

MEVLANA TIP BİLİMLERİ

Mevlana Medical Sciences

eISSN: 2757-976X

Cilt: 1 Sayı: 3 Yıl: 2021

Editör/Editor-in-Chief

Pembe OLTULU

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Konya

Yardımcı Editörler/Associate Editors

Abdullah Arslan

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp AD, Konya

Furkan Karabekmez

Al-Rayan College of Medicine , United Medinah Medical
Center, department of Plastic Surgery, Medinah

İlkay Özer

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Konya

Mustafa Kaçmaz

Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Niğde

Gül Kanyılmaz

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi AD, Konya

Mehmet Giray Sönmez

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Üroloji AD, Konya

Mehmet Tuğrul Yılmaz

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Anatomi AD, Konya

Mustafa Kürşat Evrenos

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD,Manisa

Onur Bilge

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji AD, Konya

Ömer Faruk Akça

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Konya

Şevket Arslan

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD, Konya

Yayın Kurulu/Editorial Board

Abdussamet Batur

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı, Konya

Ahmet Karakoyun

Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon anabilim Dalı, Aksaray

Ahmet Sami Güven

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Arif Aydın

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Konya

Hasan Hüseyin Kozak

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı, Konya

Alper Kılıçaslan

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya

Berrin Okka

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Konya

Doğan Akdoğan

Pursaklar Devlet Hastanesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Fatih Çölkesen

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Konya

Hasan Küçükkendirci

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Konya

Hasibe Vural

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Konya

İsmail Erşan

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale

İbrahim Kılınc

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya

Mehmet Yanartaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura şehir
Hastanesi, Kalp damar Cerrahisi Eğitim kliniği, İstanbul

M. Emin Cem Yıldırım

Bilecik Devlet Hastanesi
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi kliniği, Bilecik

Mehmet Fatih Karşlı

Hatay Devlet Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve doğum kliniği, Hatay

Mustafa Şentürk

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Konya

Müslim Yurtçu

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Konya

Necip Kara

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep

Özlem Şahin

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Konya

Selin Uğraklı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Şehir Hastanesi
Mikrobiyoloji Kliniği, Konya

Sinan Demircioğlu

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Şirin Küçük Özer

Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Uşak

Turgut Teke

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Zeynep Bayramoğlu

Meram Devlet hastanesi Patoloji Bölümü, Konya

Biyostatistik editörü/Statistical Editor

Mehmet Sinan Iyisoy,
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi,
Biyostatistik Uzm.Tıp Eğitimi ve Bilişim AD. Konya/Türkiye
E-Mail: siyisoy@gmail.com



This journal is a member of, and subscribes to the principles of, the Committee on Publication Ethics (COPE) www.publicationethics.org

Sahibi/Owner

Prof. Dr. Metin Doğan
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Dekanlığı Adına /
On Behalf of Necmettin Erbakan University The Faculty of
Medicine
Tlf: +90 332 223 60 00

Editör asistanı/ Editor assistant

İlkay Kurt
Tlf: +90 332 223 62 54
E-Mail: ilkaykurt@mevlanamedsci.org

**Yayıncı, Grafik ve Kapak tasarım/
Publisher, Graphic and Cover design**

NEU Yayınları
Yaka Mah. Yeni Meram Cad. Kasım Halife Sok. No: 11/1 (A
Blok) Meram / KONYA
Tlf : +90 332 221 0 575
Mobil Tlf: 0 532 262 48 46
E-Mail: bilgi@neuyayin.com

Yayın Türü / Publication Type

Ulusal Süreli Yayın / National Periodical

Yayın Periyodu / Publication Period

Yılda üç kez (Nisan, Ağustos ve Aralık) yayınlanır
Published third-annual (April, August and December)

Baskı Tarihi / Print Date

Aralık/December 2021



Mevlana Tıp Bilimleri (Mev Med Sci) Dergisi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi'nin bilimsel, bağımsız, hakemli, açık erişimli yayın organıdır. Her yıl Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında üç sayı olarak yayımlanmaktadır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

Mevlana Tıp Bilimleri dergisi tıp öğrencileri, tıpta uzmanlık öğrencileri, tıp doktorları, araştırmacılar ve bilim adamlarından oluşan geniş bir kitleye hitap eden disiplinli bir dergidir. Temel amaç genel tıp alanında tanı ve tedavideki güncel gelişmeler, cerrahi yenilikler ve bilim dünyasına katkıda bulunacak çalışmaların ulusal ve uluslararası literatürde paylaşımının sağlanmasıdır.

Temel Yayın politikası

Derginin yayın politikası ve süreçleri Uluslararası Medikal Dergisi Editörleri Komitesi (International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE), Dünya Tıbbi Editörler Derneği (World Association of Medical Editors-WAME), Bilim Editörleri Konseyi (Council of Science Editors-CSE), Avrupa Birliği Derneği Bilim Editörleri (European Association of Science Editors-EASE) ve Yayın Etiği Komitesi (Committee on Publication Ethics-COPE) ve Ulusal Bilgi Standartları Örgütü (National Information Standards Organization) (NISO) yönergelerini takip eder.

Etik ilkeler ve Feragatname

Dergimiz 'Şeffaflık ve Akademik Yayıncılık En İyi Uygulamalar İlkelerine' (Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing) (doaj.org/bestpractice) uygundur.

Dergiye yüklenen makalelerin daha önce hiçbir yerde yayınlanmamış ve yayın için başka bir dergiye gönderilmemiş olması gerekir. Tüm çalışmalarda etik kurul onayı ve bu onamın belgelendirilmesi gerekmektedir. Tüm çalışmalarda yazarların çalışmaya katkı düzeyi ve onayı bildirilmelidir. Çalışmada veri toplanması, deney aşaması, yazım ve dil düzenlemesi dahil olmak üzere herhangi bir aşamasında finansal çıkar çatışması olmadığı bildirilmelidir. Çalışmada varsa ticari sponsorluk bildirilmelidir.

Mevlana Tıp Bilimleri dergisinde yayımlanan yazılarda ifade edilen ifadeler veya görüşler yazarların görüşleri olup, editörlerin, yayın kurulu ve yayıncının görüşlerini yansıtmaz; editörler, yayın kurulu ve yayıncı, bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmemektedir.

Bütün makaleler editor ve yayın kurulu tarafından en geç üç ay içerisinde sonuçlandırılacaktır. Fakat elde olmayan gecikmelerden dolayı bu süre uzayabilir.

Yayın Ücretleri

Yazarlardan Mevlana Tıp Bilimleri dergisinde yayımlanacak makalelerin gönderim, değerlendirme ve yayımlanma olmak üzere hiçbir aşamasında ücret talep edilmez. Yazarlar dergiye gönderdikleri çalışmalar için makale işlem ücreti veya gönderim ücreti ödemezler. Derginin tüm giderleri Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından karşılanmaktadır.

Dergi İçeriğine Erişim

Mevlana Tıp Bilimleri dergisi, ücretsiz, açık erişim politikası benimsemektedir. Yayımlanan makalelerin özetleri ve tam metinlerine www.mevlanamedsci.org adresinden ücretsiz erişilebilir.

YAZARLARA BİLGİ

Mevlana Tıp Bilimleri dergisi (Mev Med Sci), hakemli ve açık erişimli bir dergidir. Dergi, Tıp bilimi alanındaki makaleleri hızı ve düzenli bir şekilde yayımlamayı hedefler. Mevlana Tıp Bilimleri dergisi, tıp bilimine ve akademik çalışmalara katkısı olan editöryal yazıları, orijinal deneysel ve klinik araştırma makalelerini, derlemeleri, olgu sunumlarını, editöre mektupları ve güncel tıp konularına dair makaleleri yayınlar.

Makale gönderilerde dergimize ait yazım kurallarına dikkate alınmalıdır.

Yazarlık

Mevlana Tıp Bilimleri Dergisine gönderilen çalışmalarda yazar olarak listelenen herkesin ICMJE (www.icmje.org) tarafından önerilen yazarlık koşullarını karşılaması gerekmektedir. ICMJE, yazarların aşağıdaki 4 koşulu karşılamasını önermektedir:

1-Çalışmanın konseptine/tasarımına; ya da çalışma için verilerin toplanmasına, analiz edilmesine ve yorumlanmasına önemli katkı sağlamış olmak;

2-Yazı taslağını hazırlamış ya da önemli fikrinsel içeriğin eleştirel incelemelerini yapmış olmak;

3-Yazının yayından önceki son halini gözden geçirmiş ve onaylamış olmak;

4-Çalışmanın herhangi bir bölümünün geçerliliği ve doğruluğuna ilişkin soruların uygun şekilde soruşturulduğunun ve çözümlendiğinin garantisini vermek amacıyla çalışmanın her yönünden sorumlu olmayı kabul etmek.

Yazar olarak belirtilen her kişi yazarlığın dört koşulunu karşılamalıdır ve bu dört koşulu karşılayan her kişi yazar olarak tanımlanmalıdır. Yazar olarak atanan tüm kişiler yazarlık için hak kazanmalı ve hak kazanan herkes listelenmelidir. Dört kriterin hepsini karşılamayan kişilere makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmelidir. Finansman alımı, veri toplanması ya da araştırma grubunun genel gözetimi, kendi başlarına, yazarlığı haklı çıkarmaz. Bir ya da daha fazla yazar, çalışma başlangıcından yayınlanmış makaleye kadar, bütün olarak çalışmanın bütünlüğünün sorumluluğunu üstlenmelidir.

Çok merkezli çalışmalarda yazarlık bir gruba atfedilir. Yazar olarak adlandırılan grubun tüm üyeleri, yukarıdaki yazarlık kriterlerini tam olarak karşılamalıdır. Bu kriterleri karşılamayan grup üyeleri, onayları ile birlikte onaylarında listelenmelidir. Mali ve maddi destek de kabul edilmelidir.

Mevlana Tıp Bilimleri Dergisi 'nde yayımlanan makalelerde yapılan tüm açıklama ve görüşler, yazar(lar)ın görüşlerini yansıtmaktadır. Reklamların tüm sorumluluğu reklam veren kuruluşlara aittir.

Dergiye makale gönderen yazarlar bu açıklamaları okumuş ve sorumluluğunu kabul etmiş sayılırlar.

Tüm içerik yazarların sorumluluğundadır. Ulusal ve uluslararası kanunlarla korunan, sunulan tablo, şekil ve diğer görsel materyallerin telif hakları ile ilgili tüm mali sorumluluk ve yasal sorumluluk yazarlara aittir. Yazarlar makaleleriyle ilgili dergiye karşı çıkarılan her türlü yasal işlemden sorumludur.



Bilimsel katkıları ve sorumlulukları ve yazıyla ilgili çıkar çatışması (conflict of interest - COI) konularını açıklığa kavuşturmak için, Yazar Katkı Formu'nun tüm bölümleri ilgili yazar tarafından doldurulmalı ve ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları için Beyan Formu tüm yazarlar tarafından çevrimiçi olarak doldurulmalıdır. Her iki form da, orijinal sunum sırasında yazıya dahil edilmelidir.

Yazar isimleri Telif Hakkı Devir Formu'nda listelendiği için yayımlanacaktır. İlgili tüm tarafları korumak için, üyelikteki değişiklikler veya daha sonraki bir tarihte isim değişikliği yapılmayacaktır.

Düzeltilme ve Yayından Geri Çekme Talepleri

Mevlana Tıp Bilimleri Dergisi tarafından yayımlanan makaleler nihai versiyondur. Bu nedenle yayımlandıktan sonra düzeltme talepleri, Yayın Kurulu tarafından COPE yönergelerine göre değerlendirilir.

Yazar isimleri, bağlantıları, makale başlıkları, özetler, anahtar kelimeler, herhangi bir bilgi yanlışlığı ve dijital nesne tanımlayıcılardaki [digital object identifier (DOI)] yazım hataları, bir "erratum" ile birlikte düzeltilebilir. Yayından geri çekme talepleri de Editör Kurulu onayına tabidir.

Makale Değerlendirme Süreci

Dergiye gönderilen makalelerin hızlı bir şekilde değerlendirilmesi ve yayımlanması hedeflenmiştir. Tüm makaleler çift kör hakem değerlendirme sürecine tabidir. Makaleler, içerik, özgünlük, alandaki önem, istatistiksel analiz uygunluğu ve sonuçların çıkarılması için iki tarafsız hakem tarafından gözden geçirilecektir. Hakemler arasında tutarsızlıklar olması durumunda, makale üçüncü yada dördüncü bir hakeme gönderilebilecektir. Gönderilen makalelerin kabulüne ilişkin nihai karar, baş Editöre aittir.

Hakemler tarafından bildirilen ve yazarlar için faydalı oldukları değerlendirilen yorum ve değerlendirmeler yazarlara gönderilir. Hakemler tarafından yapılan talimat, itiraz ve talepler kesinlikle yerine getirilmelidir. Yazının gözden geçirilmiş şekliyle yazarlar, hakemlerin taleplerine uygun olarak atılan her adımı açık ve net bir şekilde belirtmelidir. Yazar açıklama notları, hakemlerin değerlendirme sırasına göre numaralandırılmış olarak listelenmelidir. Ayrıca makale içerisinde gerekli değişiklikleri yapmalı ve bunları makale içerisinde belirterek (boyayarak), revize edilmiş makale ve hakem önerilerine verilmiş yanıtları içeren formlar www.mevlanamedsci.org adresinden titizlikle yüklenmelidir.

Yazıların Gönderilmesi

Yazarlar Yayın Hakları devir Formunu sisteme yüklemelidir. Tüm yazışmalar sorumlu yazara gönderilecektir. İlgili sorumlu yazarın, tüm diğer yazışmalar için bir e-posta adresi bildirilmelidir. Yazarlar makalelerinin alındığından kendisine verilen numara ile haberdar edilirler. Bildirilen makale numarası yapılan tüm yazışmalarda kullanılmalıdır. Yazarlara beyan edilir ki; editör ofisinin ilk değerlendirmesi sonucu okuyucunun menfaatine dönük olarak makalelerin içeriği dolayısıyla makalesi geri iade edilebilir. Bu hızlı reddetme süreci, yazarın başka bir yerde makalesini yayımlanmasına olanak sağlar. Mevlana Tıp Bilimleri Dergisi'ne makale gönderilmesi, tüm yazarların, derginin yayın politikalarını ve yayın etiğini okuduğu ve kabul ettiği anlamına gelir. Makale gönderimi ve ilgili diğer tüm işlemler www.mevlanamedsci.org adresinden online olarak yapılacaktır.

Yazıların Hazırlanması:Yazarların, materyallerini göndermeden önce aşağıdaki kuralları okumaları ve makalelerini bu kurallara uygun halde sisteme yüklemeleri gerekmektedir:

Genel yazı biçimi: Tüm makaleler, her tarafta 2,5 cm genişliğinde kenar boşlukları bulunan standart A4 boyutunda bir word dosyası kullanılarak yazılmalı, kaynaklar, resim şekil ya da tablolar metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Metin, sol hizalı ve heceli satır sonları olmayan 12 puntolu bir fontta çift boşluk kullanılarak ve Times New Roman karakterinde yazılmalıdır. Kelimeler arasında ve cümle noktası sonrasında tek boşluk bırakmaya özen gösterilmelidir. Paragraf için sol girintiyi sekme tuşulabir kez tıklayarak ayarlanmalıdır. Ölçüm birimleri için Uluslararası Birimler Sistemi (SI) kullanılmalıdır. Makalenin tüm sayfaları sayfa sonunda numaralandırılmalıdır. Tüm yazılar Türkçe yazım kurallarına uymalı, noktalama işaretlerine uygun olmalıdır. Tüm makalelerde; Kapak sayfası, Ön yazı (cover letter), makale dosyası, Şekiller ve Resimler, Telif Hakları Devir Formu, ve gerekli ise hasta onam formu ayrı dosyalar olarak yüklenmelidir. Kaynaklar, şekil tablo ve resimler

Makale bölümleri hakkında:

1-Kapak Sayfası: Makalenin Türkçe ve İngilizce tam başlığı ve 50'den fazla karakter içermeyen Türkçe kısa bir başlık, tüm yazarların açık şekilde adları ve soyadları, ORCID numaraları, kurumları, sorumlu yazar ismi iş veya cep telefonu, e-posta ve yazışma adresi belirtilmelidir (Anadili Türkçe olmayan yazarların yüklediği İngilizce makalelerde Türkçe Başlık ekleme şartı mevcut olmayıp opsiyoneldir).Makale daha önce tebliğ olarak sunulmuş ise tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir. Yazarlar ve kurumları hakkındaki bilgiler başlık sayfası haricinde ana metinde (materyal metot bölümü dahil), tablolarda, şekillerde ve video dokümanlarında yer almamalıdır. Herhangi bir hibe ya da diğer destek kaynaklarının detayları, Makalenin hazırlanmasına katkıda bulunan ancak yazarlık kriterlerini karşılamayan bireylere teşekkür bölümü de kapak sayfasına eklenmelidir.

2-Ana makale dosyası; 1. Başlık, 2. Türkçe özet ve anahtar kelimeler, 3. İngilizce özet ve anahtar kelimeler, 4. Makale ana bölümü, 5. Kaynaklar, 6. Tablolar ve açıklamaları, 7. Resim ve Şekil açıklamaları ile birlikte resim ve şekiller, 8. Alt yazılar şeklinde dizilmelidir:

Başlık:Makale Word dosyasında en baş kısımda makalenin yazım dilinde tek uzun başlığı yer almalıdır.

Özet:Editöre Mektup haricinde tüm yazılar Türkçe ve İngilizce özet içermelidir (Anadili Türkçe olmayan yazarların yüklediği İngilizce makalelerde Türkçe Özet ekleme şartı mevcut olmayıp opsiyoneldir). Orijinal araştırma makalelerinin özetleri Amaç, Yöntemler, Bulgular ve Sonuç alt başlıklarını içermelidir. Özetler; kaynak, şekil veya tablo numarası içermemelidir. Sözcük sayısı ve özellikler için Tablo 1'deki veriler dikkate alınmalıdır.

Anahtar sözcükler:Özelerin sonunda en az üç ile en fazla altı anahtar sözcük bildirilmelidir. Anahtar sözcükler kısaltmalar olmaksızın tam olarak listelenmeli birbirinden virgül yada noktalı virgül kullanılarak ayrılmalıdır. Anahtar kelimeler, "Tıbbi Konu Başlıklarına (MESH)" uygun olmalıdır (Bakınız: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).

Kısaltmalar:Özetlerde ve başlıklarda kısaltmalar kullanılmamalıdır.



Makalede kullanılacak kısaltmalar, mümkünse ulusal veya uluslararası kabul görmüş olmalı, ilk kullanıldığında metin içinde tanımlanmalı ve parantez içinde yazılmalıdır. Daha sonra metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır. Yaygın olarak kabul edilen kısaltmalar ve kullanım için lütfen “Bilimsel Stil ve Biçim”e bakınız. (<https://www.scientificstyleandformat.org/Home.html>). Ana metinde Bir ticari markalı ilaç, ürün, donanım veya yazılım programı ana metinde yer aldığı anda, ürün bilgisi, ürünün adı, ürünün imalatçısını ve şirket ile şirket merkezinin bulunduğu ülkeyi aşağıdaki biçimde parantez içinde verilmelidir: “Discovery St PET / CT tarayıcı (General Electric, Milwaukee, WI, ABD).

Makale ana metni:

Giriş: Konuyu ve çalışmanın amacını açıklayacak spesifik bilgilere yer verilir.

Yöntemler: Çalışmanın gerçekleştirildiği yer, zaman ve çalışmanın planlanması ile kullanılan elemanlar ve yöntemler bildirilmelidir. Verilerin derlenmesi, hasta ve bireylerin özellikleri, deneysel çalışmanın özellikleri ve istatistiksel metotlar detaylı olarak açıklanmalıdır. Çalışmaya alınanlar ve çalışmayı yürütmek için kullanılan tüm yöntemler ayrıntılı olarak açıklanmalıdır. Kullanılan yeni veya modifiye yöntemler ayrıntılı olarak açıklanmalı kaynak belirtilmelidir. İlaçların ve kimyasal ajanların dozları, konsantrasyonları, verilme yolları ve süresi belirtilmelidir. Elde edilen verileri özetlemek ve önerilen hipotezi test etmek için kullanılan tüm istatistiksel yöntemlerin kısa bir raporu, istatistiksel olarak anlamlı farklılık için belirlenen p değeri ölçütleri de dahil olmak üzere bir alt başlık altında sunulmalıdır. Yapılan istatistiksel değerlendirme ayrıntılı olarak açıklanmalıdır. Olabildiğince standart istatistiksel yöntemler kullanılmalıdır. Nadiren kullanılmış veya yeni istatistiksel yöntemler kullanılmışsa konuya ilişkin ilgili referanslar belirtilmelidir. Gerekirse, olağandışı, karmaşık veya yeni istatistiksel yöntemlerle ilgili daha ayrıntılı açıklamalar, çevrimiçi ek veri olarak okuyucular için ayrı dosyalarda verilmelidir.

Bulgular: Elde edilen veriler istatistiksel sonuçları ile beraber ayrıntılı olarak verilmelidir. Bulgular şekiller ve tablolar ile desteklenmelidir. Rakam ve tablolarda verilen bilgilerin gerekli olmadıkça metinde tekrarlanmamasına özen gösterilmelidir.

Tartışma: Çalışmanın sonuçları literatür verileri ile karşılaştırılarak değerlendirilmeli, yerel ve/veya uluslararası kaynaklarla desteklenmelidir. Yazıyla alakasız veya gereksiz genel bilgiler eklenmemeli, yazının amacına uygun yeterli uzunlukta olmalıdır.

Kaynaklar: Kaynaklar ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Kaynaklar Vancouver sistemine uygun olarak belirtilmelidir. Buna göre, kaynak numaraları cümle sonuna nokta konmadan () içinde verilmeli, nokta daha sonra konulmalıdır. Kaynak yazar isimleri cümle içinde kullanılıyorsa ismin geçtiği ilk yerden sonra () içinde kaynak verilmelidir. Birden fazla kaynak numarası veriliyorsa arasına “,”, ikiden daha fazla ardışık kaynak numarası veriliyor ise rakamları arasına “-” konmalıdır [ör. (1,2), (1- 3) gibi]. Kaynaklar metindeki kullanış sırasına göre numaralandırılıp listelenmelidir. Atıf doğruluğu, yazarın sorumluluğundadır. Kaynaklar orijinal yazım, aksan, noktalama vb. ile tam olarak uyumlu olmalıdır. Metin içindeki tüm kaynaklar belirtilmelidir. Kaynak listesinde mükerrer yazım yapılmamalıdır. **Farklı yayın türleri için kaynak stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur:**

Araştırma Makalesi: Kocakuşak A, Yücel AF, Arıkan S. Karına nazif delici kesici alet yaralanmalarında rutin abdominal eksplorasyon yönteminin retrospektif analizi. Van Tıp Dergisi 2006;13(3):90-6. Vikse BE, Aasard K, Bostad L, et al. Clinical prognostic factors in biopsyproven benign nephrosclerosis. Nephrol Dial Transplant 2003;18:517-23.

