
Yıldız M, 68
Yılmaz Y, 84

A

Acil servis, 1
Ailesel akdeniz ateşi, 101
Akciğer kanseri, 11
Anemi, 11
Anomali, 75
Antikolinerjik, 84
Atlanto-okspital eklem, 15
Ayırıcı tanı, 23

B

Bacillus calmette-guerin, 84
Besin takviyesi, 110
Bilgisayarlı tomografi, 36
Bilgisayarlı tomografisi, 1

C

Cerrahi, 18
COVID-19, 55

Ç

Çıracak ve stajyer, 5
Çinko, 79

D

Diffüzyon manyetik rezonans görüntüleme, 36
Down sendromu, 15

E

Enjeksiyonlar, 30
Entübasyon, 68
ERG, 90
ETS, 90
Exit prosedürü, 18

F

Fukoz, 110

G

Genetik, 61
Gestasyonel diyabet, 110
Görünür difüzyon katsayısı (GDK), 36

H

Hipofiz sapı kesinti sendromu, 96
Hipopitüitarizm, 96

HIV, 5

Hizmet içi eğitim, 30

İ

İntramüsküler, 30
İş kazası ve meslek hastalıkları, 5

K

Kafa travması, 1
Kafein, 68
Karyotip, 61
Kas biyopsisi, 23
Konjenital kardiyak anomali, 42
Koroid pleksus ksantogranülomu, 36

M

Manyetik rezonans görüntüleme, 96
Mesane kanseri, 84
Mide karsinomları, 90

N

Nazofarengeal, 51
Nedeni bilinmeyen ateş, 101
NMH, 23
Nöromusküler hastalıklar, 23

Ö

Örnek toplama, 79

P

Perinatoloji, 75
Piyomiyosit, 105
Plazma, 79
Postpartum kardiyak operasyon, 42
Prematür ovaryen yetmezlik, 61
Prematürite, 68
Prenatal tanı, 18,42
Prenatal, 51

R

Rektus femoris kası, 105
Respiratuvar distres sendromu, 68
Rognostik kriterler, 90

S

Sağlık taramaları, 5

Santral sinir sistemi, 75
SARS-CoV2, 55
Septik artrit, 105
Serum, 79
Servikal dislokasyon, 15
Servikal fraktür, 15
Servikal teratom, 18
Sinir biyopsisi, 23
Sitokin fırtınası sendromu, 55
Sitokin, 55

T

Tahriş edici semptomlar, 84
Teratom, 51

U

Uzamış febril miyalji, 101

V

Ventilasyon, 68
Viral hepatit, 5

Y

Yaşam kalitesi, 84
Yaşlılık, 11
6331 sayılı iş sağlığı ve güvenliği kanunu, 5

A

Aging, 11
Anemia, 11
Anomaly, 75
Anticholinergic, 84
Apparent diffusion coefficient (ADC), 36
Apprentice and trainee, 5
Atlanto-occipital joint, 15

B

Bacillus calmette-guerin, 84
Bladder cancer, 84

C

Caffeine, 68
Central nervous system, 75
Cervical dislocation, 15
Cervical fractures, 15
Cervical teratoma, 18
Choroid plexus xanthogranulomas (CPX), 36
Computed tomography, 1,36
Congenital cardiac anomaly, 42
COVID-19, 55
Cytokine storm syndrome, 55
Cytokine, 55

D

Differential diagnosis, 23
Diffusion magnetic resonance (DWI), 36
Down syndrome, 15

E

Emergency service, 1
ERG, 90
ETS, 90
Exit procedure, 18

F

Familial mediterranean fever, 101
Fever of unknown origin, 101
Fucose, 110

G

Gastric carcinomas, 90
Genetics, 61
Gestational diabetes, 110

H

Head trauma, 1
Health screenings, 5
HIV, 5
Hypopituitarism, 96

I

In-service training, 30
Injections, 30
Intramuscular, 30
Intubation, 68
Irritative symptoms, 84

K

Karyotype, 61

L

Lung cancer, 11

M

Magnetic resonance imaging, 96
Muscle biopsy, 23

N

Nasopharyngeal, 51
Nerve biopsy, 23
Neuromuscular diseases, 23
NMD, 23

O

Occupational accidents and occupational diseases, 5
Occupational health and safety law no.6331, 5

P

Perinatology, 75
Pituitary stalk interruption syndrome, 96
Plasma, 79
Postpartum cardiac operation, 42
Premature ovarian failure, 61
Prematurity, 68
Prenatal diagnosis, 18,42
Prenatal, 51
Prognostic criteria, 90
Prolonged febrile myalgia, 101
Pyomyositis, 105

Q

Quality of life, 84

R

Rectus femoris muscle, 105

Respiratory distress syndrome, 68

S

SARS-CoV2, 55

Septic arthritis, 105

Serum, 79

Specimen collection, 79

Supplementary feeding, 110

Surgery, 18

T

Teratoma, 51

V

Ventilation, 68

Viral hepatitis, 5

Z

Zinc, 79