Tek Yazarlı Kitaplar: Danovitch GM. Handbook of Kidney Transplantation. Boston: Little, Brown and Company (Inc.), 1996: 323-8.

Kitap Bölümü: Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999:1635-50.

Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, et al. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. In: Williams G, ed. Mesengiocapillary glomerulonephritis. New York: Oxford University Press, 1998: 591- 613.

Baskıdan önce çevrim içi olarak yayımlanan dergi makalesi: Doğan GM, Sığırcı A, Akyay A, Uğuralp S, Güvenç MN. A Rare Malignancy in an Adolescent: Desmoplastic Small Round Cell Tumor. Türkiye Klinikleri J Case Rep. 10.5336/caserep.2020-77722. Published online: 31 December 2020.

Cai L, Yeh BM, Westphalen AC, Roberts JP, Wang ZJ. Adult living donor liver imaging. Diagn Interv Radiol. 2016 Feb 24;doi: 10.5152/dir.2016.15323. [Epub ahead of print].

Toplantı Raporları: Bengisön S, Sothem BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. pp.1561-5.

Bilimsel veya Teknik Rapor: Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, Agrón E, Wu L, Lindley A, et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Kidney Int: 2004. Report No: 26.

Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: elderly access and utilization (dissertation). St Louis (MO): Washington Univ; 1995. **Web sayfası ve Sosyal Medya araçları:** Yazar. Başlık. Erişim linki: URL. Erişim tarihi ve yılı

3-Tablolar ve açıklamaları: Tablolar, ana makale metnine dahil edilmelidir, kaynak listesinden sonra sunulmalı ve ayrı bir sayfada olmalıdır. Ana metinde yer alan sıraya göre numaralandırılmalıdır. Her bir tablonun üzerine açıklayıcı bir başlık konulmalıdır. Tabloda kullanılan kısaltmalar, tablonun altında dipnotlarla tanımlanmalıdır (ana metin içerisinde tanımlanmış olsa bile). Tablolar kolay okunması için açık bir şekilde düzenlenmelidir. Tablolarda sunulan veriler, ana metinde sunulan verilerin tekrarı olmamalı, ancak ana metni desteklemelidir.

4-Şekil ve Resimler: Şekil, grafik ve resimler makale gönderim sistemi aracılığıyla ayrı dosyalar (TIFF veya JPEG formatında) halinde yüklenmeli ilaveten ayrı bir sayfada tablolardan sonra ana metin içinde de gösterilmelidir. Sisteme ayrı olarak yüklenmeyen sadece makale içerisinde geçen resimler kabul edilmeyecektir Şekil ve resimler mutlaka isimlendirilmeli ve numaralandırılmalı, metin içinde sıralamaya dikkat edilerek belirtilmelidir. Ana metine eklenecek resim, şekil ve grafik altına açıklamaları da eklenmelidir. Resimler minimum 300 dots per inch (dpi) çözünürlüğünde ve net olmalıdır. Şekil ve resim altlarında kısaltmalar kullanılmış ise, kısaltmaların açılımı alfabetik sıraya göre alt yazının altında belirtilmelidir. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve tekniği açıklanmalıdır. Yayın kurulu, yazının özünü değiştirmeden gerekli gördüğü değişiklikleri yapabilir. Şekil alt birimleri olduğunda, alt birimler tek bir görüntü oluşturmak için birleştirilebilir. Şekiller, alt birimleri göstermek için işaretlenmeli ve her birinin açıklamaları (a, b, c, vb.) yazılmalıdır. Şekilleri desteklemek için kalın ve ince oklar, ok uçları, yıldızlar, yıldız işaretleri ve benzer işaretler kullanılabilir. Makale içeriği gibi şekiller de kör olmalıdır. Bir birey ya da kurumu tanımlayabilecek resimlerdeki olası bilgiler anonimleştirilmelidir.



Hasta fotoğrafı paylaşımlarında kimliğin birebir tanınmamasına özen göstermeli, hastalığı belirlemeye yetecek yeterlilikte görüntü paylaşılmalıdır. Hastanın kimliğini açık eden resim paylaşımları için, hastanın resminin paylaşımına izin verdiği onam formu şarttır.

Tablo 1. Makale türlerine göre sınırlamalar

Makale türü	Sözcük sınırı	Özet sınırı	Kaynak sınırı	Tablo sınırı	Şekil sınırı
Araştırma Makalesi	3500	300	50	6	6
Derleme	5000	300	80	6	10
Olgu Sunumu	1500	200	15	3	5
Editöre Mektup	1000	Özet içermez	8	Tablo içermez	Şekil içermez

Makale Türleri: Mevlana Tıp Bilimleri Dergisi'nde aşağıda kısaca açıklanan makale türleri yayınlamaktadır:

Araştırma Makaleleri: Orijinal araştırmalara dayanan yeni sonuçlar sağlayan en önemli makale türüdür. Orijinal makalelerin ana metni Giriş, Yöntemler, Bulgular, Tartışma, Sonuç ve Kaynaklar alt başlıklarıyla yapılandırılmalıdır. Sözcük sayısı ve özellikler için lütfen Tablo 1'e bakınız. İstatistiksel analiz genellikle sonuçları desteklemek için gereklidir. İstatistiksel analizler uluslararası istatistik raporlama standartlarına uygun olarak yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983;7;1489-93). İstatistiksel analizler hakkında bilgi Materyaller ve Yöntemler bölümünde ayrı bir alt başlık ile sağlanmalı ve süreç boyunca kullanılan istatistiksel yazılım belirtilmelidir. Birimler Uluslararası Birimler Sistemine (SI) uygun olarak hazırlanmalıdır. Makalenin kısıtlılıkları, sakıncalar ve eksik yönler, sonuç paragrafından önce Tartışma bölümünde belirtilmelidir.

Derleme Makaleleri: Yeterli sayıda bilimsel makaleyi tarayıp, konuyu bugünkü bilgi ve teknoloji düzeyinde özetleyen, değerlendirme yapan ve bulguları karşılaştırarak yorumlayan yazılar olmalıdır. Temel ve uygulamalı bilim alanlarında tüm gelişmeleri ile birlikte son bilimsel çalışmalarındaki teknik ve uygulamalar değerlendirilir. Belirli bir alan hakkında kapsamlı bilgi sahibi olan ve bilimsel geçmişi yüksek atıf potansiyeli olan yazarlar tarafından hazırlanan derlemeler dergimiz tarafından kabul edilecektir. Bu yazarlardan makale kabul şekli davet yöntemiyle de olabilir. Ana metin Giriş, Klinik ve Araştırma Sonuçları ve Sonuç bölümlerini içermelidir. Sözcük sayısı ve özellikler için lütfen Tablo 1'e bakınız.

Olgu Sunumları: Tanı ve tedavide zorluk teşkil eden, yeni tedaviler sunan veya literatürde yer almayan bilgileri ortaya koyan nadir olgu veya durumlar hakkında eğitici olgu sunumları dergimizde yayınlanmak için kabul edilir. Olgu sunumu, Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma alt başlıklarını içermelidir. İlginç ve sıra dışı resimler değerlendirme sürecinde bir avantajdır. Hasta tanımlayıcı resimlerde hasta kimliği açık ediliyorsa resmin paylaşımına izin veren hasta onamı mutlaka olmalıdır. Sözcük sayısı ve özellikler için lütfen Tablo 1'e bakınız.

Editöre Mektuplar: Bu yazı türü, daha önce yayınlanmış bir makalenin önemli kısımlarını, gözden kaçan yönlerini veya eksik kısımlarını tartışır. Derginin dikkatini çekebilecek konular başta olmak üzere, okuyucuların dikkatini çekebilecek konular hakkında makaleler, özellikle eğitici konularda Editöre Mektup şeklinde sunulabilir. Okuyucular, yayınlanmış yazılar hakkındaki yorumlarını Editöre Mektup olarak da sunabilirler.

Editöre mektuplar; Özet, Anahtar Sözcükler ve Tablolar, Şekiller, Görüntüler ve diğer medya eklenmemelidir. Metin alt başlıkları içermemelidir. Sözcük sayısı ve özellikler için lütfen Tablo 1'e bakınız.

Sorumluluk Reddi

Mevlana Tıp Bilimleri Dergisi bağımsız ve üç ayda bir yayınlanana bilimsel bir dergidir. Ücretsiz olarak basılmaktadır. Dergide ifade edilen görüşler, sponsor ilaç şirketlerinin kendi yayınlanmış literatürünü yansıtmayabilir. Dergide yer alan bir şirketten bahsetmek teklif veya talep nedeni değildir. Hakem Raporu Sonrasında Değerlendirme Yazarlar hakem raporunda belirtilen düzeltme istenen konuları maddelendirerek bir cevap olarak kendilerine ayrılan cevap bölümüne yazmalıdırlar ve ek bir dosya şeklinde www.mevlanamedsci.org adresinden yüklenmelidir. Ayrıca makale içerisinde de gerekli değişiklikleri yapmalı ve bunları makale içerisinde belirterek (boyayarak) online olarak tekrar gönderilmelidir.

Son Kontrol

1. Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu gereğince doldurulup imzalanmış,
2. Özet makalede ve olgu sunumunda gerekli kelime sayıları aşılmamış
3. Yeterli sayıda anahtar kelime eklenmiş,
4. Başlık Türkçe ve İngilizce olarak yazılmış,
5. Kaynaklar kurallara uygun olarak yazılmış,
6. Tablo, resim ve şekillerde bütün kısaltmalar açıklanmış olmalıdır.

Online Yükleme Basamakları

<https://www.mevlanamedsci.org> sayfasında;

1. Makale türü *
2. Türkçe ve İngilizce başlık *
3. Kısa başlık *
4. Türkçe ve İngilizce özet*
5. Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler *
6. Yazarlar*
7. Hakem önerileri*
8. Yüklenmesi gerekli bölümler (Ön mektup, word makale dosyası, Kapak sayfası, copyright formu, ek dosyalar (resim, şekil ve tablolar) şeklinde 8 basamakta tamamlanmalıdır.

Editör: Doç. Dr. Pembe OLTULU

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Konya

Sahibi: Prof. Dr. Metin Doğan

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Dekanlığı Adına /
On Behalf of Necmettin Erbakan University The Faculty of
Medicine
Tlf: +90 332 223 60 00

Yayıncı: NEU Yayınları

Yaka Mah. Yeni Meram Cad. Kasım Halife Sok. No: 11/1 (A Blok) Meram / KONYA
Tlf : +90 332 221 0 575
Mobil Tlf: 0 532 262 48 46
E-Mail: bilgi@neuyayin.com





İÇİNDEKİLER/CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALESİ/RESEARCH ARTICLE

- 1 **Üriner Sistem Operasyonu Sonrası Kateterli Hastalarda Enfeksiyon Oranı**
Müslim Yurtcu.....72-74
- 2 **Klinik Numunelerden İzole Edilen Myroides Türlerinin Antibiyogram Duyarlılıkları**
Burak Ezer, Gökçe Kader Arslan, Metin Doğan, Mehmet Özdemir.....75-78
- 3 **Kaviteli Enfekte Yaralarda Normal Süngerli Vakum Yardımlı Kapama, Gümüşlü Süngerli Vakum Yardımlı Kapama ve Konvansiyonel Yara Kapama Yöntemlerinin Karşılaştırılması**
Bilsev İnce, Moath Zuhour, Majid Ismayilzade.....79-84
- 4 **Baş-Boyun Kanserlerinin Radyoterapi Planlamasında 18F-FDG PET/BT Kullanımı**
Gül Kanyılmaz, Özge Petek Erpolat, Müge Akmansu.....85-88
- 5 **Hepatoselüler Karsinomların Tanısal Yaklaşımında HepPar-1, Glypican-3 ve AFP Ekspresyonlarının İmmünohistokimyasal Analizi**
Naile Kökbudak, Zeliha Çelik, Fahriye Kılınç.....89-94

DERLEME/REVIEW

- 6 **Radyoterapi ve İmmun Kontrol Noktası İnhibitörlerinin Birlikte Kullanımı**
Sevim Özdemir.....95-100

OLGU SUNUMU/CASE REPORT

- 7 **Lenf Nodu Metastazlı Malign Paragangliom**
Aybala Nur Üçgül, Müge Akmansu.....101-104
- 8 **Neurofibromatosis-Noonan Syndrome, A Rare Case Report**
Yeşim Küçükkağınacı, Beray Selver Eklioglu, Pelin Taşdemir, Mehmet Emre Atabek.105-107

Aralık 2021

Saygıdeğer Okurlar;

Yaklaşık bir ay gibi kısa bir süre içerisinde karar-kurulum aşaması tamamlanarak 2021 yılı Nisan ayında yayın hayatına başlayan, köklü bir geçmişe sahip Meram Tıp Fakültemizin 2. Bilimsel dergisi, Mevlana Tıp Bilimleri (Mevlana Medical Sciences) dergimizin 3. Sayısı ile sizlerle.

COVID19 pandemisinin yeni varyantları yayılmaya devam etmekte, ekonomik güçlükler tüm dünyayı kasıp kavurmaktadır. İnsanlığın yüz yüze olduğu zorlu imtihan günlerini bir an önce atlatması umudu ve dileği ile bu zorlu günlerde fadakarca çalışan tüm hekimlerimiz ve yardımcı sağlık personellerimize teşekkürü bir borç bilirim.

İçinde bulunduğumuz zorlu günlerin, bireysel stresi körüklemeye olasığının artmasına ve çalışma istek ve azminin düşebilmesine rağmen, ülkemiz kıymetli araştırmacıları tarafından literatüre katkı yapacak değerli bilimsel çalışmalar yapılmaya ve yayınlanmaya devam etmektedir. Emin ve güçlü adımlarla yoluna devam etmekte olan dergimiz, bu kıymetli çalışmalarını yayınlamakta olup yenilerini yayınlamaya da taliptir.

3. Sayımız öncesinde, ek sayımız ile ve titiz bir çalışma ardından METKO öğrenci kongre özetlerini yayınlayarak ülkemizin Tıp bilimi geleceğine yön verecek genç Tıbbiyeleri destekledik ve bundan sonra da desteklemeye devam edeceğiz.

Bu sayımızda da tüm makaleler titiz bir hakemlik süreci ve editör kurulumuzun değerlendirmeleri ardından yayınlandı ve bilimsel literatüre katıldı. Yayında olan sayımızda beş orijinal araştırma makalesi, bir derleme ve iki olgu sunumu makalesi bulunmaktadır.

Üriner sistem operasyonu sonrası kateterli hastalarda enfeksiyon oranı nedir, nasıl yönetilmelidir? Klinik numunelerden izole edilen myroides türlerinin antibiyogram duyarlılıkları hakkında bilmemiz gerekenler nelerdir? Kaviteli enfekte yaralarda normal süngerli vakum yardımcı kapama, gümüşlü süngerli vakum yardımcı kapama ve konvansiyonel yara kapama yöntemlerinin arasında fark var mıdır? Baş-boyun kanserlerinin radyoterapi planlamasında 18F-FDG PET/BT'nin kullanılabilirliği nedir? Hepatosellüler karsinomların tanısız yaklaşımında HepPar-1, Glypican-3 ve AFP ekspresyonlarının immünohistokimyasal analizinin önemi var mıdır? sorularının cevaplarını araştırma makalelerimizde bulabilirsiniz.

Radyoterapi ve immun kontrol noktası inhibitörlerinin birlikte kullanımının tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi ve nükslerin azaltılmasındaki etkisini merak ediyorsanız Derleme makalemizi okumanızı öneririz.


İki olguyu içeren "Lenf Nodu Metastazlı Malign Paragangliom" ve nadir görülen "Nörofibromatozis-Noonan Sendromu" olgu sunumlarının ilginizi çekeceğini ve büyük emek ve titizlikle hazırlanmış tüm makalelerimizi beğeniyle okuyacağınızı umut ediyoruz.

Sayımızı yayına hazırlama aşamasında, yoğun iş tempolarına rağmen, tarafsız bir şekilde bizlere destek veren tüm hakemlerimize, editöryal ekibe, makalelerini bizimle paylaşan kıymetli yazarlara ve tüm dergi ekibimize teşekkür ederim. Yeni yılda, güzel başarılarla imza atma ve ulusal uluslararası indekslerde yer alma temennimle birlikte; bundan sonraki sayılarımızda yayınlanmak üzere, kıymetli çalışmalarınızı dergimize göndermeye davet ediyor saygılarımı sunuyorum.

Doç.Dr.Pembe Oltulu**Editör**

Üriner Sistem Operasyonu Sonrası Kateterli Hastalarda Enfeksiyon Oranı

The Infection Rate in Patients with Catheter Following Urinary Tract Surgery

 Müslim Yurtçu¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:
Geliş Tarihi/Received: 29 Haziran 2021
Kabul Tarihi/Accepted: 20 Aralık 2021
Yayın Tarihi/Published Online:
23 Aralık 2021

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:
Müslim Yurtçu,
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı,
Konya, Türkiye
e mail: myurtcu@erbakan.edu.tr

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbiri, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Amaç: Üriner sistem patolojisi nedeniyle opere edilen hastalarda, koruyucu antibiyotik verilmesine rağmen, üriner sisteme yerleştirilen kateterin süreye bağlı olarak ne oranda enfeksiyona neden olduğunu ortaya koymaktır. **Gereç ve Yöntem:** Çocuk Cerrahisi Kliniği'nde 2015-2020 tarihleri arasında rastgele seçilen ve üriner sistem patolojisi olan toplam 16 hasta üzerinde çalışıldı. Operasyon sonrası Üriner sistem kateterizasyonu uygulanan hastaların 10'una sefuroksim, 1'ine sefaperazon+sulbaktam, 1'ine ampicilin+sulbaktam, 1'ine penisilin kristalize, 1'ine amikasin ve 2'sine de trimetoprim+sulfametoksazol başlandı. Hastalarda operasyon sonrası 3, 7. ve 10. günlerde idrar kültürü alındı ve saptanan üriner sistem enfeksiyonu oranı karşılaştırıldı. Kültür-antibiyoqram sonucuna göre üreme olanlarda antibiyotik tedavisi değiştirildi. Postoperatif 10. günde tüm hastaların kateterleri çekildi. Kültürlerinde üreme olan hastalar trimetoprim+sulfametoksazol supresyonu ile taburcu edildi.

Bulgular: Üriner sistem patolojisi olan 16 hastanın 11'i (% 66) kız ve 5'i (% 34) erkekti [ortalama yaş: 7.21±1.47 (0-14 arası)]. Üçüncü gün alınan idrar kültürlerinde her iki grupta da üreme olmadı. 7. gün alınan idrar kültürlerinden 1'inde üreme (enterokok) oldu; 10. gün alınan idrar kültürlerinden ise 3'ünde üreme (1'inde psödomonas ve 2'sinde candida) oldu. 7. gündeki üreme oranı % 6.25 ve 10. gündeki üreme oranı % 23.08 bulundu. 10. gündeki üreme oranı, 7. gündeki üreme oranından yüksek olmasına rağmen iki gün arasında anlamlı bir fark yoktu (p= 0.625).

Sonuç: Hastalara antibiyotik verilmesine rağmen, üriner sistem kateterlerinin operasyon sonrası kalış sürelerinin uzaması enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Bir haftayı aşan kateterizasyonlarda uygulanan antibiyotiğin tekrar gözden geçirilmesinin faydalı olacağını söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Üriner sistem patolojisi, üriner sistem kateteri, enfeksiyon riski, kültür-antibiyoqram.

ABSTRACT

Aim: Identifying at which rate the catheter settled into urinary system causes infection due to duration in spite of prophylactic antibiotic treatment in the patients underwent surgery because of urinary system pathology.

Material and Methods: The study population consisted of 16 patients who had urinary system pathology, underwent surgery and selected randomly in Pediatric Surgery Clinic were included the study. Urinary system catheters were applied to all patients after operation. Sefuroxim was begun to 10 of these patients, sefaperazon+sulbaktam to 1, ampicillin + sulbactam to 1, penicilin crystalise to 1, amikasin to 1 and triemthoprim+sulphametosazole to 2. Urine cultures were taken from the patients on 3rd, 7th and 10th days after operation and the rates of urinary system infection identified were compared. When reproduction was identified in culture antibiogram, the antibiotic treatment was changed due to the result of culture antibiogram. The catheters of all patients were extracted out on postoperative 10th day. The patients were delivered with the supression of triemthoprim+sulphametosazole except ones who had reproduction in their urine cultures.

Results: The study population consisted of 16 patients are composed of 11 (66 %) female and 5 (34%) male [mean age, 7.21±1.47 years (±SD); range, 0 to 14 years], Reproduction wasn't observed at the urine cultures taken on 3rd day. Reproduction was observed at one of urine cultures taken on 7th day (enterococ). Reproduction was identified at three of the urine cultures taken on 10th day. (One of them was pseudomonas, two of them were candidas). The rate of reproduction was 6.25 % on 7th day and 23.08 % on 10th day. Although the ratio of reproduction on 10th day was higher than the ratio of reproduction on the 7th day, there was no significant difference between these two days (p= 0.625).

Conclusion: We think that it is useful to investigate the antibiotic used when catheter is kept more than one week.

Key words: Pathology of urinary system, catheter of urinary system, risk of infection, culture-antibiogram.

Atıf yapmak için/ Cite this article as: Yurtçu M. Üriner Sistem Operasyonu Sonrası Kateterli Hastalarda Enfeksiyon Oranı. Mev Med Sci. 2021;1(3): 72-74

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"



GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) çoğunlukla gram negatif bakterilerin asendan yolla, gram pozitif bakterilerin de hematojen yayılmasıyla ortaya çıkar (1).

ÜSE infant ve çocukların genel bir problemi olup; solunum sistemi enfeksiyonlarından sonra çocuklarda ikinci sıklıkta görülür, morbidite akut döneme sınırlı değildir. Normal bir çocukta ÜSE olmamalıdır. ÜSE böbrek fonksiyonlarının kaybolmasına ve hipertansiyon (HT) potansiyeli olan renal skarlanmaya neden olabilir. Erken çocukluk döneminde ÜSE'nun önemli morbiditesi; erken tanı, acil antibiyotik tedavisi ve çocuklarda ÜSE verilerinin değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Özellikle erişkin ve çocuklardaki ÜSE arasındaki fark önemlidir. Çocuklar "küçük erişkin" değildir ve onların tedaviye ihtiyaçları farklılık gösterir. Çocuklardaki ÜSE'nin tanı ve tedavisinde geç kalınırsa, renal skarlanma riski ortaya çıkabilir. Düzenli aralıklarla aynı yönde idrar akımı ve idrarın tam boşaltılması ile üriner sistemin (ÜS) normal anatomi ve fizyolojisi, çocukların ÜSE'lerden korunmasında önemlidir. ÜSE'yi tedavi etmenin amacı, semptomatik rahatlığı sağlamak ve renal hasarı önlemektir. ÜSE nükslerini önlemek için yapısal ve fonksiyonel predispozan faktörleri değerlendirmek gerekir. Çocuklarda ÜSE'nin tedavisinin başarılı olması için işeme disfonksiyonu ve konstipasyonu tedavi etmek gerekir (1,2).

Nazokomial ÜSE'lerin risk faktörlerini belirlemek için, ÜSE olan ve olmayan hastalarda vaka-kontrol çalışmaları yapılmıştır. Bir çalışmada hastanede kalış süresi, hastaneye kabul ünitesi, diabetes mellitus ve psikiyatrik hastalık hikayesi, üriner kateterlerin sayısı ve süresi birbirinden bağımsız olarak, artan nazokomial ÜSE riski ile karşılaştırılmıştır (3).

Yaptığımız çalışmada üriner sistem patolojisi nedeniyle opere edilen hastalarda koruyucu antibiyotik verilmesine rağmen, üriner sisteme yerleştirilen kateterlerin süreye bağlı olarak ne oranda enfeksiyona neden olduğunu ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Kliniği'nde 2020-2021 yılları arasında ÜS patolojisi nedeniyle başvuran 16 hastada ÜS cerrahisi sonrası katetere bağlı ÜSE'leri retrospektif olarak araştırıldı. Operasyon sonrası ÜS kateterizasyonu uygulanan hastaların 10'una sefuroksim, 1'ine sefaperazon+sulbaktam, 1'ine ampisilin+sulbaktam, 1'ine penisilin kristalize, 1'ine amikasin ve 2'sine de trimetoprim+sulfametoksazol başlandı (Tablo 1). Hastalarda operasyon sonrası 3, 7. ve 10. günlerde idrar kültürü (İK) alındı. Bu hastalardan alınan İK'lerde üreme olanların ÜSE oranları karşılaştırıldı. Kültür-antibiyoqram sonucuna göre üreme olan hastaların antibiyotik tedavisi değiştirildi. Postoperatif 10. günde tüm hastaların kateterleri

Tablo 1. Üriner Sistem Operasyonu Sonrası Kullanılan Antibiyotikler

Antibiyotik kullanılan hasta sayısı	Kullanılan Antibiyotik
10	Sefuroksim
1	Ampisilin+Sulbaktam
1	Penisilin Kristalize
1	Amikasin
2	Trimetoprim+Sulfametoksazol
1	Sefaperazon+Sulbaktam

çekildi. Kültürlerinde üreme olanların dışındaki hastalar trimetoprim+sulfametoksazol (TMP+SMX) supresyonu ile taburcu edildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirmede McNemar ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık seviyesi $p < 0,005$ olarak alındı.

BULGULAR

16 hastanın 12'si üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu ve 4'ü veziköüretal reflü nedeniyle opere edilmişti. Hastaların, 11'i (% 66) kız ve 5'i (% 34) erkekti. Hastaların yaşları 0-14 arasında idi (ortalama yaş: 7.21 ± 1.47). Opere edilen 16 hastanın 3. gün alınan İK'lerinde üreme olmadı. 7. gün alınan İK'lerinde 1'inde üreme oldu ve enterokok üredi. 10. gün alınan İK'lerinden ise 3'ünde de üreme oldu; bunlardan 1'inde psödomonas ve 2'sinde candida ürediği tespit edildi (Tablo 2). 7. gündeki üreme oranı % 6,25 ve 10. gündeki üreme oranı % 23,08 olarak saptandı. 10. gündeki üreme oranı, 7. gündeki üreme oranından yüksek olmasına rağmen iki gün arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.625$).

TARTIŞMA

Üriner sistem operasyonlarından sonra yerleştirilen kateterlerin 7 günden fazla tutulması, ÜSE riskini arttırdığından dolayı; postoperatif 7. gün mutlaka tam idrar tetkiki yapılarak sonucuna göre gerekirse kültür-antibiyoqram yapıp antibiyotik kullanılmalıdır. Ayrıca mümkün olan en kısa zamanda ÜSE yerleştirilen kateter çıkarılmalıdır (1).

Tablo 2. Mikroorganizmaların postoperatif üreme günleri ve üreyen mikroorganizmalar ($p= 0.625$)

Mikroorganizmanın üreme günü	Üreyen Mikroorganizma	Üreyen Mikroorganizma Sayısı
3. gün	-	-
7. gün	Enterokok	1 (% 25)
10. gün	Psödomonas	1 (% 25)
10. gün	Candida	2 (% 50)

Çünkü kateterin vücutta kaldığı her gün için ÜSE riski % 5 olup; 7 ve 14 gün kaldıktan sonra bu risk sırayla % 35 ve 70 oranında artmaktadır (4).

ÜSE'lerin tedavisinde sulfonamidler, TMP+SMX, nitrofurantoin ve sefalosporinler kullanılmaktadır. Amoksisillin ve ampisiline direnç gelişmesi, yan etkileri, pahalı oluşu ve etki açısından diğer antibiyotiklerden daha fazla avantajı olmadığı için ÜSE'lerde sık kullanılmamaktadır (5,6).

Winder A'nın yaptığı çalışmada temiz aralıklı kateterizasyonun (TAK) geçmiş 20 yıllık süre içerisinde, mesaneyi boşaltmakta problemi olan hastalarda bir tedavi aracı olarak geliştirildiği bildirilmiştir. TAK, nörojenik mesaneli hastalarda en güvenli tedavi metotlarından biri olarak kabul edilmektedir. TAK'ın, işeme problemi olan hastalarda hayat kalitesini arttırdığı ve enfeksiyon riskini azalttığı gösterilmiştir (4-6).

Barosso ve ark. TAK uygulanan hastalarda mesane taşı riskinin olduğunu, fakat taş insidansının mesane ogmentasyonundan etkilenmediğini, Mitrofanoff Konduiti gerçekleştirilen olgularda taş oluşum insidansının söz konusu olduğunu bildirmişlerdir (5,6).

Schlager ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; bakteriyel virulans faktörlerinin, nörojenik mesane enfeksiyonu oluşumunu tespit etmekte yardımcı olamayacağını bildirmişlerdir (7).

Austin ve ark. nefrostomi drenajının koruyucu bir mekanizma olmaktan başka, aynı zamanda tüpün çıkarılmasından önce radyolojik çalışmalara da kolaylık sağladığını bildirmektedirler. Ayrıca nefrostomi tüp drenajının, hastanede kalış süresini uzatmayacağını ve tüpün daha sonra anesteziye ihtiyaç duymaksızın ayaktan takiplerde çıkarılabileceğini bildirmektedirler (8).

Yaptığımız klinik çalışmada ÜS patolojisi nedeniyle opere edilen hastalardan alınan İK'lerin sonucuna göre, ÜS'ye konulan kateterlerin ne kadar sürede ÜSE'na neden olduğunu araştırdık. ÜS patolojisi nedeniyle opere ettiğimiz hastalarda baktığımız İK'lerin sonucuna göre, kateterlerin gecikmeden çıkarılmasının önemli olduğunu saptadık.

SONUÇ

Sonuç olarak postoperatif dönemde hastalardaki kateterlerin 7 günden kısa sürede çıkarılmasının anlamlı olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca İK'nü 3, 7 ve 10. günde tekrarlayan ÜSE'lerin profilaksisi açısından yararlı olacağını düşünüyoruz.

Teşekkür

İstatistik analiz ile ilgili yardımlarından dolayı Prof. Dr. Tahir Kemal Şahin'e teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Müslim Yurtçu, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

e-mail: myurtcu@erbakan.edu.tr

KAYNAKLAR

1. McQuiston LT, Caldamone AA. Renal Infection, Abscess, Vesicoureteral Reflux, Urinary Lithiasis, and Renal Vein Thrombosis. In: Grosfeld JL, O'Neill JA, Fonkalsrud EW, Coran AG (eds): Pediatric Surgery. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2006;1741-57.
2. Abu Daia JM, Al-Aaly MA, De Castro R. Urinary tract infection in childhood. A practical approach and pediatric urologists point of view. Saudi Med J 2000;21(8):711-4.
3. Al-Helali NS, Al-Asmary SM, Abdel-Fattah MM, et al. Epidemiologic study of nosocomial urinary tract infections in Saudi military hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol, 2004;25(11):1004-7.
4. Muacevic A, Adler JR, Gad MH, et al. Catheter-Associated Urinary Tract Infections in the Adult Patient Group: A Qualitative Systematic Review on the Adopted Preventative and Interventional Protocols From the Literature Cereus, 2021;13(7): e16284.
5. Schlager TA, Clark M, Anderson S. Effect of a single-use sterile catheter for each void on the frequency of bacteriuria in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization for bladder emptying. Pediatrics, 2001;108(4):E71.
6. Winder A: Intermittent self-catheterisation. Nurs Times, 2002;98(48):50.
7. Schlager TA, Whittam TS, Hendley JO, et al. Expression of virulence factors among Escherichia coli isolated from the periurethra and urine of children with neurogenic bladder on intermittent catheterization. Pediatr Infect Dis J, 2000;19(1):37-41.
8. Austin PF, Cain MP, Rink RC. Nephrostomy tube drainage with pyeloplasty: Is it necessarily a bad choice? J Urol, 2000;163(5):1528-30.

Klinik Numunelerden İzole Edilen Myroides Türlerinin Antibiyogram Duyarlılıkları

Antibiogram Susceptibility Of The Myroides Species Isolated From Clinical Specimens

 Burak Ezer¹,  Gökçe Kader Arslan¹,  Metin Doğan¹,  Mehmet Özdemir¹

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 22 Haziran 2021

Kabul Tarihi/Accepted: 22 Kasım 2021

Yayın Tarihi/Published Online:

23 Aralık 2021

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Burak Ezer,
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Konya, Türkiye
e mail: dr.burakezer@gmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Amaç: Myroides türü bakteriler gram negatif, aerobik, non-fermentatif, katalaz, oksidaz, üreaz ve jelatinaz pozitif, sarı pigmentli, hareketsiz, aromatik kokuya sahip, insan florasında bulunmayan fırsatçı nadir patojen bakterilerdir. Bu çalışmanın amacı altı yıllık süreçte idrar, yara, kan kültürü numunelerinden izole edilen Myroides türlerinin ve antibiyotik duyarlılık testlerinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2015-Şubat 2021 tarihleri arasında idrar, yara ve kan kültürü numunelerinde üreyen Myroides türleri dahil edilmiştir. Üreyen bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılmasında VITEK 2 Compact otomatize sistem kullanılmıştır.

Bulgular: Altı yıllık süreçte klinik bulguları olan 16 hastanın kültür numunesinde Myroides spp. izole edilmiştir. İzole edilen Myroides numunelerinin %57,1'inin tüm antibiyotiklere dirençli olduğu gözlenmiştir. Myroides türlerinin en sık idrar kültürü örneklerinde(%87,5) daha sonra sırasıyla yara kültürü(%6,25) ve kan kültürü örneklerinde(%6,25) ürettiği gözlenmiştir. Myroides spp. üreyen hastaların %81,25'i servis ve yoğun bakım hastalarından oluşmaktadır.

Sonuç: Myroides türleri özellikle hastanede uzun süre yatan yoğun bakım ve servis hastalarında daha çok tespit edilen, salgın potansiyeline sahip mikroorganizmalardır. Klinisyenler son yıllarda oldukça sık tanımlanan, genellikle çoklu ilaç direncine sahip, salgın potansiyelli bu mikroorganizmaya karşı dikkatli olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Myroides, direnç, salgın, fırsatçı

ABSTRACT

Aim: Myroides type bacteria are gram negative, aerobic, non-fermentative, catalase, oxidase, urease and gelatinase positive, yellow pigmented, immobile, opportunistic pathogenic rare bacteria not found in human flora. In this study, the main purpose is to examine the antibiotic susceptibility of the Myroides species isolated from urine, wound, blood culture samples over six years period.

Material and Methods: Myroides species isolated from the urine, wound, blood culture samples during January 2015 to February 2021 were included in this study. VITEK 2 Compact automated system was used to identify bacteria determine their antibiotic susceptibility.

Results: Myroides spp. was isolated in different culture samples of 16 patients with clinical findings. It was seen %57,1 of the Myroides species included in our study were resistant to all antibiotics. Although Myroides species were most grown in urine culture samples(%87,5), they were also observed to grow in wound culture samples(%6,25) and blood culture samples(%6,25). Among the patients included in our study, the rate of Myroides isolation in intensive care and service patients was determined as %81,25.

Conclusion: Myroides species are microorganisms with epidemic potential, which are mostly detected in intensive care and ward patients who are hospitalized for a long time. Clinicians should be aware of this microorganism which has an epidemic potential, resistant to multiple drugs and encountered frequently in recent years.

Key words: Myroides, resistance, epidemic, opportunistic



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Ezer B, Kader Arslan G, Doğan M, Özdemir M. Klinik Numunelerden İzole Edilen Myroides Türlerinin Antibiyogram Duyarlılıkları. Mev Med Sci. 2021;1(3): 75-78

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

Myroides cinsi bakteriler ilk olarak 1923 yılında insan bağırsağından izole edilip, *Bacterium faecale aromaticum* olarak isimlendirilmiştir. İlk zamanlar *Flavobacterium* cinsi içerisinde sınıflandırılırsa da halo-tolerans, kayma hareketinin olmaması, 37°C'de iyi üreme gibi özgün özelliklerinin belirlenmesinin ardından 1996 yılında *Myroides* ismiyle yeni bir cins olarak tanımlanmıştır (1,2). *Myroides* cinsinin üyeleri, su ve toprak gibi çevresel kaynaklarda yaygın olan ancak normal insan mikroflorasının bileşeni olmayan, 0.5 µm çapında 1-2 µm uzunluğunda gram negatif, aerobik, fermentatif olmayan, katalaz, oksidaz, üreaz ve jelatinaz pozitif, sarı pigmentli, hareketsiz, aromatik kokuya sahip, fırsatçı patojen bakterilerdir (1,3). *Myroides* cinsi bakteriler ciddi derecede bağışıklığı baskılanmış hastalarda ve nadiren bağışıklığı yeterli olan hastalarda idrar yolu enfeksiyonları, yara enfeksiyonları, sellülit, endokardit, ventrikülit, nekrotizan fasiit ve septisemi gibi değişik enfeksiyonlara neden olabilmektedir (4).

Bu çalışmanın amacı altı yıllık bir süreçte hastanemiz laboratuvarına gelen idrar, yara ve kan kültürlerinden izole edilen *Myroides* türlerinin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testlerinin incelenmesidir.

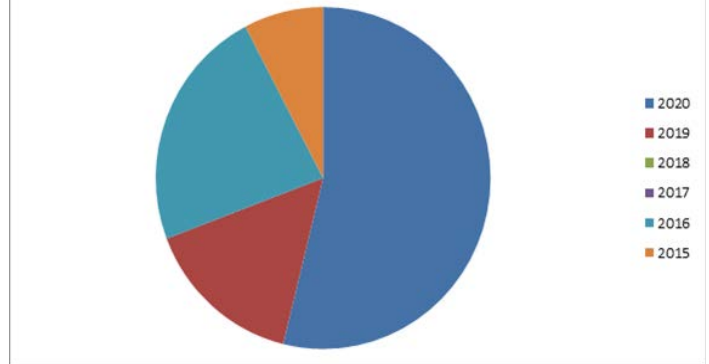
GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2015-Şubat 2021 tarihleri arasında tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarımıza gelen idrar, yara, kan kültürü örnekleri dahil edilmiştir. İdrar, kan ve yara örneklerinin koyun kanlı agara ve Eosin Methylene Blue (EMB) agara standart yöntemlerle ekimi yapılmıştır. Plaklar 37°C' de 24-48 saat inkübe edilmiştir. İdrar numunelerinden, plaklarda 10⁵ cfu/ml ve üzerinde saf üreyenler çalışmaya dahil edilmiştir. Kan ve yara kültürü numunelerinde koloni sayısı dikkate alınmamış olup, plaklarda saf üreyenler çalışmaya dahil edilmiştir. Öncelikle kültürde üreyen koloniler gram boyama, oksidaz testi, katalaz testi gibi konvansiyonel yöntemler ile değerlendirilmiş daha sonra VITEK 2 Compact (BioMerieux- Fransa) otomatize sistemi ile GN ve AST326 kartları kullanılarak identifikasyon ve antibiyotik duyarlılığı çalışılmıştır. *Myroides* spp. olarak tanımlanan örneklerin antibiyogram duyarlılık sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir.

BULGULAR

Hastanemiz tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına Ocak

Tablo 2: *Myroides* Türlerinin Yıllara Göre Dağılımı (%)



2015-Şubat 2021 tarihleri arasında gelmiş ve bakteriyolojik açıdan incelenmiş olan 376.914 numunenin 16'sında(%0,004) otomatize sistem GN kartlarıyla *Myroides* spp. saptanmıştır. Bu numunelerin 7'sinin antibiyotik duyarlılığı otomatize sistem AST326 kartlarıyla tespit edilmiş olup, çalışmamıza bu şekilde tespiti yapılan 7 numune dahil edilmiştir.

Hastanemizde *Myroides* türü olarak tanımlanan 16 numunenin 1'i (%6,25) 2015 yılında, 3'ü(%18,75) 2016 yılında, 2'si(%12,5) 2019 yılında, 7'si (%43,75) 2020 yılında, 3'ü(%18,75) 2021 yılının Ocak ve Şubat ayları olmak üzere ilk 2 aylık periyotta tespit edilmiştir. Tablo-2 de *Myroides* türlerinin yıllara göre dağılımı verilmiştir. (Grafığe 2021 yılı dahil edilmemiştir).

Antibiyotik duyarlılığı otomatize sistem antibiyogram kartlarıyla tespit edilmiş olan yedi numuneden; dört idrar kültürü numunesindeki *Myroides* türleri tüm antibiyotiklere dirençliken, bir idrar kültürü ve bir kan kültürü numunesindeki *Myroides* türlerinin sadece tigesikline duyarlı geri kalan tüm antibiyotiklere dirençli olduğu tespit edilmiştir. Bir yara kültürü numunesinde tespit edilen *Myroides* türünün ise levofloksasin, meropenem, sefepim, tetrasikline duyarlı olduğu geri kalan tüm antibiyotiklere dirençli olduğu tespit edilmiştir. Hastanemizde belirtilen tarihler arasındaki yedi numunenin antimikrobiyal direnç tablosuna Tablo-3' de yer verilmiştir.

TARTIŞMA

Myroides türleri genelde çevresel kaynaklı olsa da, nadiren insanlarda yara, idrar, kan gibi klinik izolatlarda

Tablo 1. *Myroides* Türlerinin Saptandığı Klinik Bölümlerin Dağılımı

	Poliklinik	Servis	Yoğun Bakım	Toplam numune sayısı
<i>Myroides</i> spp. tespit edilen numune sayısı	3(%18,75)	6(%37,5)	7(%43,75)	16(%100)
Toplam numune sayısı	3(%18,75)	6(%37,5)	7(%43,75)	16(%100)

Tablo 3. Myroides Türlerinin Antimikrobiyal Direnç Profili

	Direnç Oranları(%)
Tikarsilin	7/7 (%100)
Piperasilin	7/7 (%100)
Piperasilin-Tazobaktam	7/7(%100)
Seftazidim	7/17(%100)
Seftriakson	7/7(%100)
Sefoperazon-Sulbaktam	7/7(%100)
Sefepim	6/7(%85,7)
İmipenem	7/7(%100)
Meropenem	6/7(%85,7)
Amikasin	7/7(%100)
Gentamisin	7/7(%100)
Tobramisin	7/7(%100)
Siprofloksasin	7/7(%100)
Levofloksasin	6/7(%85,7)
Tetrasiklin	6/7(%85,7)
Tigesiklin	5/7(%71,4)
Kolistin	7/7(%100)
Trİmetoprim-Sulfametoksazol	7/7(%100)
Ampisilin-sulbaktam	7/7(%100)

enfeksiyon kaynağı olarak tespit edilmiştir. Şu ana kadar dünyada ikisi Türkiye'de olmak üzere dört salgın bildirilmiştir (5). Bölgemizde yapılan bir başka çalışmada 2015-2017 yılları arasında 15 hastada Myroides spp izole edilmiş ve bu hastaların özellikle renal ve ürolojik sorunları olan hastalar olduğu vurgulanmıştır (6,7). Çalışmamıza dahil edilen Myroides numunelerinin %57,1'nin tüm antibiyotiklere dirençli olduğu gözlenmiştir. Literatürdeki çalışmalarda da gösterilmiştir ki Myroides türleri çoklu ilaç direncine sahip, fırsatçı patojenlerdir (1,2). Direnç mekanizmaları henüz tam aydınlatılmasa da, beta laktamlara karşı dirençte Myroides odoratus için TUS-1 ve Myroides odoratimimus için MUS-1 isminde iki kromozomal olarak kodlanmış metallo-beta laktamaz rol almaktadır. Myroides odoratimimus için kanamisin amikasin, gentamisine karşı direncin plazmit aracılığı olduğu ve ampisilin, sefodroksil, sefoperazon, seftazidim ve seftriaksona olan direncin kromozomal olduğu ortaya konulmuştur (8). Aynı zamanda Myroides türleri KPC-2 Karbepenemaz enzimi içermektedir. Birçok tür, aztreonam ve karpenem dahil beta-laktamlara dirençli olduğundan ve aminoglikozidlere, kinolonlara ve sülfametoksazole değişken duyarlılık gösterdiğinden tedavisi zor patojen olarak bildirilmektedir (4,5).

Myroides türleri nadir de olsa yara ve kan kültürü numunelerinde üreyip septisemi, sellülit ve yumuşak doku enfeksiyonu gibi kutanöz klinik tablolara yol açabilir. Myroides türlerinin neden olduğu kutanöz klinik tablo sayısı literatürde sınırlı sayıda bildirilmiştir (6). Çalışmamıza dahil edilen 16 numuneden sadece 1'inde gözlenen yara numunesindeki üreme de, Myroides türlerinin kutanöz tablolara nadiren

neden olduğunu göstermektedir. Myroides türleri genellikle bayanlarda görülen, sıklıkla alt göz kapağını tutan kronik kanalikülit vakalarından da nadiren izole edilmiştir (9). Myroides türlerinin çevresel kaynaklı özellikle de su kaynaklı oldukları literatürde bildirilmiştir (10).

Myroides türleri oldukça nadir görülen genelde bağışıklığı baskılanmış nadiren de bağışıklığı yeterli insanlarda hastalık yapabilen mikroorganizmalardır. Bazı çalışmalarda Myroides odoratimimus'un bazı suşlarının Aflatoksin B1'i inhibe ettiği bildirilmiş olup kanserojenik etkisi olan aflatoksin kontaminasyonunun detoksifikasyonunda gıda ve tarım gibi sektörlerde Myroides odoratimimus 3J2MO suşunun kullanılabileceği bildirilmiştir (11).

Çoğunlukla idrar numunelerinde üreme olsa da nadiren kan ve yara numunelerinde de üreyip septisemi ve çeşitli kutanöz klinik tablolara neden olabilir. İdrar numunelerinde meydana gelen sık üremenin en önemli altta yatan nedeni olarak yoğun bakım ve serviste uzun süre yatan hastalardaki idrar kateter kullanımı olabileceği tahmin edilmektedir (7).

Hastanelerde izole edilen Myroides türleri çoğunlukla hastanede uzun süre yatan servis ve yoğun bakım hastalarından izole edilmiştir. Çoklu ilaç direncine sahip Myroides türlerine ait salgınlar bildirilmiş olup, hastane çalışanlarının hijyen kurallarına dikkat etmesiyle bu salgınlar önlenbilir. Son yıllarda daha sık rastlanan, çoklu ilaç direncine sahip Myroides türlerine karşı klinisyenler oldukça dikkatli olmalıdır.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Burak Ezer, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Konya, Türkiye
e-mail: dr.burakezer@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Agrawal M, Mamoria V, Mittal S, et al. Myroides: An Emerging Pathogen Causing Urinary Tract Infections in Hospitalized Patients. IJCMR 2019;6(11):11-14
2. LaVergne S, Gaufrin T, Richman D, et al. Myroides injenensis Bacteremia and Severe Cellulitis. Open Forum Infect Dis 2019;6(7):ofz282.
3. Maraki, S, Sarchianaki E, Barbagadakis S, et al. Myroides odoratimimus soft tissue infection in an immunocompetent child following a pig bite: Case report and literature review. Braz J Infect Dis 2012;16(4):390-2.
4. Elantamilan D, Lyngdoh V, Choudhury B, et al. Septicaemia caused by Myroides spp:a case report. JMM Case Rep 2015;2(5):1-4.
5. Kutlu H, Avcı M, Dal T, et al. A Healthcare-Associated Outbreak of Urinary Tract Infections Due to Myroides odoratimimus. Jap J Infect Dis 2020;73(6):421-26.
6. Meyer A, Dang H, Roland W, et al. Myroides spp. cellulitis and bacteremia: a case report. ID Cases 2019;18:e00638.
7. Kara I, Kalem F, Unaldı O, et al. Myroides Sp, A Rare Opportunistic Infective Agent, At A Hospital In Turkey. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2019;50(2):248-57.
8. Hu S, Yuan S, Qu H, et al. Antibiotic resistance mechanisms of

- Myroides sp. Journal of Zhejiang University Science 2016 Mar; 17(3):188-99.
9. Ali J, Joseph J, Sharma S, et al. Canaliculitis With Isolation of Myroides Species. Ophthalmic Plast Reconstr Surg May/Jun 2017;33(3S Suppl 1):S24-S25.
 10. Kim Y, Jang S, Cha C, et al. Myroidesfluvii sp. nov., isolated from the Han River Republic Of Korea. Int J Syst Evol Microbiol 2021 Feb;71(2).
 11. Mwakinyali E, Ming Z, Xie H, et al. Investigation and characterization of Myroides odoratimimus Strain 3J2MO Aflatoxin B1 Degradation. J Agric Food Chem 2019 Apr 24;67(16):4595-602.

Kaviteli Enfekte Yaralarda Normal Süngerli Vakum Yardımlı Kapama, Gümüşlü Süngerli Vakum Yardımlı Kapama ve Konvansiyonel Yara Kapama Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Comparison of Normal Sponge-Vacuum Assisted Closure, Silver Sponge-Vacuum Assisted Closure and Conventional Wound Closure Methods in Infected Cavity Wounds

 Bilsev İnce¹,  Moath Zuhour¹,  Majid Ismayilzade²

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

²Anadolu Sağlık Merkezi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik cerrahi Anabilim Dalı, Gebze, İstanbul, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Recived: 18 Kasım 2021

Kabul Tarihi/Accepted: 19 Aralık 2021

Yayın Tarihi/Published Online:

23 Aralık 2021

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Moath Zuhour,

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı,

Konya, Türkiye

e mail: muazzuhour@gmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbiri, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı kavite enfekte yaraları olan hastalarda normal süngerli vakum yardımcı kapama, gümüşlü süngerli vakum yardımcı kapama ve konvansiyonel pansuman yöntemlerinin hastanın yatış süresi, yara iyileşmesi ve enfeksiyon üzerine etkileri açısından değerlendirilmesidir.

Hastalar ve Yöntem: Şubat 2013-Şubat 2020 arasında enfekte kavite yaraları olan 153 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar üç gruba ayrıldılar; Konvansiyonel yara bakımı uygulanan hastalar grup A'ya, normal süngerli negatif basınçlı yara tedavisi (NBYT) uygulanan hasta popülasyonu grup B'ye, gümüşlü süngerli NBYT ile yönetimi sağlanan hastalar ise grup C'ye dahil edildiler. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), yatış anından ameliyata kadar geçen süre, üreme görülen kültür sayısı ve hastane yatış süreleri kaydedildi. Yaranın boyutları Digimizer Image Analysis Software programına yüklenen yara fotoğrafları üzerinden karşılaştırıldı.

Bulgular: Gümüşlü süngerli NBYT uygulanan hastalarda üreme sayısı en azdı ($p < 0,05$). Gümüşlü süngerli NBYT ile yara bakımı yapılan hasta grubunun (grup C) hastane yatış süresi en azdı ($p < 0,05$). Sünger tipinin yara çapı üzerine olan etkileri grup B ve grup C arasında istatistiksel olarak anlamlılık sergilemedi ($p > 0,05$).

Sonuç: Negatif basınçlı yara tedavisinin uygun olduğu hastalarda gümüşlü süngerli kapama tercih edilerek hastaların bakteriyel yükten daha kısa sürede kurtulmaları ve normal hayatlarına daha erken dönmeleri sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Kavite enfekte yara, negatif basınçlı yara tedavisi, gümüşlü süngerli vakum yardımcı kapama

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to evaluate the effects of normal sponge vacuum assisted closure, silver sponge vacuum assisted closure and conventional dressing methods on hospitalization time, wound healing and infection in patients with infected cavity wounds.

Patients and Method: Between February 2013 and February 2020, 153 patients with infected cavity wounds were included in the study. The patients were divided into three groups; Patients treated with conventional wound care were included in group A, patients treated with normal sponge negative pressure wound therapy (NPWT) were included in group B, and patients managed with silver sponge NPWT were included in group C. Demographic data of the patients (age, gender), the time from hospitalization to surgery, the number of positive cultures and hospital stay were recorded. Wound dimensions were compared over wound photographs uploaded to Digimizer Image Analysis Software.

Results: The number of reproduction was the lowest in the patients who underwent silver sponge NPWT ($p < 0.05$). In the patient group who underwent wound care with silver sponge NPWT (group C), the hospitalization period was the least ($p < 0.05$). The effects of sponge type on the wound diameter were not statistically significant between group B and group C ($p > 0.05$).

Conclusion: In patients for whom negative pressure wound treatment is appropriate, silver sponge closure can be preferred, allowing patients to get rid of the bacterial load in a shorter time and return to their normal lives sooner.

Key words: Infected cavity wound, negative pressure wound therapy, vacuum assisted closure with silver sponge.

Atıf yapmak için/ Cite this article as: İnce B, Zuhour M, Ismayilzade M. Kavite Enfekte Yaralarda Normal Süngerli Vakum Yardımlı Kapama, Gümüşlü Süngerli Vakum Yardımlı Kapama ve Konvansiyonel Yara Kapama Yöntemlerinin Karşılaştırılması. Mev Med Sci. 2021;1(3): 79-84

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"



GİRİŞ

Kaviteli yaralar kemik, tendon, kas ve fasya gibi derin yapıların açığa çıkması ile karakterize derinliği 2 cm üzerinde olan yaralardır (1,2). Derin kavite yaralarının yönetimi ile ilgili birçok tedavi protokolleri ileri sürülse de, kaviteli yara bakımını başarılı bir şekilde sunmak için hedeflenen basamaklar şu şekilde özetlenebilir: 1) altta yatan etiyojinin belirlenmesi ve ortadan kaldırılması; 2) hasta özgeçmişinin ve komorbiditelerinin dikkatlice ortaya konulması; 3) kaviteli yaranın özelliklerini analiz ederek yapılması gerekenlerin belirlenmesi- debridman ve düzenli pansuman, ağrı yönetimi, cerrahi için uygun aday ise cerrahinin tipi vb. ; 4) hastanın kaviteli yara açısından predispozan özelliklerinin ortaya konulması ve profilaktik bakım planının oluşturulması; 5) hasta eğitimi ve düzenli takiplerin sağlanması (3). Plastik cerrahi her ne kadar bu aşamaların hepsinde multidisipliner zincirin önemli bir halkasını oluştursa da, yaranın bakımı, yönetimi ve giderilmesi ile yakından ilişkili olan üçüncü basamakta daha aktif yer almaktadır. Kaviteli yaraların yönetiminde enfeksiyon, yaranın zemini ve duvarlarında var olan nekrotik dokuların miktarı, yaranın lokalizasyonu ve bası patofizyolojisi ile ilişkisi, yaradaki nem ve eksuda oranı gibi başarıyı belirleyen çok sayıda faktör bulunmaktadır. Cerrahi rekonstrüksiyon için uygun aday olmasalar bile, kaviteli yaralara sahip hastaların belirtilen olumsuz koşullar ortadan kaldırılarak maksimum fayda görmeleri sağlanmalıdır. Uygun cerrahi veya medikal debridmanlarla nekrotik komponentlerin yara yerinden uzaklaştırılmasını takip eden süreçte kaviteli yaranın karakteristik özelliklerini karşılayacak nitelikte yara pansumanının uygulanması önem arz etmektedir. Tarihsel olarak, kaviteli yaralar antiseptik solüsyonla ıslatılmış gazlı bez konularak kapatılmıştır. Ama gazlı bez kuruduktan sonra bir sonraki pansuman için kaldırıldığında yara zemininin travmatize olması bu yöntemin başlıca dezavantajı olarak bilinmektedir (4). Günümüzde farklı tip yaralar için kullanımı tanımlanmış olan çeşitli yara örtüleri bulunmaktadır.

Yara yönetiminde dramatik değişikliklere yol açan negatif basınçlı yara tedavisi (NBYT) kavite yaralarının seyrinde de kritik öneme sahiptir. Noninvaziv yöntemle kavitede yeni subatmosferik muhit oluşturan NBYT yara iyileşmesini çeşitli mekanizmalar vasıtasıyla tetiklemektedir (4-6). NBYT'nin çekme kuvvetine bağlı olarak kavitede ortamı inflamatuvar seyirden anti-inflamatuvar yöne doğru değiştiren büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımına neden olduğu bildirilmiştir (7,8). Bunun sonucunda granülasyon dokularında ve yara retraksiyonunda artış, eksuda birikiminde ve interstisyel aralıktaki ödem miktarında ise azalma meydana gelmektedir (4,5,9). Her ne kadar NBYT gerçekleştiren farklı ticari ürünlerde tasarım ve içerik açısından çeşitlilik gözlemlense de temelde üç ana komponentten oluşmaktadır: 1) kolaylıkla

şekillendirilebilir sünger dolgu materyali, 2) hava geçirmez yara kapama, ve 3) -5 ve -200 mmHg negatif değerler arasında değişiklik gösteren basınçta çeken makine. Gümüşlü sünger kapama materyalinin NBYT'nde kullanımının ilaca dirençli mikroorganizmaların kolonizasyonunu inhibe edebileceği ve erken granülasyonu tetikleyerek iyileşmeyi hızlandırabileceği bildirilmiştir (10-13). Yanık hastalarında gümüş kullanımı sonrasında yara yerinde inflamasyonun azaldığı ve matriks metalloproteazların düzenlendiği iddia edilmiştir (14,15).

Birçok patojen için fırsatçı ortam sağlayan kaviteli yaralarda gümüşlü sünger kapama materyali ile uygulanan NBYT, normal süngerli NBYT'ne ve konvansiyonel yara kapama yöntemlerine göre antibakteriyel etki, yara iyileşmesi ve hasta yatış süreleri açısından daha etkili olabilir. Bu çalışmanın amacı kaviteli yaralarda gümüşlü sünger kapama materyali ile uygulanan NBYT'nin, normal süngerli NBYT'ne ve konvansiyonel yara kapama yöntemlerinin yatış süresi, antibakteriyel etki ve yaradaki iyileşme oranı açısından karşılaştırılmasıdır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Yerel etik kurul onayı alınmasının ardından, Şubat 2013-Şubat 2020 arasında enfekte kavite yaraları olan 153 hasta çalışmaya dahil edildi. Prospektif şekilde tasarlanan çalışmamıza dahil edilen hastaların yatış anında kaviteli yaralarından alınan yara kültüründe enfeksiyon lehine mikroorganizma üremesi öncelikli kriter olarak ele alındı. Hastane yatış tarihlerine göre randomize edilen hastalar uygulanan tedavi açısından üç gruba ayrıldılar. Konvansiyonel yara bakımı ile tedavisi gerçekleştirilen hastalar grup A'ya, normal süngerli NBYT uygulanan hasta popülasyonu grup B'ye, gümüşlü süngerli NBYT ile yönetimi sağlanan hastalar ise grup C'ye dahil edildiler. Cerrahi kapama uygulanmadan palyatif yara bakımı nedeniyle takip edilen hastalar, aktif osteomyelit veya malignite öyküsü olanlar, hastane yatış süresini etkileyen komorbid rahatsızlığı olanlar, ve açıkta vital yapıların olduğu yaraya sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı. Grup A'da üçer gün aralıklarla, grup B ve C'de ise her NBYT seansı (3 gün) sonrasında yara yeri kültürü alındı. Üreme sonrası uygun antibiyoterapi tarafsız enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından sağlandı ve tekrarlanan kültür sonuçları kontrol edilerek düzenlendi. İki art arda üreme olmayan yara yeri kültürü sonrasında hastalar cerrahi kapama için operasyona alındılar.

Kapama teknikleri

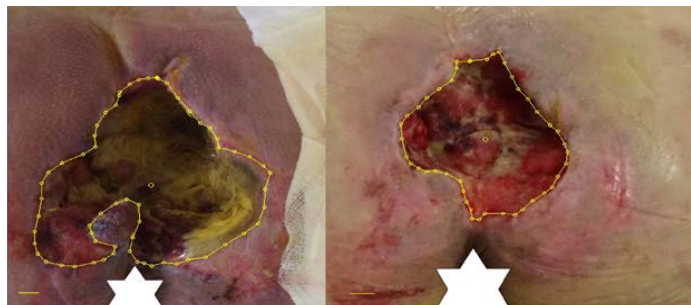
Grup A için belirlenen konvansiyonel yara kapama prosedürü, serum fizyolojikle yara ve yara etrafının temizlenmesi, povidon iyodürle yara yeri dezenfeksiyonu ve nemli gazlı bezin yara alanının tamamını kaplayacak şekilde yerleştirilmesini içermekteydi. Grup B için belirlenen normal süngerli NBYT protokolü ise şu aşamalardan oluşmaktaydı:

öncelikle yara tabanı, duvarlar ve yara etrafındaki sağlam dokunun serum fizyolojikle temizlenmesi; povidon iyodürlü yara yeri dezenfeksiyonunun sağlanması; yara çapını sınırlayan ve kavite içerisini doldurmayan vakum süngerinin yapıştırıcı bant vasıtasıyla tespiti; ve negatif basınçlı makineyle 125 mm Hg basınç altında drenajın toplama kabına devamlı transferi. Grup C için uygulanan gümüşlü süngerli NBYT protokolü, grup B için uygulanan aşamalarla aynı şekilde gümüşlü vakum süngeri kullanılarak gerçekleştirildi. 3 günlük NBYT seansı sonrasında pansuman yara kültürü alınarak yenilendi. Bütün gruplarda kavite zemini ve duvarlarında nekrotik dokuların debride edilerek uzaklaştırıldığından emin olduktan sonra pansuman gerçekleştirildi.

Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), hastaların yatış anından ameliyata kadar geçen süre, üreme görülen kültür sayısı ve hastane yatış süreleri kaydedildi. İlâveten, hastaların yatış anında, üçer gün aralıklarla ve ameliyattan önceki gün standardize edilmiş koşullarda fotoğrafları çekildi. Aynı kişi tarafından aynı fotoğraf makinesiyle yara yerine 1 metre uzaklıktan çekilen fotoğraflar Digimizer Image Analysis Software programına yüklendi. Yara yerindeki çap değişiklikleri öncelikli olduğu için fotoğraf ışık yansımaları dikkate alınmadı. Programda gerçekleştirilen çap ölçümleri sonrasında cm² birim üzerinden karşılaştırma yapıldı (Resim 1). Hastalar ameliyat sonrası 5-7gün takip edildi. Yara yerinde akıntı veya dehisansı olmayan hastalar taburcu edildi. Aksi durumda hastanın yatışı devam ettirilerek revizyon cerrahileri yapıldı.

İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 24.0 bilgisayar programı ile analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluk analizi Kolmogorov Smirnov testi ve grafiklerle değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma şeklinde gösterildi. Gruplar arası ikili karşılaştırma için Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi, bağımlı gruplarda ise



Resim 1. Digimizer programı aracılığıyla bir yaranın yatış anındaki (sol) yara alanı ve ameliyattan hemen önceki (sağ) yara alanının hesaplanması.

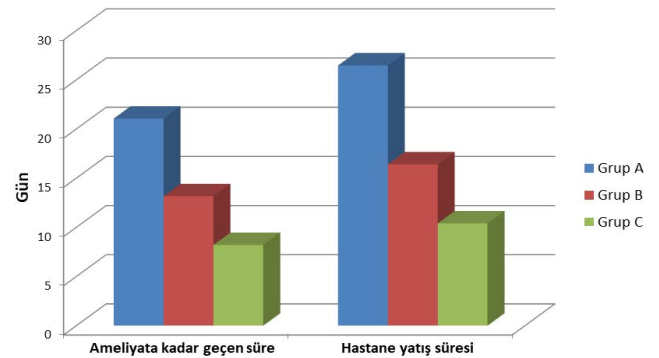
t testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaş ortalaması grup A' da $57,4 \pm 17,10$, grup B' de $58,20 \pm 6,02$, grup C' de ise $60,6 \pm 6,41$ şeklinde bulundu. E/K oranı 94/59 şeklinde idi (Tablo 1).

Hastaların yattıkları tarihten itibaren uygulanan yara kapama tedavileri sonrasında ameliyata kadar geçen süre grup A için $21,06 \pm 4,74$ gün, grup B için $13,16 \pm 3,27$ gün ve grup C için $8,2 \pm 2,80$ gün olarak belirlendi (Resim 2). Gruplar arası yapılan ikili istatistiksel karşılaştırmalara göre üç grup arasında anlamlı farklılıklar saptandı ($p < 0,05$). Gümüşlü süngerle uygulanan NBYT, hastaların yattıkları tarihten itibaren ameliyata kadar geçen süreyi diğer gruplara göre anlamlı farkla kısalttı. Ayrıca, grup B içerisindeki normal süngerli NBYT uygulanan hastalar ile konvansiyonel yara bakımı yapılan hastalar (grup A) arasındaki farklılık da istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. İlişkili olarak, hastaların toplam hastane yatış süreleri açısından farklılıklar da benzer oranda görüldü. Grup A'da hastane yatış süresi $26,46 \pm 6,9$ gün iken, grup B'de $16,4 \pm 3,0$, grup C'de ise $10,4 \pm 2,5$ gün şeklinde bulundu. Gümüşlü süngerli NBYT ile yara bakımı yapılan hasta grubunun (grup C) hastane yatış süresi en azdı ($p < 0,05$). Konvansiyonel yara bakımı uygulanan hastaların 6'da kapama cerrahisi sonrasında akıntı ve dehisans nedeniyle reoperasyon ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Bu sayı grup B'de 3, grup C'de ise 2 idi.

Grup A'da hastalardan alınan ve üreme olduğu görülen ortalama kültür sayısı 3,8'di. Bu sayı grup B'de 2,9, grup C'de ise 2,1 şeklinde idi. Kültür sayılarına göre yapılan karşılaştırma sonucunda gümüşlü süngerli NBYT uygulanan hastalarda üreme sayısı en azdı ($p < 0,05$). Grup B'deki (normal süngerli



Resim 2. Grupların ortalama ameliyata kadar geçen süre ve toplam yatış süreleri

Tablo 1. Değerlendirilmeye alınan çalışmaların özellikleri

	Grup A (n=61)	Grup B (n= 43)	Grup C (n= 49)
Yaş*	57,4±17,10	58,20±6,02	60,6±6,41
E /K	39/22	24/19	31/18
Ameliyata kadar geçen süre (gün)*	21,06±4,74	13,16±3,27	8,2±2,80
Üreme görülen kültür sayısı	3,8	2,9	2,1
Hastanede yatış süresi (gün)*	26,46±6,9	16,4±3,0	10,4±2,5
İlk yatış sırasında yara boyutu (cm ²)*	67,93±9,77	60,2±10,05	63,5±11,82
Ameliyat öncesi yara boyutu (cm ²)*	63,66±9,65	51,53±10,46	53,21±11,73
Zamanla yara boyut değişikliği-Δ (cm ²)*	3,6±0,91	8,66±1,29	9,57±1,86
NBYT seans sayısı	-	4,3	3,1
Reoperasyon ihtiyacı olan hasta sayısı	6	3	2

*. değerler ortalama ± SS (standart sapma) şeklinde verilmiştir. NBYT: negatif basınçlı yara tedavisi

NBYT uygulanan grup) hastalarda üreme görülen kültür sayısı grup A'da (konvansiyonel yara bakımı) karşılaştırılan sayıya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.

Digimazer Image Analysis Software programında yatış sırasında ve ameliyattan önceki yara boyutları fotoğraflar üzerinde analiz edilerek ölçümler belirlendi. Hastaların yara bakımı ile operasyon öncesi ulaştığı minimum yara boyutları bakım öncesi boyutlarla karşılaştırılarak aradaki çap farkı (Δ) cm² üzerinden belirlendi. Grup A'da bu fark 3,6 ± 0,91 cm² bulunurken, grup B'de 8,66 ± 1,29 cm², grup C'de ise 9,57 ± 1,86 cm² şeklinde idi. NBYT uygulanan hastaların yara boyutlarındaki azalma grup A'ya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunsada, sünger tipinin yara çapı üzerine olan etkileri grup B ve grup C arasında istatistiksel olarak anlamlılık sergilemedi (p>0,05).

TARTIŞMA

Kaviteli yaralar cerrahi dehisans yaraları, bası yaraları, diyabetik yaralar, venöz ülser yaraları gibi çeşitli etiyolojik sebeplerle ortaya çıkmakta olup yara bakımı, yönetimi, rekonstrüktif cerrahi ve operasyon sonrası bakım açısından hastaya özel tedavi süreciyle karakterizedir (16). Kardiyovasküler girişim sonrası sternal kaviteli yara ile prezente olan hastanın tedavi yönetimi basıya bağlı trokanterik kaviteli yaraya sahip hastaya göre çok değişkenlik göstermektedir. Aynı zamanda, farklı etiyolojik sebeplerle ortaya çıkan aynı bölgedeki kaviteli yaraların tedaviye yanıtı da belirgin farklılıklar gösterebilmektedir. Örneğin, topuk bölgesinde ortaya çıkan kaviteli yaranın bası ülserine sekonder oluştuğunda verildiği tedavi yanıtıyla diyabete bağlı ortaya çıktığındaki remodelling süreci apayrı antiteler olarak ele alınmalıdır. Çalışmamızda hastalara etiyolojik açıdan kategorizasyon uygulanmamış olup kaviteli yaraların enfekte olması önceliğinde örneklem popülasyonu oluşturulmuştur. Spesifik etiyolojik sebebe bağlı sadece belli lokalizasyonda ortaya çıkan kaviteli enfekte yaraların yönetimi ile ilgili

yapılacak gelecek araştırmalar daha güçlü kanıtsal veriler ortaya koyabilir.

Kaviteli yaralar diğer yaralardan farklı olarak mekanik özellikleri gereği fırsatçı mikroorganizmalar için oldukça elverişli ortam sağlamaktadır. Her ne kadar bu yaraların kavite derinlik özelliği ile mikroorganizma yükü arasında olası doğru orantısal ilişki ortaya konulmamış olsa da, yüzey kaybı ile karakterize olmayan yaralara göre daha fazla nekrotik komponent içermesi ve eksuda göllenmesine olanak tanınması sebebiyle enfeksiyon yatkınlığının daha fazla olduğu bilinmektedir. Öncelikle, kaviteli yaralar uzun süre zarfı boyunca açık kaldıkları için bakteri ve mantarların kolonizasyonu açısından artmış risk teşkil etmektedirler. 1 gr dokuda 10⁶ bakteriyel yükün yara iyileşmesini etkilemek için yeterli olduğu gösterilmiştir (17). Bu yüzden de, enfeksiyonun önlenmesi kaviteli yaraların tedavisinde anahtar rol oynamaktadır. NBYT uygulamasının yara yerindeki bakteriyel yükü farklı oranlarda değiştirdiğini belirten çok sayıda çalışmalar olsa da, Morykwas ve ark. yaptıkları kapsamlı çalışmalarda negatif basınçlı kapamanın enfeksiyonu anlamlı azalttığını göstermişlerdir (18,19). Çalışmamızda, kaviteli enfekte yaralarda da NBYT uygulamalarının enfeksiyonu anlamlı şekilde azalttığını üreme görülen kültür sayısı, yaranın operasyona kadarki süreci ve hastane yatış süreleri gibi parametreler temelinde gösterdik. Ayrıca, gümüşlü sünger kullanılarak gerçekleştirilen negatif basınçlı kapama hastalarda bu değerleri en minimuma indirgeyerek normal süngerli NBYT'ye göre üstünlük sergilemiştir.

Yara bakımında plateletten zengin plazmadan hiperbarik oksijen tedavisine kadar değişen birçok tedavi yöntemi tanımlanmıştır (20,21). Son yıllarda teknolojinin gelişmesiyle birlikte birçok biyolojik ve sentetik yara örtü materyalleri üretilmiş olsa da, gümüş ve gümüşlü yara örtülerine olan popülerite fark yaratmıştır (22-24). Gümüşün gram- negatif, gram- pozitif, anaerob ve aerob bakterilere karşı; metisilin dirençli Stafilokokkus aureus'a karşı; ve vankomisin dirençli Enterokok'lara karşı etkili olmasının yanı

sıra, büyüme faktörleri ve sitokinlerin stimülasyonu ile yara iyileşmesini hızlandırdığı bilinmektedir (25). Gümüşlü yara örtüleri aljinatlar (deniz yosunundan elde edilen emilebilir keçe örtüler), köpükler, hidrofiberler ve hidrojellerle kombine edilerek 1 haftaya kadar yara yerinde bırakılabilir. Gümüşlü sünger materyalinin NBYT’de kullanımı ise son 10 yılda gelişmiş olup giderek yaygınlaşmıştır. 2014 yılında Siegel ve ark. yaptıkları çalışmada geniş pelvik ve ekstremitte yaralarında gümüşlü süngerli negatif basınçlı kapama ile normal süngerli negatif basınçlı kapama metodlarını karşılaştırmıştır (26). Ve çalışmadan elde edilen sonuca esasen, gümüşlü süngerli NBYT hastaların bakım süresini normal süngerli NBYT’ ye kıyasla anlamlı şekilde kısaltmış ve işe dönüşü hızlandırmıştır. Bunun dışında, 2019 yılında Hahn ve ark. tarafından gerçekleştirilen prospektif randomize kontrollü çalışmaya alt ekstremitesinde açık yara nedeniyle tedavi edilen 66 hasta dahil edilmiş ve normal süngerli NBYT ile gümüşlü süngerli NBYT karşılaştırılmıştır (27). Kanıtsal değeri yüksek olan bu çalışmanın sonucuna göre, gümüşlü sünger kullanılan yaralarda bakteriyel kolonizasyon oranlarının daha az olduğu ve bu farklılığın seanslar arttıkça daha da belirginleştiği rapor edilmiştir. Metisilin dirençli Stafilokokkus aureus kolonizasyonu açısından gümüşlü sünger kullanılan olgularda istatistiksel anlamlı düşüş olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları da literatürde farklı bölgelerdeki yaralar için yapılan karşılaştırmalardan elde edilen bulgularla uygunluk göstermektedir. Çalışmamızda gümüşlü süngerle NBYT uygulanan hastaların enfekte oldukları dönem ve hastane yatış süreleri diğer yöntemlerle tedavi gören hastalara kıyasla kısa idi. Yara çapına etki açısından iki farklı süngerle uygulanan NBYT’ler arasında anlamlı farklılık bulunmaması beklenilmeyen bulgu değildi. Şöyle ki, farklı basınçlarda uygulanan NBYT’nin yüzey derinliği üzerine etkileri deneysel model üzerinde araştırılmış ve – 200 mm Hg basınçta bile negatif emme gücünün doku yüzeyinin en fazla 1 mm derinine etki ettiği gösterilmiştir (28).

Çalışmamızda kontrol grubu olarak konvansiyonel yara bakımı uygulanan hastalar belirlendi. Bu hastalara serum fizyolojikle yara yeri temizliği ve povidon iyodürle dezenfeksiyonu takiben nemli gazlı bezle kapamadan oluşan standart protokol uygulandı. Endüstriyel ve teknolojik gelişmelerle birlikte modern yara örtü materyalleri üretilmiş olup piyasaya sürülmüştür. 31 adet randomize kontrollü çalışmanın sistematik derlemesini yapan Bouza ve ark. konvansiyonel ve modern yara örtülerini karşılaştırmıştır (29). Analiz sonucunda araştırmacılar konvansiyonel ve modern yara örtüleri arasında yara iyileşme parametreleri, kullanılan malzemenin güvenliliği ve hastaların toleransı açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulamamışlardır. Her ne kadar kaviteli yaralar için bu şekilde gerçekleştirilmiş kapsamlı çalışma mevcut olmasa da, yaranın profilinin

titizlikle belirlenmesi ve yaranın ihtiyacı doğrultusunda uygun yara örtüsünün kullanımı önemini halen sürdürmektedir. Çalışmamızın sonuçlarından yola çıkarak kavite içerisinde biriken eksudayla mücadelede yetersiz kalması ve yara bakımının sıklığının artması (en az günde 1 kere) gibi kısıtlılıklar konvansiyonel yara bakımının dezavantajları arasında sıralanabilir.

Kaviteli enfekte yaralar nedeniyle tedavi gören hastaların hastane yatış süreleri ve normal yaşantılarına geri dönmeleri tedavi sürecinin başarısını gösteren en önemli parametrelerdendir. Şöyle ki, bu yaralar diğer yaralardan farklı olarak uzun ve zorlu bakım süreciyle karakterize olup, hasta, hasta yakını ve genel sağlık sistemine büyük oranda finansal yükü de beraberinde getirmektedir. Bu yüzden, hastaların yara bakım sürecinin hızlandırılması hastane yatış süresini ve işe dönüş süresini kısaltarak sağlık sistemindeki yükü azaltabilir.

Çalışmanın limitasyonları arasında, yukarıda da bahsedildiği gibi, kaviteli yaranın etiyolojisi ve lokalizasyonu açısından sınıflandırma yapılmaması yer almaktadır. Her ne kadar hastalara uygulanacak tedavi modalitesi açısından önemli farklılıklar oluşturmaya da, yaranın tedaviye verdiği yanıt açısından dikkate alınması gerekmektedir. Ek olarak, yaranın lokalizasyonu üreme görülen bakterilerin çeşitliliği ile de yakından ilişkili olup standardizasyonu bozmaktadır. Bunun dışında, üreme görülen bakteriler ve antibiyoterapi arasındaki dinamikler de hastaların tedavi sürecini etkilemektedir. Son olarak, kaviteli enfekte yaralar nedeniyle hastanede takip ve tedavisi sağlanan hasta popülasyonunun genel profili itibarıyla ek komorbiditelere yatkın olduğu bilinmektedir. Cerrahiye takip eden süreçte bu hastaların tedavi yanıtının ön görülemez olması ve bu dönemlerinin de hastane yatış süresine eklenmesi çalışmada bir diğer kısıtlayıcı faktördür.

SONUÇ

Kaviteli enfekte yaralar multidisipliner bakım gerektiren hasta popülasyonunda çeşitli etiyolojik sebeplerle ortaya çıkmakta olup doğru yönetim şekli uygulandığı takdirde en az kusurla çözümlenmesi mümkündür. Çalışmamızda bakteriyel kolonizasyona ve enfeksiyona zemin yaratan kaviteli yaraların yönetiminde gümüşlü süngerli negatif basınçlı kapamanın normal süngerli negatif basınçlı kapamaya ve konvansiyonel yara bakımına kıyasla üstünlüklerini gösterdik. Negatif basınçlı yara tedavisinin uygun olduğu hastalarda gümüşlü süngerli kapama tercih edilerek hastaların bakteriyel yükten daha kısa sürede kurtulmaları ve normal hayatlarına daha erken dönmeleri sağlanabilir.

Bilgi: Bu makale YTB'nin 'Danışmanınla Tarihe Not Düş!' projesi kapsamında desteklenmiştir.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Moath Zuhour, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı, Konya, Türkiye
e-mail: muazzuhour@gmail.com

KAYNAKLAR

- Williams C (1997) Treatment of cavity wounds. *Practice Nursing* 8: 31–3.
- Chaloner D, Poole M. Cavity wound management in the community. *Br J Nurs* 1995;4(10):556–61
- Smith N, Overland J, Greenwood J. Local management of deep cavity wounds – current and emerging therapies. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2015;2:159–70
- Pudner R. Managing cavity wounds. *Journal of Community Nursing*. 1998;12(3):22–24.
- Sullivan N, Snyder DL, Tipton K, et al. Negative Pressure Wound Therapy Devices [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2009 Nov 12.
- Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2008;31(4): 631–6.
- Yang SL, Han R, Liu Y, et al. Negative pressure wound therapy is associated with up-regulation of bFGF and ERK1/2 in human diabetic foot wounds. *Wound Repair Regen*. 2014;22(4): 548–54.
- Glass GE, Murphy GF, Esmaeili A, et al. Systematic review of molecular mechanism of action of negative-pressure wound therapy. *Br J Surg*. 2014;101(13):1627–36.
- Panicker VN. A pilot study evaluating topical negative pressure using VISTA® technology. *Wound Practice and Research*. 2009;17(4): 194–200.
- Saxena V, Hwang C, Huang S, et al. Vacuum-assisted closure: microdeformations of wounds and cell proliferation. *Plast Reconstr Surg*. 2004;114:1086–96.
- Siegel HJ, Long JL, Watson KM, et al. Vacuum-assisted closure for radiation-associated wound complications. *J Surg Oncol*. 2007;96:575–83.
- Thomas S, McCubbin P. An in vitro analysis of the antimicrobial properties of 10 silver-containing dressings. *Journal of Wound Care*. 2003;12:305–8.
- Venturi ML, Attinger CE, Mesbahi AN, et al. Mechanisms and clinical applications of the vacuum-assisted closure (VAC) device: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6:185–94.
- Huang Y, Li X, Liao Z, et al. A randomized comparative trial between Acticoat and SD-Ag in the treatment of residual burn wounds including safety analysis. *Burns*. 2006;33:161–6.
- Klasen H. Historical review of the use of silver in the treatment of burns. Renewed interest for silver. *Burns*. 2000;26:131–8.
- Murphy, F. “Assessment and management of patients with surgical cavity wounds.” *Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain))*: 1987) vol. 20,45 (2006): 57–8, 60, 62 passim.
- Falanya F. Wound bed preparation: science applied to practice. *European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Wound Bed Preparation in Practice*. London: MEP Ltd, 2004
- Morykwas M, Argenta L, Shelton-Brown E et al. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg*. 1997;38(6):553–62.
- Morykwas M, Simpson J, Pungler K et al. Vacuum-assisted closure: state of basic research and physiologic foundation. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(suppl 7):121–6.
- Ince, B, Ismayilzade, M, Arslan, A, et al. Evaluation of the effect of hyperbaric oxygen therapy on hypertrophic scar formation in a rabbit ear model: An experimental study. *Dermatologic Therapy*. 2020; 33:e14146.
- Altuntas Z, Gundeslioglu AO, Ince B, et al. Platelet Rich Plasma (Prp), Platelet Poor Plasma (Ppp), Platelet Rich Fibrin (Prf) Concepts, Their Biological Roles On Wound Healing And Clinical Applications In Plastic Surgery. *Turkish Journal Of Plastic Surgery*. 2014;22(2), 49–53.
- Cutting K, White R, Edmonds M. The safety and efficacy of dressings with silver, addressing clinical concerns. *International Wound Journal*. 2007;4:177–84.
- Hermans M. Silver-containing dressings and the need for evidence. *Am J Nurs*. 2006;106:60–8.
- Huang Y, Li X, Liao Z, et al. A randomized comparative trial between Acticoat and SD-Ag in the treatment of residual burn wounds including safety analysis. *Burns*. 2006;33:161–6.
- Carlidge-Gann L. Consider the whole patient, not just the hole: healing a wound cavity by secondary intention. *Wound Practice and Research*. 2008;16(4):176–80.
- Siegel HJ, Herrera DF, Gay J. Silver negative pressure dressing with vacuum-assisted closure of massive pelvic and extremity wounds. *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472(3):830–5.
- Hahn HM, Lee IJ, Woo KJ, et al. Silver-Impregnated Negative-Pressure Wound Therapy for the Treatment of Lower-Extremity Open Wounds: A Prospective Randomized Clinical Study. *Adv Skin Wound Care*. 2019;32(8):370–7.
- Murphey GC, Macias BR, Hargens AR. Depth of penetration of negative pressure wound therapy into underlying tissues. *Wound Repair Regen*. 2009;17(1):113–7.
- Bouza C, Saz Z, Muñoz A, et al. Efficacy of advanced dressings in the treatment of pressure ulcers: a systematic review. *J Wound Care* 2005;14(5):193–9

Baş-Boyun Kanserlerinin Radyoterapi Planlamasında 18F-FDG PET/BT Kullanımı

Radiation Treatment Planning with 18F-FDG PET/CT in Head and Neck Cancers

 Gül Kanyılmaz¹,  Özge Petek Erpolat²,  Müge Akmansu¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Konya, Türkiye.

²Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 25 Haziran 2021

Kabul Tarihi/Accepted: 17 Kasım 2021

Yayın Tarihi/Published Online:

23 Aralık 2021

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Gül Kanyılmaz,

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı,

Konya, Türkiye.

e mail: drgulgun@yahoo.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbiri, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkarı ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Amaç: Radyoterapi tekniklerindeki gelişmeler ile baş-boyun kanserli hastalarda lokal-bölgesel kontrol oranlarında belirgin artış görülmeye başlanmıştır. Bu çalışmada yapısal görüntüleme yöntemi olan BT'nin 18F-FDG gibi bir metabolik aktivasyon belirteci ile birleştirilmesi sonucu elde edilen 18F-FDG PET/BT'nin baş-boyun kanserinin radyoterapi planlamasında kullanılabilirliği araştırılmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmada kliniğimizde küratif radyo (-kemoterapi) kararı alınan ve radyoterapi planlaması 18F-FDG PET/BT üzerinden tasarlanan lokal ileri evre baş-boyun kanserli olgular değerlendirilmiştir.

Bulgular: Tedavi planlaması 18F-FDG PET/BT üzerinden yapılan toplam 19 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tedavi volümleri ve kritik organlar, 18F-FDG PET/BT aksiyel kesitleri ile planlama BT'nin aksiyel kesitleri birleştirildikten sonra protokollere uygun olarak belirlenmiştir. Endikasyonu olan hastalara eş zamanlı kemoterapi uygulanmıştır. Gros tümör hacmi (GTV), klinik tümör hacmi (CTV), planlanan tümör hacmi (PTV) ve kritik organ dozları doz-volüm histogramları üzerinden değerlendirilmiştir. 18F-FDG PET/BT ile füzyon yapılarak tedavisi planlanan tüm hastalarda kritik organ dozlarının aşılmadığı, hedef volümlere uygulanması planlanan dozların ise planlandığı gibi uygulandığı ve hiçbir hastada doz azaltımına gidilmediği görülmüştür.

Sonuç: Bu çalışma lokal ileri evre baş boyun kanserli hastalarda, 18F-FDG PET/BT'nin primer tümör ve lenf nodlarının lokalizasyonunun belirlenmesinin yanı sıra planlanan radyoterapi dozlarının uygulanmasında da güvenilir şekilde kullanılabilirliğini desteklemektedir. Tedavi planlarının güvenilir şekilde belirlenmesinin uzun vadede yan etkiler ve sağkalım üzerine de etkisi olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: ¹⁸F-FDG PET/BT, radyoterapi, lokal ileri evre baş boyun kanseri

ABSTRACT

Aim: With the developments in radiotherapy techniques, a significant increase has been observed in the local-regional control rates in patients with head and neck cancer. In the current study we aimed to evaluate the usability of 18F-FDG PET/CT in radiotherapy planning of head and neck cancer.

Materials and Method: In this study, patients with locally advanced stage head and neck cancer whose radiotherapy planning was designed over 18F-FDG PET/CT and whose curative radio (-chemotherapy) decision was made in our clinic were evaluated.

Results: A total of 19 patients whose treatment planning was done over 18F-FDG PET/CT were included in this study. Treatment volumes and critical organ volumes were determined in accordance with the protocols after combining 18F-FDG PET/CT axial sections with planning CT axial sections. Concomitant chemotherapy was applied to patients with an indication. Gross tumor volume (GTV), clinical tumor volume (CTV), planning tumor volume (PTV) and critical organ doses were evaluated using dose-volume histograms. It was observed that critical organ doses were not exceeded in all patients who were planned to be treated by fusion with 18F-FDG PET/CT, the doses planned to be applied to the target volumes were administered as planned, and no dose reduction was made in any patient.

Conclusion: This study confirms that in patients with locally advanced head and neck cancer, 18F-FDG PET/CT can be used reliably in determining the localization of primary tumors and lymph nodes, as well as in the administration of planned radiotherapy doses. It is thought that determining the treatment plans reliably will have a positive effect on long-term side effects and survival outcomes.

Key words: ¹⁸F-FDG PET/BT, Radiotherapy, Locally Advanced Head and Neck Cancer



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Kanyılmaz G, Erpolat ÖP, Akmansu M. Baş-Boyun Kanserlerinin Radyoterapi Planlamasında 18f-Fdg Pet/Bt Kullanımı. Mev Med Sci. 2021;1(3): 85-88

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

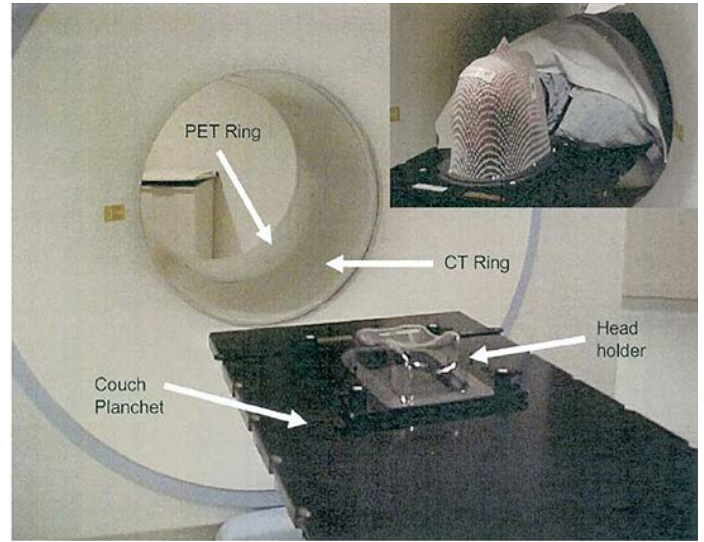
Bilgisayarlı tomografi (BT) radyoterapi tedavi planlamasında rutin olarak en sık kullanılan görüntüleme modalitesidir (1). Ancak, tümör konumuna bağlı olarak, makroskopik tümör ve onu çevreleyen yumuşak dokular arasında zayıf kontrastlanma olması nedeniyle hedef hacim tanımlaması zor ve oldukça değişken hale gelmektedir (1). Bu durum özellikle karmaşık anatomik yapıların riskli organlarla yakından ilişkili olduğu baş ve boyun kanseri radyoterapisinde (RT) daha da önem kazanmaktadır. Ayrıca yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) ile risk altındaki organlar ile hedef hacimler arasında keskin doz gradyanları olması nedeniyle, kontur belirsizliği olması durumunda hedef hacimlerin yetersiz doz alması kaçınılmazdır (2). Modern RT tekniklerinin etkin olarak kullanılabilmesi için tedavi hedef hacimlerinin doğru bir şekilde tanımlanması gerekmektedir (3). Bu yüzden hedef hacim tanımlaması yapılırken kişiler arasında daha az farklılık oluşturacak görüntüleme yöntemlerinin kullanılması faydalı olabilir.

Flor-18-florodeoksiglukoz (^{18}F -FDG) kullanılarak moleküler görüntüleme sağlayan pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) glukoz metabolizmasının fonksiyonel sürecine ilişkin nicel değerlendirme yapabilen non-invaziv bir yöntemdir (4). Anatomik görüntülemenin aksine, tümör ve onu çevreleyen normal dokular arasında radyofarmakolojik alım farklılıkları olması, baş ve boyun kanserlerinde hedef hacim tanımlamasında ^{18}F -FDG PET/BT kullanımını potansiyel olarak yararlı bir araç haline getirmektedir. Bu konu daha önce birkaç çalışmada da araştırılmış ve konvansiyonel BT planlamalarına kıyasla önemli ölçüde daha küçük gros tümör hacmi (GTV), klinik tümör hacmi (CTV), planlanan tümör hacmi (PTV) tanımlaması yapıldığı bildirilmiştir (5).

Bu çalışmada, lokal ileri evre baş boyun kanserli hastalarda yapısal görüntüleme yöntemi olan BT'nin ^{18}F -FDG gibi bir metabolik aktivasyon belirteci ile birleştirilmesi sonucu elde edilen ^{18}F -FDG PET/BT'nin baş-boyun kanserinin radyoterapi planlamasında kullanılabilirliği araştırılmıştır.

GEREÇLER VE YÖNTEM

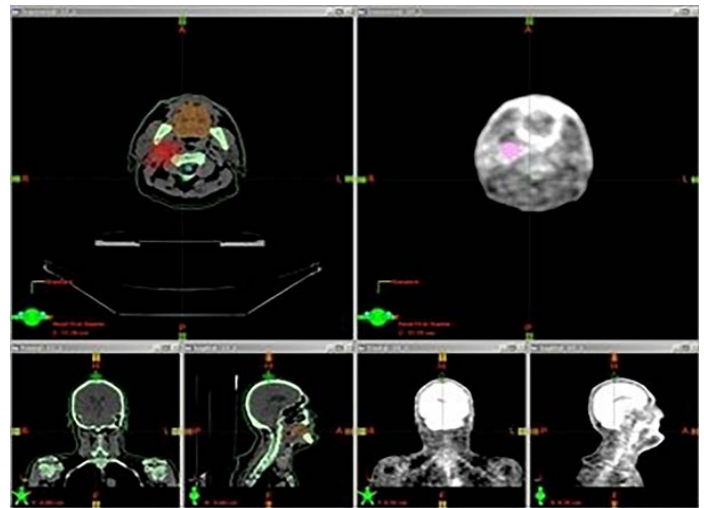
Çalışmaya 2006-2011 yılları arasında kliniğimizde küratif radyo-kemoterapi uygulanan hastalar dahil edildi. Tüm hastaların fizik muayeneleri yapılmış ve baş-boyun kanserleri AJCC evreleme sistemine göre evrelendirilmişti (6). Hastalarının tamamına baş boyun kanseri tanısı patolojik olarak konmuştu. Hastalar termoplastik fiksasyon maskesi ile immobilize edilerek tedavi protokollerine uygun bir şekilde ve tedavi pozisyonunda ^{18}F -FDG PET/BT çekimine alınmıştı (Şekil 1). Alınan veriler elektronik ortamda DICOM formatında Radyasyon Onkoloji kliniğinde bulunan Eclipse 7.2.02 (Varian Medikal Sistemleri, Zug, İsviçre) radyoterapi



Şekil 1. Tedavi pozisyonunda ^{18}F FDG PET-CT çekimi

tedavi planlama sistemine aktarılmıştı. Her iki sistemden elde edilen veriler birleştirilerek üç boyutlu görüntüler oluşturulmuştu (Şekil 2). Gros tümör volüm (GTV), klinik hedef volüm (CTV) ve planlanan hedef volüm (PTV) gibi tüm hedef volümler aksial ^{18}F -FDG PET/BT görüntüleri üzerinden ICRU- 62 önerileri doğrultusunda patolojik FDG tutulumu olan alanlar dikkate alınarak radyasyon onkoloğu tarafından çizilmiştir.

GTV, klinik muayene ve tanısal görüntülemeye elde edilen veriler doğrultusunda tamamen makroskopik hastalık



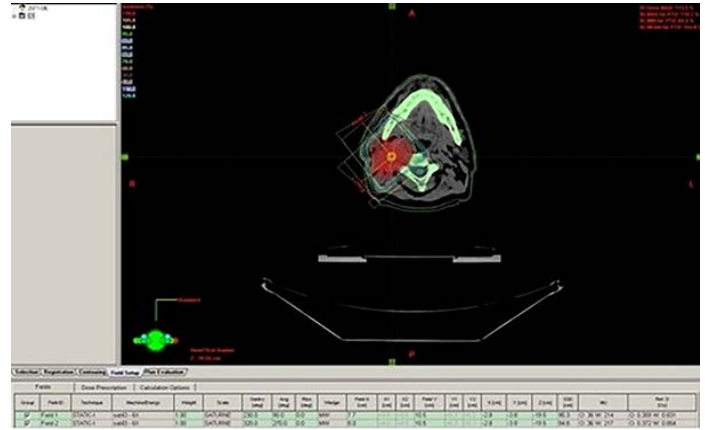
Şekil 2. GTV, CTV, PTV ve kritik organların ^{18}F FDG PET-CT füzyon görüntülerinin kullanılarak oluşturulması

olarak tanımlanmıştı. Görüntüleme yöntemlerinde ≥ 1 cm olan ve/veya patolojik 18F-FDG tutan tüm lenf nodları metastatik kabul edilmişti. CTV, GTV'nin üç boyutlu ekspansiyonu düşünülerek 1 cm marjin eklenerek tasarlanmış ve anatomik hatlarla sınırlandırılmıştı. Elektif ışınlanacak lenf nodları (CTV-elektif LN) uluslararası yönergelere uygun şekilde konturlanmıştı. PTV ise CTV'nin 3-5 mm ekspansiyonu düşünülerek klinik protokollerine uygun şekilde oluşturulmuştu. Baş boyun kanseri konturlamaları için standart olan tüm kritik organlar planlama BT üzerinden çizilmişti. Primer tümör ve gros metastatik lenf nodları için 66-70 Gy, elektif ışınlama için ise 54-56 Gy doz tanımlamaları yapılmıştı.

BULGULAR

Çalışmaya 9'u kadın 10'u erkek toplam 19 lokal ileri evre baş boyun kanserli hasta alındı. Ortalama hasta yaşı 57 (40-75) idi. On iki hasta orofarenks, 2 hasta nazofarenks, 2 hasta hipofarenks ve 3 hasta da paranasal sinüs kanseri tanısıyla küratif radyokemoterapi programına alınmıştı (Tablo 1)

Hastalara uygulanması planlanan dozlar ve kritik organ dozları doz-volüm histogramları kullanılarak değerlendirildi (Şekil 3). Doz volüm histogram değerlendirmeleri sonucunda tüm hastalarda PTV'ye tanımlanan doz, ICRU yönergelerine uygun şekilde PTV'nin %95'ini kapsayacak şekilde kabul edilmişti (Şekil 4). Orofarenks ve hipofarenks tümörlü hastaların doz-volüm histogramları incelendiğinde spinal kordun aldığı ortalama dozun 23.5 (0.2- 40) Gy, maksimum dozun ise 36 (1.75- 51.9) Gy olduğu görüldü. Mandibula ve dilin aldığı dozlar değerlendirildiğinde ise ortalama dozların sırasıyla 26.5 (6.5- 44) Gy ve 31.5 (8- 55.3) Gy; maksimum dozların ise 53.2 (50- 55.3) Gy ve 52.7 (50- 58) Gy olduğu tespit edildi. Parotisin aldığı ortalama doz 23 (18-25) Gy; maksimum doz ise 51 (50-53) Gy olduğu görüldü. Bu sonuçlara göre hiçbir hastada spinal kord, dil, parotis ve mandibula gibi kritik organ dozlarının aşılmadığı bunu sağlarken hedef volümlere istenilen dozun uygulandığı anlaşıldı. Ancak orofarenks yerleşimli tümörlerin yarısının



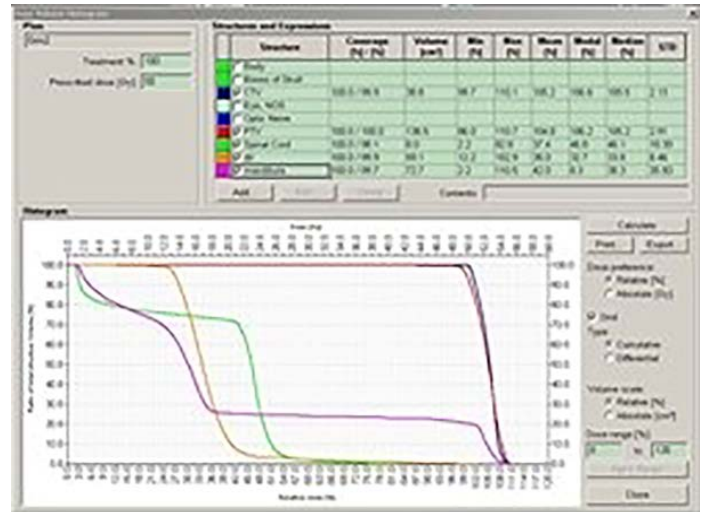
Şekil 3. Kritik organ dozları da göz önünde bulundurularak en uygun planın incelenmesi

dil karsinomu olması sebebiyle dil dozları beklenenden yüksek saptandı. Nazofarenks ve paranasal sinüs karsinomlu hastalarda ise ilaveten parotis, her iki göz, lens, optik sinir, kiazma, beyin sapı, tüm beyin ve hipofiz kritik organlar olarak çizildi. Bu hastaların da doz-volüm histogramları incelendiğinde yine kritik organ dozlarının aşılmadığı ve hedef volümlere planlanan dozların ICRU yönergelerine uygun şekilde verildiği görüldü. Hiçbir hastada kritik organ dozları aşıldığı gerekçesi ile doz azaltımına gidilmemiştir.

TARTIŞMA

Baş ve boyun kanserleri Avrupa'da tüm kanserlerin yaklaşık % 4'ünü oluşturmaktadır. Diğer kanserlere benzer şekilde tütün ve alkol en önemli etiyolojik faktörlerdir.

Tablo 1. Hasta karakteristikleri	n
Toplam hasta sayısı	19
Yaş (yıl)	
Medyan	57
Değer aralığı	40-75
Cinsiyet	
Kadın	9
Erkek	10
Tümör yeri	
Orofarenks	12
Nazofarenks	2
Paranasal sinüs	3
Hipofarenks	2



Şekil 4. Doz-volüm histogramlarının değerlendirilmesi

Baş boyun kanserli hastalarda, bu bölgenin ikinci primer kanserleri, akciğer ve özefagus kanseri riski de artmaktadır (3). 18F-FDG PET/BT, tek başına PET veya BT'den daha doğru bir şekilde biyolojik ve anatomik tümör bilgisi sağlamaktadır (7). 18F-FDG PET/BT, tanı, evreleme, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve yeniden evrelemede iyi bilinen avantajları nedeniyle baş boyun kanserinde sıklıkla kullanılan bir tetkiktir (8). Bununla birlikte, 18F-FDG PET/BT'in RT tedavi planlamasında kullanımı halen tartışmalıdır. Tümör boyutunun doğruluğu ve nodal metastazın tespit edilmesi RT planlamasında çok önemlidir. Birkaç araştırmada, tek başına BT kullanımına kıyasla metabolik bilgilerle daha doğru evreleme yapıldığı bildirilmiştir (9,10). Ayrıca, 18F-FDG PET/BT kullanımını ile hedef hacim tanımlamasında kişiler arası değişkenliğin azaltıldığı (2) ve adaptif RT'yi kolaylaştırdığı da bildirilmiştir (11). Karmaşık anatomik yapıların çok yakın olduğu baş boyun kanserinde bu konu oldukça önemlidir. Her ne kadar baş boyun kanserlerinde 18F-FDG PET/BT'nin hedef hacim belirlemede kullanımı ile ilgili bir fikir birliği bulunmasa da, mevcut veriler 18F-FDG PET/BT'den elde edilen bilgiler ışığında tedavi volümlerini değiştirmeyi ve doz tanımlarını yapmayı desteklemektedir (2).

Bu çalışmada 18F-FDG PET/BT'nin baş-boyun kanserinin radyoterapi planlamasında kullanılabilirliği araştırılmıştır. Hastalara radyoterapi planlaması sırasında verilen tedavi pozisyonunda ve tedavi maskeleriyle 18F-FDG PET/BT çekimi yapılmıştır. Çalışmamızda hastaların tamamında herhangi bir doz azaltımına gitmeye gerek kalmadan kritik organ dozlarının sağlandığı ve tedavi hedef hacimlerinin tam doz aldığı tespit edilmiştir. Bu durum özellikle hedef olmadığı halde yüksek doz bölgesine çok yakın olan parotis gibi organlarda, hedef dozlarda azaltıma gidilmeden yeterli korumayı sağlamış ve kserostomi riskinin de önüne geçmeyi sağlamıştır.

Çalışmanın geriye dönük yapılmış olması, konstriktör kaslar ve minör tükrük bezleri gibi kritik organ dozlarına bakılmamış olması çalışmanın eksik yönleridir.

Her ne kadar 18F-FDG PET/BT ülkemiz şartlarında pahalı bir yöntem olarak düşünülse de aslında baş-boyun kanserlerinde, primer lezyon ve lenf nodlarının lokalizasyonunun belirlenmesinde, gizli hastalığın erken saptanmasında, uzak metastaz ve senkron kanser tanımlamasında önemli rol oynamaktadır. Dolayısıyla hastalığın doğru evrelendirilmesinde, tümöral dokuların normal dokulardan ayrımının net bir şekilde yapılabilmesinde, hedef hacmin doğru şekilde belirlenmesinde, yan etkileri artırmadan tümör dozunun artırılmasında ve sonuç olarak lokal kontrol oranlarının belirgin yükselmesinde etkin bir rol üstlenmektedir. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda RT planlamasında kullanılan 18F-FDG PET/BT'nin herhangi bir maliyet yükü getirmede aksine uzun vadede

düşünüldüğünde yan etkilerin tedavisi ve lokal-bölgesel nükslerin tedavilerinin getireceği külfetten kurtaracağı düşünülmektedir. 18F-FDG PET/BT ile yapılan planlamaların klinik sağkalım üzerindeki etkisini gösteren sonuçlar ilerleyen zamanlarda bildirilecektir.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.


Sorumlu Yazar: Gül Kanyılmaz, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Konya, Türkiye.
e-mail: drgulgun@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Mutic S, Coffey M, Purdy JA, et al. Simulation in the determination and definition of treatment volume and treatment planning. In: Levitt SH, Purdy JA, Perez CA, et al., editors. Technical basis of radiation therapy. Berlin: Springer; 2012. p. 133-56.
2. Leclerc M, Lartigau E, Lacornerie T, et al. Primary tumor delineation based on (18) FDG PET for locally advanced head and neck cancer treated by chemo-radiotherapy. *Radiother Oncol* 2015;116(1):87-93.
3. Pedraza S, Ruiz-Alonso A, Hernández-Martínez AC, et al. 18F-FDG PET/CT in staging and delineation of radiotherapy volume for head and neck cancer. 18F-FDG PET/TC para la estadificación y la delimitación del volumen de radioterapia en el cáncer de cabeza y cuello. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2019;38(3):154-9.
4. van den Bosch S, Doornaert PAH, Dijkema T, et al. 18F-FDG-PET/CT-based treatment planning for definitive (chemo)radiotherapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma improves regional control and survival. *Radiother Oncol* 2020;142:107-14.
5. Moule RN, Kayani I, Moinuddin SA, et al. The potential advantages of (18) FDG PET/CT-based target volume delineation in radiotherapy planning of head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2010;97(2):189-93.
6. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, et al. AJCC cancer staging atlas. 2aed. New York: Springer-Verlag; 2012.
7. Kim SY, Kim JS, Yi JS, et al. Evaluation of 18F-FDG PET/CT and CT/MRI with histopathologic correlation in patients undergoing salvage surgery for head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18(9):2579-2584.
8. Yoo J, Henderson S, Walker-Dilks C. Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in head and neck cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25(4):33-66.
9. Lonnet M, Hamoir M, Reyckers H, et al. Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: A multicenter prospective study. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1190-5.
10. Janes H, Pepe MS, Gu W. Assessing the value of risk predictions by using risk stratification tables. *Ann Intern Med* 2008;149 (10) :751-60.
11. Troost EGC, Schinagel DAX, Bussink J, et al. Clinical evidence on PET-CT for radiation therapy planning in head and neck tumours. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2010;96 (3) :328-34.

Hepatoselüler Karsinomların Tanısal Yaklaşımında HepPar-1, Glypican-3 ve AFP Ekspresyonlarının İmmünohistokimyasal Analizi

Immunohistochemical Analysis of HepPar-1, Glypican-3 and AFP Expressions in the Diagnostic Approach of Hepatocellular Carcinomas

 Naile Kökbudak¹,  Zeliha Çelik¹,  Fahriye Kılınc²

¹Konya Numune Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates: Gelış Tarihi/Recived: 16 Kasım 2021
Kabul Tarihi/Accepted: 19 Aralık 2021
Yayın Tarihi/Published Online: 23 Aralık 2021

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Naile Kökbudak, Konya Numune Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Konya, Türkiye
e mail: naileyaldiz@hotmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Amaç: Karaciğer kanseri yüksek mortalite ile ilişkili ve giderek yaygınlaşan bir malignitedir. En çok tanı alan kanserler içerisinde 6. sıradadır ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında 4. sıradadır. Histopatolojik tip tayini konusunda morfolojik özellikler yanı sıra immünohistokimyasal profil de önem taşımaktadır. HepPar-1, alfa-fetoprotein (AFP) ve Glypican-3 (GPC-3) Hepatoselüler karsinom (HCC) tanısında ve metastatik tümörlerden ayırımında kullanılan başlıca immünohistokimyasal belirteçlerdendir.

Gereçler ve Yöntem: 2019 Ocak – 2021 Ekim tarihleri arasında HCC tanısı almış 101 olguya ait rezeksiyon ve biyopsi materyallerinin Hematoksilen/Eozin ve immünohistokimyasal özellikleri değerlendirildi. HepPar-1, GPC-3 ve AFP sonuçları listelendi. Bu üç belirteç açısından pozitiflik ve negatiflik oranları belirlendi.

Bulgular: 101 olgunun 85 (%84,2)'inde HepPar-1, 76 (%75,2)'sında, GPC-3, 28 (%27,7)'inde AFP pozitifliği. 3 parametrenin de pozitif olduğu 17 (%16,83) olgu, negatif olduğu 4(%3,96) olgu tespit edildi. 2 parametre açısından pozitiflikler değerlendirildiğinde HepPar-1 ve GPC-3 49 (%48,51), HepPar-1 ve AFP 5 (%4,95), AFP ve GPC-3 4 (%3,96) olguda pozitifliği. HepPar-1 ve GPC-3'ün birlikte pozitifliği belirgin oranda yüksek saptandı.

Sonuç: HCC tanısında ve metastatik tümörlerden ayırımında literatürde hepatoid diferansiasyonla ilişkilendirilmiş ve malignite açısından değerli olduğu bildirilmiş HepPar-1, GPC-3 ve AFP gibi immünohistokimyasal belirteçlerin tanısal panelde yer almasının etkili sonuca ulaşmada önemli olacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: AFP, Glypican-3, hepatoselüler karsinom, HepPar-1, karaciğer kanseri

ABSTRACT

Aim: Liver cancer is an increasingly common malignancy associated with high mortality. It is the sixth most common cancer and the fourth the leading cause of cancer-related death worldwide. In histopathological type determination, besides morphological features, immunohistochemical profile is also important. HepPar-1, AFP and Glypican-3 (GPC-3) are the main immunohistochemical markers used in the diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC) and differentiation from metastatic tumors.

Materials and Method: Hematoxylin/Eosin and immunohistochemical properties of resection and biopsy materials of 101 cases diagnosed with HCC between January 2019 and October 2021 were evaluated. HepPar-1, GPC-3 and AFP results are listed. The rates of positivity and negativity were determined for these three markers.

Results: HepPar-1 was positive in 85 (84.2%) of 101 cases, GPC-3 was positive in 76 (75.2%) cases and AFP was positive in 28 (27.7%) cases. There were 17 (16.83%) cases in which all 3 parameters were positive and 4 (3.96%) cases in which they were negative. When the positivity was evaluated in terms of 2 parameters, HepPar-1 and GPC-3 were positive in 49 (48.51%) cases, HepPar-1 and AFP 5 (4.95%) cases, AFP and GPC-3 4 (3.96%) cases. The co-positivity of HepPar-1 and GPC-3 was found to be significantly higher.

Conclusion: We think that the inclusion of immunohistochemical markers such as HepPar-1, GPC-3 and AFP, which have been associated with hepatoid differentiation in the literature and have been reported to be valuable in terms of malignancy, in the diagnosis and differentiation of HCC from metastatic tumors, will be important in achieving an effective result.

Key words: AFP, Glypican-3, hepatocellular carcinoma, HepPar-1, liver cancer



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Kökbudak N, Çelik Z, Kılınc F. Hepatoselüler Karsinomların Tanısal Yaklaşımında HepPar-1, Glypican-3 ve AFP Ekspresyonlarının İmmünohistokimyasal Analizi. Mev Med Sci. 2021;1(3): 89-94

“This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)”

GİRİŞ

Karaciğer kanseri yüksek mortalite ile ilişkili ve giderek yaygınlaşan bir malignitedir. Erkeklerde kadınlara göre iki kat fazla görülmektedir (1). En çok tanı alan kanserler içerisinde 6. sırada ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında 4. sırada yer almaktadır (2). Karaciğer kanserlerinin en yaygın türü Hepatit B ve Hepatit C ile ilişkili olan ve genellikle siroz zemininde gelişen Hepatoselüler Karsinom (HCC)'dur (1,3). HCC, hepatoselüler diferansiyasyon gösteren epitel hücrelerinden oluşan karaciğerin primer malignitesidir (2).

Primer karaciğer kanserleri şu şekilde sınıflandırılmaktadır: Hepatoselüler karsinom, intrahepatik kolanjiokarsinom (ICC) ve kombine hepatoselüler ve kolanjiokarsinom (CHC). HCC'yi diğer karaciğer kanser türlerinden ve metastatik tümörlerden ayırt etmek prognoz ve tedavi için önemlidir ancak histopatolojik olarak bu ayırım zorlayıcı olabilmektedir (1,4,5). Histopatolojik tip tayini konusunda morfolojik özellikler yanı sıra immünohistokimyasal profil de önem taşımaktadır (6). Bunun için patoloğlar değerlendirmelerinde sık sık belirli yardımcı tekniklere ve tümör belirteçlerine başvurmaktadır (1). HepPar-1, alfa fetoprotein (AFP) ve Glypican-3 (GPC-3) bunlardan başlıcalarıdır (6).

HepPar-1 mitokondrial üre siklus antijenidir. Genellikle hepatik diferansiyasyon belirteci olarak kullanılır ancak benign / malign ayırımında kullanışlı değildir (7). HepPar-1 az diferansiye HCC'lerde negatif olabileceği gibi ayrıca bazen hepatoselüler neoplazi olmayan durumlarda da eksprese edilebilmektedir (5,8). Son on yıldır, HepPar-1 hepatik diferansiyasyon için pozitif bir belirteç olarak giderek daha fazla kullanılmakla birlikte, HCC ve adenokarsinom arasındaki ayırımın en zor olduğu durumlarda az diferansiye hepatoselüler karsinomdaki nispeten düşük hassasiyetinden dolayı faydası sınırlı kalmaktadır. Ek olarak, çoğu adenokarsinom HepPar-1 negatifken, mide, özofagus ve pulmoner kaynaklı adenokarsinomlar güçlü sitoplazmik HepPar-1 boyanması gösterebilmektedir (9).

AFP şeker içeren bir proteindir, yaklaşık 70 kd molekül ağırlığındadır ve her molekül bir tane karmaşık glikolipid zincirden oluşmaktadır. Fetüste, AFP yolk kesesi ve karaciğer tarafından üretilmektedir. Yetişkinlerde, AFP'nin HCC'de üretildiği iyi bilinmektedir. AFP, kronik hepatit ve siroz gibi iyi huylu karaciğer hastalıklarında da artmakta ve bu da AFP serum seviyeleri ile erken evre HCC tanısını zorlaştırmaktadır (10). HCC tanısında sık kullanılan immünohistokimyasal AFP düşük sensitiviteye (%30-50) sahip olduğu ve sıklıkla sadece fokal ekspresyon gösterdiği için küçük biyopsilerde kullanımının sınırlı olduğu bildirilmektedir (9).

GPC-3 birkaç dokuda hücre sağ kalımında hücrenin göçü, çoğalması ve modülasyonu ile ilgili bir heparin sülfat proteoglikandır (11). GPC-3 normalde eksprese edilmezken

malign dönüşümle birlikte eksprese edilmeye başlamaktadır. Bazı dokularda (mezotelyoma, over, meme ve akciğer kanserlerinde) ise down regülatör olarak bulunmaktadır (8,12,13). GPC-3 HCC tanısı koymada potansiyel olarak yararlı bir immünohistokimyasal belirteç olarak ortaya çıkmıştır. GPC-3 ile normal karaciğer parankiminde boyanma izlenmezken HCC'lerde %64 ile %90 oranında ekspresyon görülmektedir. Daha da önemlisi, GPC-3 iyi diferansiye HCC'ler ile karşılaştırıldığında az diferansiye HCC'lerde daha sık boyanmaktadır. Bu durum GPC-3'ün az diferansiye HCC'leri adenokarsinomlardan ayırt etmede faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, GPC-3'ün pulmoner tümörlerde, skuamöz hücreli karsinomda, germ hücreli tümörlerde ve mide adenokarsinomlarının bir subtipi dahil olmak üzere çok çeşitli tümörlerde immünoreaktif olduğu iyi bilinmektedir (9). İyi gelişmiş HCC'lerin %72'sinden fazlasında GPC-3 ekspresyonu izlenirken displastik nodüllerde, normal karaciğerde, hepatik adenomlarda, sirotik karaciğerde GPC-3 ekspresyonu görülmemektedir (6,14).

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 20.000 yeni olgu ile giderek daha fazla HCC tanısı konulmaktadır. Kronik hepatit C veya B viral enfeksiyonu varlığında HCC tanısı genellikle basittir ve bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme tümörün oldukça karakteristik görünümü göz önüne alındığında güvenilir bir şekilde belirlenebilmektedir (9). Ancak klinik ve histopatolojik özellikleri açısından ayırıcı tanısı güç olan karaciğerdeki kitlesel lezyonlarda patoloğlar değerlendirmelerinde belirli belirteçlerden oluşan bir antikor paneline ihtiyaç duyabilmektedirler. Bu çalışmada HCC tanılı bir dizi olguya ait iğne biyopsisiyle ve rezeksiyon materyallerinden elde edilen karaciğer dokularında AFP, HepPar-1 ve GPC-3 ekspresyonlarının immünohistokimyasal olarak tanısız katkısını belirlemek, sonuçları literatür verileriyle birlikte değerlendirmek ve rutin patoloji pratiğinde bu belirteçleri incelerken akıldaki tutulması gereken ekspresyon özelliklerini irdelemek amaçlanmıştır.

GEREÇLER VE YÖNTEM

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarında 2019 Ocak – 2021 Ekim tarihleri arasında HCC tanısı almış rezeksiyon ve biyopsi materyallerinin formalinle sabitlenmiş, arşivlenmiş parafine gömülü doku bloklarından yapılan kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya dahil etmek üzere HCC tanılı 104 olgu tespit edilmiştir. Olgulara ait dokuların Hematoksilen/Eozin kesitleri ve immünohistokimyasal sonuçları gözden geçirilmiştir. 3 belirtecin elde edilebilen immünohistokimyasal sonuçlarına ve olguların klinik bilgilerine göre 101 tanesi çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik bilgilerine net olarak ulaşamadığımız 3 olgu çalışmadan dışlanmıştır. Olguların 23'ü (%22,7) rezeksiyon

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hepatoselüler karsinom örneklerinde immünohistokimyasal HepPar-1, glypican-3 ve AFP sonuçları.

Boyanma Sonucu	HepPar-1	GPC-3	AFP
Pozitif	85 (%84,2)	76 (%75,2)	28 (%27,7)
Negatif	15 (%14,9)	24 (%23,8)	35 (%34,6)
Uygulanmamış/Bilinmiyor	1 (%0,9)	1 (%0,9)	38 (%37,7)

(GPC-3: glypican-3, AFP: alfa fetoprotein)

materyali, 78'i (%77,3) iğne biyopsi materyalidir.

HepPar-1, GPC-3 ve AFP immünohistokimyasal belirteçlerinin her biri için tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında sitoplazmik boyanma pozitif, hiç boyanmama negatif olarak kabul edilmiştir. Biyopsi ve rezeksiyonlarda immünohistokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesi açısından karşılaştırma yapılmamıştır.

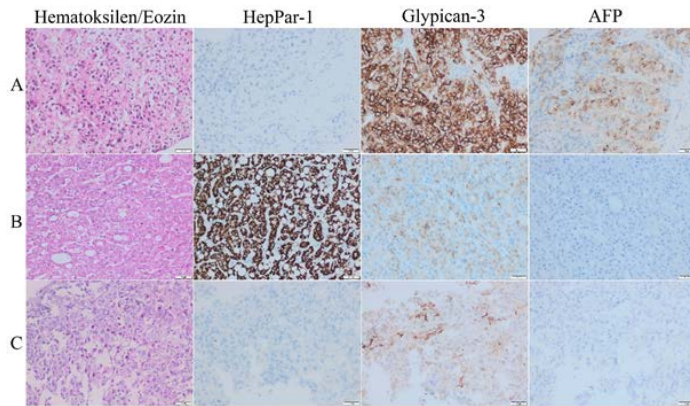
HepPar-1, GPC-3 ve AFP için her biri tek başına, iki belirteç birlikte ve üç belirteç birlikte pozitiflikleri ve üç belirtecin de negatifliği kaydedilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda 22-92 yaş aralığında HCC tanısı almış 101 olgunun 15'ini (%14,8) kadın hastalar, 86'sını (%85,2) erkek hastalar oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda E/K oranı 5,7'dir.

Olguların 100'ünün HepPar-1, 100'ünün GPC-3, 63'ünün AFP sonuçlarına ulaşılmıştır.

HepPar-1 HCC tanısı almış 101 olgunun 85 (%84,2)'inde pozitif ekspresyon gösterirken, 15'inde (%14,9) negatiftir.



Resim 1. Üç farklı hepatoselüler karsinom olgusuna ait karaciğer doku örnekleri (A, B, C) izlenmektedir. Bu örneklerde sırasıyla HepPar-1 negatif, Glypican-3 ve AFP pozitif (A'da), HepPar-1 ve Glypican-3 pozitif, AFP negatif (B'de), HepPar-1 negatif, Glypican-3 pozitif, AFP negatif (C'de) görülmektedir (Hematoxylin/Eosin ve immünohistokimyasal görüntüler 200x büyütme altındadır)

Geriye kalan 1 olguda (%0,9) boyanma sonucuna ulaşılamamıştır.

GPC-3 HCC tanısı almış 101 olgunun 76 (%75,2)'sında pozitif ekspresyon gösterirken, 24'ünde (%23,8) negatiftir. Geriye kalan 1 olguda (%0,9) boyanma sonucuna ulaşılamamıştır.

AFP HCC tanısı almış 101 olgunun 28'inde (%27,7) pozitif ekspresyon gösterirken, 35'inde (%34,6) negatiftir. Geriye kalan 38 olguda (%37,7) boyanma sonucuna ulaşılamamıştır (Tablo 1).

Her üç belirtecin pozitif olduğu 17 (%16,83) olgu, negatif olduğu 4 (%3,96) olgu tespit edilmiştir. 2 belirtecin birlikte pozitif olduğu 58 (%57,42) olgu, tek belirtecin pozitif olduğu 22 (%21,78) olgu tespit edilmiştir.

2 parametre açısından pozitiflikler değerlendirildiğinde HepPar-1 ve GPC-3 49 (%48,51), HepPar-1 ve AFP 5 (%4,95), AFP ve GPC-3 4 (%3,96) olguda pozitifliği. HepPar-1 ve GPC-3'ün birlikte pozitifliği belirgin oranda yüksek saptandı (Tablo 2).

Örnek olarak seçilen üç adet örneğin Hematoksilen/Eozin ve immünohistokimyasal sonuçlarına ait mikroskopik görüntüler Resim 1'de izlenmektedir.

TARTIŞMA

HCC en sık görülen primer karaciğer malignitesidir. Dünya çapında tüm malignitelerin %6'sını oluşturmaktadır. Tahmini yıllık insidansı 500.000'de 1'dir (7). Karaciğer lezyonlarına

Tablo 2. Belirteçlerin boyanma oranları açısından tek başına ve birlikte sonuçları.

Pozitif/Negatif	Belirteçler	n (%)
Tek belirteç pozitif	HepPar-1	15 (14,85)
	GPC-3	6 (5,94)
	AFP	1 (0,99)
2 belirteç pozitif	HepPar-1+GPC-3	49 (48,51)
	HepPar-1+AFP	5 (4,95)
	AFP+GPC-3	4 (3,96)
3 belirteç pozitif	HepPar-1+GPC-3+AFP	17 (16,83)
3 belirteç negatif	HepPar-1+GPC-3+AFP	4 (3,96)
	Toplam	101 (100)

(GPC-3: glypican-3, AFP: alfa fetoprotein)

terapötik yaklaşım, sıklıkla görüntüleme kılavuzluğunda ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile elde edilen sınırlı materyal üzerinde yapılan teşhislere dayandığından, HCC'yi diğer karaciğer tümörlerinden ve metastatik adenokarsinomlardan ayırt etmede yardımcı olabilecek işaretleyiciler son derece faydalı olmaktadır (9).

HCC'deki tümör hücreleri morfolojik ve immünohistokimyasal olarak hepatositik diferansiyasyon göstermektedirler. Arjinaz-1 sitoplazmik ve nükleer boyanma paterni göstermektedir. HCC olgularının %45-95'inde sensitiftir. İyi diferansiyasyon olgularında bazen negatif olabilmektedir ancak az diferansiyasyon HCC'lerinde HepPar-1'den daha fazla ekspresyon gözlenmektedir. HepPar-1 sitoplazmik boyanma paterni göstermektedir. HCC olgularının %70-85'inde sensitiftir. İyi diferansiyasyon HCC'lerinde Arjinaz-1'den daha iyi ekspresyon gözlenmektedir. AFP ise sitoplazmik boyanma paterni göstermektedir. HCC olgularında %30 sensitiftir. İyi diferansiyasyon HCC'lerinde sıklıkla negatiftir. Polyclonal CEA ve CD10 kanaliküler boyanma paterni göstermektedir. HCC olgularında sırasıyla %45-80 ve %50-75 oranında sensitiftir. Diğer belirteçler göz önüne alındığında bu iki tetkik HCC tanısında daha az kullanışlı görülmektedir (2).

Pour ve ark. yaptıkları çalışma ile HCC'yi diğer karaciğer tümörü türlerinden ayırt etmede HepPar-1 ile karşılaştırıldığında GPC-3'ün boyanmasını, sensitivitesini ve spesifitesini araştırmışlardır. Çalışmaya dahil edilen 66 olgunun 26'sı primer HCC, 4 tanesi intrahepatik kolanjiokarsinom ve 36 tanesi metastatik tümörlerdir. HepPar-1 24/26 primer HCC olgusunda, 2/40 non-HCC olgusunda, GPC-3 ise 19/26 primer HCC olgusunda, 3/40 non-HCC olgusunda pozitif tespit edilmiştir. GPC-3 ve HepPar-1'in boyanmaları bağımsız olarak HCC tanısı ile ilişkili bildirilmiştir. HCC'nin saptanmasında HepPar-1'in sensitivitesi ve spesifitesi %92,5 ve %95 iken, GPC-3'ün sensitivitesi ve spesifitesi %73,1 ve %95,2 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre HepPar-1'in GPC-3'ten 1,3 kat daha fazla HCC'lerin doğru tespiti ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak GPC-3'ün HCC tanısında yararlı bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır, ancak HepPar-1 kadar hassas olmadığı bulunmuştur. Bu bulgulardan HCC'nin tanısında antikör paneli içinde GPC-3'ün HepPar-1 ile birlikte kullanılması önerilebilir (1). Bizim bulgularımız HepPar-1'in GPC-3'e kıyasla daha yüksek oranda ekspresyon göstermesi ile bu çalışma ile tutarlıdır. Aynı zamanda HepPar-1 ve GPC-3'ün birlikte pozitifliğinin tanısal yaklaşımda değerli olduğu görülmektedir.

Chen ve ark. yaptıkları çalışma ile erken HCC'lerde GPC-3 pozitifliğinin hepatektomi sonrası rekürrensi ile ilişkisini araştırmışlardır. Çalışmaya dahil edilen 55 olgunun 28'inde GPC-3 ekspresyonu tespit edilmiş, 55 olgunun hiçbirinde

AFP ekspresyonu görülmemiştir (6). HCC'lerin AFP ürettiği bilinen bir veri (15) olmasına rağmen Fujioka ve ark.nın çalışmasında da 15 iyi diferansiyasyon HCC olgusunun tümünde AFP negatiftir (10). Bizim çalışmamızda AFP ile %28 oranında pozitif ekspresyon izlenmiştir. Chen ve ark.nın çalışmasında 55 hastanın 33'ünde hepatektomi sonrası kalan karaciğerde nüks gelişmiştir. Bu çalışmanın sonucunda GPC-3'ün HCC'lerde yeni bir prognostik faktör olduğu, GPC-3 pozitifliğinin postoperatif metastaz ile ilişkili olabileceği (16), GPC-3 pozitif hastalarda negatif olanlara göre 5 yıllık sağ kalımın daha düşük olduğu ve GPC-3 pozitifliğinin hastalısız sağ kalım için önemli bir prognostik faktör olduğu anlaşılmıştır (6). Çalışmamızın limitasyonlarından biri, yaklaşık son üç yıllık süreçte histopatolojik olarak incelenen karaciğer doku örneklerinin analiz edilmesi, bu nedenle nüks ya da hastalısız sağ kalım açısından olguların klinik verilerinin dahil edilmemesidir. Ancak tanısal katkı açısından bakıldığında; çalışmamız GPC-3'ün HepPar-1 ile birlikte kullanımıyla %48,51 orana ulaşarak değerini öne çıkarmaktadır.

HCC en sık tanı alan kanserlerden biri olmasıyla birlikte karaciğer dokusu en sık metastaz alan dokulardan biridir ve kitlesel lezyonlardan elde edilen iğne biyopsi materyallerinde ayırıcı tanı önemlidir (17). İbrahim ve ark. karaciğer iğne aspirasyon biyopsilerinde HCC'lerin metastatik karsinomlardan ayrımında GPC-3 ve HepPar-1 immünohistokimyasal ekspresyonları üzerine çalışma yapmışlardır. Çalışmada karaciğer iğne aspirasyon biyopsilerinde hazırlanan toplam 48 hücre bloğu (30 HCC, 18 metastatik adenokarsinom) değerlendirmeye alınmıştır. GPC-3; HCC olgularının %97'sinde eksprese edilmiştir. Metastatik karsinomların tamamında negatiftir. HepPar-1; HCC olgularının %93'ünde eksprese edilmiştir. Metastatik karsinomların %11'inde pozitifdir. Bu çalışmada GPC-3 sensitivitesi %96,7, spesifitesi %100 iken HepPar-1 sensitivitesi %93,3, spesifitesi %88,9'dur. Bu çalışmaya göre sitolojik materyallerde yani hücre bloğunda GPC-3'ün yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (8). İbrahim ve ark.nın HepPar-1 ve GPC-3 ekspresyonlarını %90'ın üzerinde ve birbirine yakın oranda bulmasına karşılık, bizim çalışmamızda HepPar-1 ile %84,2 oranında, GPC-3 ile ise %75,2 oranında boyanma ile daha düşük fakat yine birbirine yakın oranda ekspresyon saptanmıştır.

Fujiwara ve ark. İİAB'lerde hepatik diferansiyasyon için arjinaz-1, HepPar-1 ve GPC-3'ün ekspresyonlarını karşılaştırmışlardır. 37 primer HCC ve 61 karaciğeri içeren metastatik adenokarsinom tanı olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Arginaz-1 HCC'de %57 oranında (21/37) tümörün %50'sinden fazlasında reaktivite olarak tanımlanan yaygın boyanma gösterirken, GPC-3 ile %32 (12/37), HepPar-1 ile %41 (15/37) boyanma izlenmiştir. 7 az diferansiyasyon HCC'den 3'ü

(%43) hem arginaz-1 hem de GPC-3 için immünoaktifken, sadece 1'i (%14) HepPar-1 boyanması göstermektedir. Arginaz-1 ekspresyonu pankreas, kolorektal ve meme kaynaklı adenokarsinomlarda görülmektedir ve 2 tane pankreas adenokarsinomunda reaktivite yaygın olarak izlenmiştir (2/15; %13). Arginaz-1 HCC tanısı için İİAB'lerdeki hepatik diferansiasyonda %81 sensitivite ile, HepPar-1'den (%70) veya GPC-3'ten (%54) daha duyarlı bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda Arginaz-1'in HCC'de HepPar-1 veya GPC-3'ten daha yaygın boyama sergileyerek sınırlı İİAB örneklerinde yorumlamayı kolaylaştırdığı görülmüştür. Ancak Arginaz-1, özellikle pankreas kaynaklı adenokarsinomlarda immünoreaktivite gösterdiğinden, hepatik diferansiasyon için tamamen spesifik olamadığı bildirilmektedir (8). Ayrıca Timek ve ark.nın yaptığı çalışmada ise 37 HCC olgusunun 26'sında HepPar-1 ekspresyonu izlenirken bunlardan %81'inde diffüz, %19'unda zayıf boyanma görülmüştür. Buna karşılık metastatik adenokarsinomlarda yalnızca %5 oranında HepPar-1 ekspresyonu tespit edilmiştir (18). Laboratuvarımızda yakın zamanda immünohistokimyasal panele eklenmesi nedeniyle uygulanan biyopsi oranı oldukça düşük olduğundan Arginaz-1 sonuçları bu çalışmaya dahil edilmemiştir.

Fujioka ve ark.nın çalışmasında 3 cm'den küçük çapta 68 HCC olgusunun AFP ve PIVKA-II ekspresyonları immünohistokimyasal olarak incelenmiştir. Kanserli dokularda, ekspresyon oranı PIVKA-II'nin küçük boyutlu HCC'ye daha yüksek özgülüğünü düşündüren şekilde, PIVKA-II (%50) için AFP (%31)'den daha yüksek bulunmuştur. 68 olgunun 16'sı (%24) hem AFP hem de PIVKA-II için pozitif saptanmıştır ve bu 16 olgunun 8'inde, AFP ve PIVKA-II boyanan bir nodül, fibröz bir septumla net bir şekilde bölünmektedir. Histolojik derecelere göre, PIVKA-II ekspresyonu şu şekilde doğrulanmaktadır: 15 iyi diferansiye HCC'den 2'sinde ve 12 "nodül içinde nodül" tipi iyi farklılaşmış HCC'lerin 6 tanesinin iyi diferansiye bileşeninde ekspresyon göstermiştir. İyi farklılaşmış HCC'lerde AFP ekspresyonu görülmemiştir, ancak 40 orta derecede farklılaşmış HCC'nin 16'sında (%40) ve 12 "nodül içinde nodül" tipi iyi farklılaştırılmış HCC'lerin 3'ünün orta derecede farklılaşmış bileşeninde ekspresyon izlenmiştir. Doku-AFP-negatif olgularla karşılaştırıldığında, doku-AFP-pozitif HCC'lerin daha büyük bir tümör boyutuna, daha yüksek portal ven invazyonu sıklığına ve intrahepatik metastaza, yüksek Ki-67 proliferasyon indeksine ve daha düşük oranda sağ kalıma sahip olduğu görülmüştür. Bu nedenle, doku-AFP-pozitif HCC'lerin, AFP-negatif ve PIVKA-II-pozitif olan HCC'lerden biyolojik olarak daha malign olabileceği düşünülmüştür (10). Bizim çalışmamızda PIVKA-II kullanılmamıştır. AFP ekspresyonu sadece 1 olguda tek başına pozitif saptanmış olup HepPar-1 ve GPC-3 ile birlikte bakıldığında 27 olguda ikili

veya üçlü pozitiflik şeklinde eşlik ettiği görülmüştür. AFP'nin tek başına pozitifliğine göre HepPar-1 ve GPC-3 ile birlikte kullanımıyla tanılabilir yararlılığının arttığı göze çarpmaktadır.

Li ve ark.nın yaptığı çalışmanın amacı AFP negatif hepatit B ile ilişkili HCC'li hastalarda GPC-3'ün tanılabilir değerini değerlendirmektir. 426 opere olmuş ve 179 iğne biyopsisi alınmış hepatit B ile ilişkili HCC hastalarının karaciğer dokusunda GPC-3 ekspresyonu immünohistokimyasal olarak test edilmiştir. Aynı zamanda serum GPC-3 ve AFP değerleri de ölçülmüştür. Opere HCC numuneleri arasında GPC-3 ekspresyonunun %80'i pozitifken, ancak parakarsinomatöz ve sirotik nodüllerde negatif olarak tespit edilmiştir. Bu hastalardan, GPC-3 ekspresyonu iyi diferansiye HCC'lerde %81,2 (147/181), orta diferansiye HCC'lerde %81,1 (86/106), kötü diferansiye HCC'lerde %77,7 (108/139) oranında pozitif olarak izlenmiştir. Biyopsi dokularında GPC-3 pozitif ekspresyonu %74,9'dur. Opere dokularda ve iğne biyopsisi örnekleri arasında GPC-3 ekspresyon farkı görülmemiştir. GPC-3 ekspresyonu serum AFP negatif olan hastalarda %77,4 (328/424) ve AFP'si 400 µg/L'ye eşit ya da daha yüksek olan hastaların %81,2'sinde (147/181) saptanmıştır. AFP'nin sensitivitesi %25,4'tür. Bu çalışmada serum GPC-3 seviyesi, serum AFP negatif hastaların %48,8'inde pozitif olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma ile GPC-3'ün yüksek ve spesifik ekspresyonunun HCC dokusunda tanılabilir bir belirteç olduğu ve AFP negatif HCC ve sirotik nodüller arasında ayırıcı tanıda yardımcı olabileceği doğrulanmıştır (19). Çalışmamızda serum AFP düzeylerine bakılmaksızın AFP ve GPC-3 sonuçlarına bakıldığında; AFP negatif 24 olguda GPC-3 pozitif, AFP pozitif 23 olguda GPC-3 pozitif saptanmış olup 24 olguda GPC-3'ün AFP'ye tanılabilir açıdan yardımcı olduğu sonucuna ulaşılabılır.

SONUÇ

Karaciğer lezyonlarının tanısı patolojinin zor alanlarından birisidir, histopatolojik ve sitolojik özelliklere ne kadar dikkat edilse de günümüzde kesin tanıya varabilmek için yardımcı araçlara ihtiyaç duyulmaktadır. İmmünohistokimya; bu konuda kullanılan, en hızlı sonuç veren ve en fazla öneme sahip yöntemlerden birisidir. Çalışmamızın sonucunda hali hazırda günlük rutinde kullanılan bazı immünohistokimyasal belirteçlerin tanımlamalarda yardımcı olabileceği görülmektedir.

Bu çalışmada; HCC tanısı almış olan hastalarda literatüre göre HepPar-1 ekspresyonunun GPC-3'e kıyasla daha fazla oranda olduğu görülmektedir. HCC'lerin AFP ürettiği bilinen bir veridir. Bazı çalışmalarda AFP, HCC olgularının tamamında negatif olmasına rağmen çalışmamızda %28 oranında pozitif ekspresyon göstermiştir. Nüks ya da hastalısız sağ kalım oranlarının dahil edilmemesi çalışmanın limitasyonlarından biridir. Diğer bir limitasyon AFP uygulanan örnek

sayısının düşük olmasıdır. Tümör heterojenitesi göz önüne alındığında iğne biyopsi materyallerinde elde edilen negatif immünohistokimyasal sonuçların tümörün tamamını temsil etmiyor olabileceğinin, pozitif sonuçların da ekstrahepatik bir tümörü kesin ekarte ettirmeyeceğinin akılda tutulması önem arz etmektedir. Ayrıca tümörün histolojik derecesinin yüksek ya da düşük olması ile belirteçlerin değişkenlik gösterebileceği de bilinmektedir. Bu nedenle HCC tanısına ulaşırken ve metastatik bir tümörden ayırt etmede tek bir belirteç yerine mümkün olduğunca panel uygulanması ve immünohistokimyasal sonuçların morfolojik, klinik, radyolojik ve serolojik bulgularla birlikte bütün olarak değerlendirilmesi efektif yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Bu çalışma ile HepPar-1, GPC-3 ve AFP'nin tek başına, ikisi ve üçü birlikte pozitiflikleri karşılaştırılmıştır; AFP'nin tek başına ya da antikor paneli içerisinde kullanımının HCC tanısında yeterince efektif olmadığı, ancak bunun aksine HepPar-1 ve GPC-3 ekspresyonlarının HCC için tanısal açıdan daha değerli belirteçler olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Çalışmamız HCC'nin tanısında ve metastatik tümörlerden ayırımında antikor paneli içinde öncelikle GPC-3 ve HepPar-1'in birlikte yer alması gerektiğini göstermektedir.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.


Sorumlu Yazar: Naile Kökbudak, Konya Numune Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Konya, Türkiye
e-mail: naileyaldiz@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Pour AM, Masir N, Rose IM, et al. Glypican-3 is useful but not superior to HepPar-1 in differentiating hepatocellular carcinoma from other liver tumours. *Malaysian J Pathol* 2016; 38(3):229-33.
2. Dilani L, Valeria AW, Reiko W, et al. WHO Classification of Tumors, Digestive System Tumours, 5th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2019; 229-39.
3. Chen D, Li Z, Song Q, et al. Clinicopathological features and differential diagnosis of hepatocellular carcinoma in extrahepatic metastases. *Medicine* 2018;97(50):1-7.
4. Bhattacharya JB, Jain SL, Devi S, et al. The Role of Immunocytochemical Markers to Differentiate Primary from Secondary Neoplastic Hepatic Masses: A Diagnostic Challenge on Cytology. *Turk Patoloji Derg* 2021;37:196-202.
5. Atta IS. Efficacy of expressions of Arg-1, Hep Par-1, and CK19 in the diagnosis of the primary hepatocellular carcinoma subtypes and exclusion of the metastases. *Histol Histopathol* 2021;18-361.
6. Chen I, Ariizumi S, Nakano M, et al. Positive glypican-3 expression in early hepatocellular carcinoma predicts recurrence after hepatectomy. *J Gastroenterol* 2014;49:117-25.
7. Ibrahim TR, Abdel-Raouf SM, et al. Immunohistochemical Study of Glypican-3 and HepPar-1 in Differentiating Hepatocellular Carcinoma from Metastatic Carcinomas in FNA of the Liver. *Pathol Oncol Res* 2015;21:379-87.
8. Fujiwara M, Kwok S, Yano H, et al. Arginase-1 is a more sensitive marker of hepatic differentiation than HepPar-1 and glypican-3 in fine-needle aspiration biopsies. *Cancer Cytopathology* 2012;120(4):230-7.
9. Fujioka M, Nakashima Y, Nakashima O, et al. Immunohistologic Study on the Expressions of alpha-Fetoprotein and Protein Induced by Vitamin K Absence Antagonist II in Surgically Resected Small Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2001;34(6):1128-34.
10. Wang XY, Degos F, Dubois S, et al. Glypican-3 expression in hepatocellular tumors: Diagnostic value for preneoplastic lesions and hepatocellular carcinomas. *Hum Pathol* 2006;37:1435-41.
11. Shirakawa H, Suzuki H, Shimomura M, et al. Glypican-3 expression is correlated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2009;100:1403-7.
12. Morford LA, Davis C, Jin L, et al. The oncofetal gene glypican 3 is regulated in the postnatal liver by zinc fingers and homeo boxes 2 and in the regenerating liver by alpha-fetoprotein regulator 2. *Hepatology* 2007;46:1541-7.
13. Ligato S, Mandich D, Richard W, et al. Utility of glypican-3 in differentiating hepatocellular carcinoma from other primary and metastatic lesions in FNA of the liver: An immunocytochemical study. *Mod Pathol* 2008;21:626-31.
14. Kandil D, Cooper K, et al. Glypican-3 a novel diagnostic marker for hepatocellular carcinoma and more. *Adv Anat Pathol* 2009;16:125-9.
15. Yamauchi N, Watanabe A, Hishinuma M, et al. The glypican 3 oncofetal protein is a promising diagnostic marker for hepatocellular carcinoma. *Mod Pathol* 2005;18:1591-8.
16. Anatelli F, Chuang S, Yang X, et al. Value of glypican 3 immunostaining in the diagnosis of hepatocellular carcinoma on needle biopsy. *Am J Clin Pathol* 2008;130:219-23.
17. Shiran MS, Isa MR, Sherina MS, et al. The utility of hepatocyte paraffin-1 antibody in the immunohistochemical distinction of hepatocellular carcinoma from cholangiocarcinoma and metastatic carcinoma. *Malays J Pathol* 2006;28(2):87-92.
18. Timek DT, Shi J, Liu H, et al. Arginase-1, HepPar-1 and Glypican-3 are the most effective panel of markers in differentiating hepatocellular carcinoma from metastatic tumor on fine needle aspiration specimens. *Am J Clin Pathol* 2012;138:203-10.
19. Li B, Liu H, Shang HW, et al. Diagnostic value of glypican-3 in alpha-feto protein negative hepatocellular carcinoma patients. *African Health Sciences* 2013;13(3):703-9.

Radyoterapi ve İmmün Kontrol Noktası İnhibitörlerinin Birlikte Kullanımı

Combining Radiotherapy and Immune Checkpoint Inhibitors

 Sevim Özdemir¹

¹Kartal Doktor Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Radyasyon Onkoloji Departmanı, İstanbul,Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:
Geliş Tarihi/Recived: 25 Haziran 2021
Kabul Tarihi/Accepted: 17 Kasım 2021
Yayın Tarihi/Published Online:
23 Aralık 2021

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:
Sevim Özdemir,
Kartal Doktor Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi,
Radyasyon Onkoloji Departmanı,
İstanbul, Türkiye

e mail: drsozdemir@yahoo.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbiri, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Radyoterapi (RT) kanser tedavisinde standart tedavi yaklaşımının bir bileşenidir. Radyasyonun DNA ile doğrudan etkileşim yoluyla veya serbest radikaller üzerinden kanser hücrelerini öldürdüğü bilinmektedir. Günümüzde buna ek olarak radyoterapinin tümör antijen salınımını artırarak ve T hücre infiltrasyonunu indükleyerek anti-tümör immün cevabı arttırdığını biliyoruz. Böylece RT, tümör hücrelerine karşı vücutta oluşturduğu immün cevap ile 'abskopal etki' olarak tanımlanan sistemik bir etki oluşturabilmektedir. Benzer şekilde immün kontrol noktası inhibitörleri de daha etkili bir anti-tümör cevabı sağlamaktadır. Radyoterapi ve immün kontrol noktası inhibitörlerinin birlikte kullanımının tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi ve nükslerin azaltılmasında ümit verici olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, kombine tedavide RT dozu, fraksiyonasyonu ve immunoterapi-radyoterapi sıralama konuları hala netlik kazanmamıştır. Bu derlemede RT ve immünoterapinin sinerjistik etkisi bunun sonucu olarak kombinasyon tedavisinin abskopal etkisi, ayrıca RT ile immünoterapi kombinasyonunda optimum zamanlama, etkin RT dozu ve fraksiyonasyonu çeşitli yayınlar aracılığıyla anlatılacaktır.

Anahtar Kelimeler: İmmünoterapi, radyoterapi, kontrol noktası inhibisyonu, abskopal etki.

ABSTRACT

Radiotherapy is a component of standard care in cancer treatment. It was conventionally known that radiation kills cancer cells through direct interaction with DNA or via the production of free radicals. Currently, we know that radiotherapy enhances anti-tumor immune responses by increasing tumor antigen release and inducing T cell infiltration. Thus, RT can create a systemic effect defined as 'abscopal effect' with the immune response it creates against tumor cells. Similarly, immune check point inhibitors provide the induction of more effective anti-tumor immunity. Combining radiation and immunotherapy has been shown to be promising in improving treatment outcomes and reducing relapses by overcoming tumor immune tolerance. However, optimal use of combined therapy in terms of RT dose and fractionation, and immunotherapy-radiotherapy sequence is still unclear. In this review, the synergistic effect of RT and immunotherapy and the abscopal effect of combination therapy are described with review of various publications. Besides this, the optimum sequencing, effective RT dose and fractionation in the combination of RT with immune therapy were summarized.

Key words: Immunotherapy, radiotherapy, check point inhibition, abscopal effect.



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Özdemir S. Radyoterapi ve İmmün Kontrol Noktası İnhibitörlerinin Birlikte Kullanımı. Mev Med Sci. 2021;1(3): 95-100

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin çeşitli kanser tedavilerindeki başarısı, immünoterapinin temelini oluşturur. İmmün kontrol noktası inhibitörleri, efektör T hücrelerini aktive ederek antitümör immün cevabı arttırmaktadır. Özellikle lokal ileri ve metastatik malignitelerde immünoterapi uygulamalarına yönelik klinik çalışmalar devam etmektedir.

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin immünoterapide kullanılmaya başlanması ilk olarak, Leach ve ark.'nın T hücrelerinin disinhibisyonunu indüklemek ve antitümör immün cevabı ortaya çıkarmak için sitotoksik T-lenfosit antijeni 4'ü (CTLA-4) hedeflemesi ile başlamıştır (1). Yazarlar çalışmaları sonucunda CTLA-4 blokajının, tümör hücrelerine karşı immün cevabı güçlendirdiğini gözlemlemiştir. Sonrasında CTLA-4 blokajının anti-tümör etkisi, bir dizi prelinik ve klinik çalışmada gösterilmiştir (2). Anti-CTLA-4 kullanımı ile metastatik melanomlu hastalarda sağkalımın iyileştirildiği gösterilmiştir. Ayrıca anti-CTLA-4 immünoterapisi renal hücreli karsinom, yumurtalık kanseri ve prostat kanseri tedavisinde de kullanılmaktadır (3-5). CTLA-4, T hücresi aktivasyonunu azaltan majör negatif immün modülatör reseptörlerden biri olarak kabul edilmiştir. CTLA-4'ü bloke etmek, anti-tümör immün yanıtı arttırmak için umut verici bir immünoterapötik yöntemdir.

Anti-CTLA-4 tedavisinin başarısını takiben tümör immünoterapisi için başka bir hedef olarak diğer bir ko-inhibitör molekül olan programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1) ve programlanmış hücre ölümü ligandı (PD-L1) blokajı ortaya çıkmıştır. Anti-PD-1/PD-L1 monoklonal antikoları ile küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), melanom ve böbrek kanseri tedavisinde umut verici sonuçlar gösterilmiştir (6). PD-1, T hücrelerinin, NK ve DC hücrelerinin plazma membranında eksprese olur. Tümör hücreleri, PD-L1'in ekspresyonunu düzenler. PD-L1 ile PD-1 ligasyonu esas olarak T hücresi apoptozunu ve aktive edilmiş T hücrelerinin ortadan kaldırılmasını uyarır. Sonuç olarak, tümör hücreleri T hücresi tarafından tanınmaktan ve yok edilmekten korunur.

Günümüzde özellikle ileri evre melanom, KHDAK, baş ve boyun kanseri ve ürotelyal kanserler olmak üzere immünoterapi çoğu kanserin tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak tüm bunların yanında, hastaların çoğunda tek başına immünoterapi ile yeterli tedavi yanıtı alınamamaktadır. Bu nedenle immün denetim noktası inhibitörlerine immünomodülatör farklı bir tedavi eklenmesinin, tümör yanıtını iyileştirmek için iyi bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür. Bu durumda radyoterapi (RT) bir kombinasyon tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

RT tüm kanserlerin yaklaşık %50'sinde gereküratif gerekse palyatif olarak tedavilerinin bir bölümünde yer almaktadır (7). İyonlaştırıcı radyasyonun ana mekanizmasının tümör hücresi ölümüne yol açan DNA hasarı olduğu kabul edilmektedir.

Hücre ölümü mitotik katastrofi, apoptoz, sessizleşme ya da otofaji mekanizmalarından biriyle gerçekleşebilir. RT ayrıca antitümör immün cevabı ortaya çıkarabilir. Antitümör immün cevap, ışınlanmış tümör hücresi ölümü ve tümör antijenlerinin salınmasıyla antijenlerin tümörden T hücrelerine sunulması yoluyla indüklenebilir.

RT ile indüklenen T hücrelerinin lokal tümör kontrolündeki rolü, 30 yıl önce bir murin fibrosarkom modelinde gösterilmiştir. T hücresi eksikliği olan farelerle karşılaştırıldığında, tümörlerin %50'sini kontrol etmek için gereken radyasyon dozu, immünokompetan farelerde çok daha düşük olarak saptanmıştır. Ayrıca, immünokompetan farelerde metastaz oranı daha düşüktür (8). Ayrıca RT'nin immün aracılı antitümör etkisi, tedavi edilen alanın dışında kalan, metastatik tümörlerin regresyonunu da tetikleyebilir. Bu etki abskopal etki olarak adlandırılmaktadır. Abskopal etki ilk olarak 1953 yılında Mole tarafından tanımlanmıştır (9). Kanser immünoterapisinin gelişmesiyle birlikte, RT'nin abskopal etkisi daha önemli hale gelmiştir. Bu nedenle RT kanser immünoterapisinde ideal bir adjuvan olmuştur.

Oligometastatik hastalıkta metastaz ve primer tümöre yönelik tedaviler ile sağkalımda gelişmeler olduğu prospektif randomize çalışmalar ile gösterilmiştir (10,11). İmmün kontrol noktası inhibisyonu, sistemik immün yanıtı arttırdığı için metastatik hastalığın tedavisinde önemlidir (12). Radyoterapi immünoterapötik yanıtı iyileştireceğinden metastazlı hastalarda immünoterapiye radyoterapinin eklenmesi de önemlidir (13).

Bu derlemede RT ve immünoterapinin sinerjistik etkisi bunun sonucu olarak kombinasyon tedavisinin abskopal etkisi, ayrıca RT ile immünoterapi kombinasyonunda optimum zamanlama, etkin RT dozu ve fraksiyonasyon çeşitli yayınlar aracılığıyla anlatılacaktır.

Klinik ve Araştırma Sonuçları

Radyoterapinin immün Sistem üzerindeki Etkileri

Klasik bilgi, radyasyonun DNA ile doğrudan etkileşim veya serbest radikaller yoluyla kanser hücrelerini öldürdüğüdür. Günümüzde iyonize radyasyonun immünomodülatör etkilerinden söz edilmektedir. Radyoterapi doza bağlı olarak anti-tümör immün cevabı arttırmaktadır. Konvansiyonel (1.8-2 Gy/fraksiyon) RT dozlarında; düzenleyici T hücrelerinin infiltrasyonu, inflamatuvar sitokinler tarafından PD-L1 indüksiyonunun aktive edilmesiyle immünosüpresif etkiler baskınken stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) gibi hipofraksiyone (3~20 Gy/fraksiyon) rejimlerde sıklıkla immünomodülatör etkiler gözlenir.

RT, immünojenik hücre ölümü adı verilen spesifik bir fonksiyonel hücre apoptozunu tetikleyebilir ve antijene özgü adaptif bağışıklığı uyabilir. İmmün hücre ölümü; ışınlanan tümör hücresinden tümör antijenleri salınımı, tümör kaynaklı antijenlerin antijen sunan hücreler (APC) tarafından

T hücrelerine sunumu ve efektör T hücrelerinin lenf düğümlerinden uzak tümör bölgelerine göçü dahil anti-tümör immün yanıtları indükler (14). Radyoterapi, antijen sunan hücrelerin, CD8(+) sitotoksik T lenfositlerin ve makrofajların yanı sıra bu bağışıklık hücrelerini ışınlanmış mikro çevreye çeken kemokinler, sitokinler ve yapışma moleküllerinin aktivasyonu yoluyla antitümör cevabı desteklemektedir. Radyasyona bağlı inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımı tümör infiltrasyonunu arttırmaktadır (15). Ayrıca RT, dendritik hücrelerin (DC) olgunlaşmasını indükleyebilir ve lenf nodlarına göçlerini kolaylaştırabilir. DC'ler, tümör antijenlerinin sunumunda önemlidir.

İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri ve Radyasyon Sinerjisi

T hücrelerinin aktivasyonu, T hücresi reseptörü (TCR) ile bir majör doku-uygunluk kompleksi (MHC) ile APC'ler arasında bir etkileşimi gerektirir. PD-1 / PD-L1 blokajı ve RT kombinasyonu, RT'nin sistemik anti-tümör yanıtını artırır. Radyoterapi ve immünoterapötik ajanların entegrasyonu, mikrometastatik özellikle oligometastatik hastalıkta önemlidir. Klinik veriler immün kontrol noktası inhibitörlerinin radyoterapinin lokal etkilerini artırabileceğini düşündürmektedir. PACIFIC çalışması ile metastatik olmayan, inoperabl evre 3 KHDAK'li hastalarda definitif kemoradyoterapi sonrası durvalumab eklenmesiyle medyan progresyonsuz sağkalımda (p=0,005) ve 2 yıllık genel sağkalımda (p=0,005) iyileşme gösterilmiştir (16).

KEYNOTE-001 çalışması, metastatik KHDAK'inde pembrolizumab monoterapisinin daha önce radyoterapi almamış hastalara kıyasla radyoterapi almış hastalarda kalıcı antitümör aktivitesi ve 5 yıllık yüksek OS oranları sağladığını göstermiştir (17). Radyoterapi ve ipilimumab ile tedavi edilen, metastatik, kastrasyona dirençli prostat kanseri olan hastalarla yapılan faz 3 başka bir çalışmada bununla benzer bulgular gözlemlenmiştir (18). Çalışmada kemik metastazı olan hastalarda radyoterapiye ipilimumab eklenen grupta genel sağkalım, plesebo eklenen gruba göre daha iyi bulunmuştur (p=0,005).

Grimaldi ve ark. metastatik melanom tanısıyla ipilimumab ve ardından RT ile tedavi ettikleri 21 hastanın 9'unda kısmi yanıt ve 2'sinde stabil hastalık olmak üzere 11'inde abskopal etki bildirmişlerdir. Medyan genel sağkalım abskopal etki gözlenen hastalarda 22.4 ay iken gözlenmeyen hastalarda 8.3 ay olarak bulunmuştur (19). Benzer şekilde, eş zamanlı RT ile ipilimumab alan ileri evre melanom hastalarını içeren başka bir retrospektif analizde, RT alan grupta önemli ölçüde artmış medyan genel sağkalım ve tam yanıt oranları gözlenmiştir (20).

Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalarda ipilimumab ve tek fraksiyonlu 8 Gy RT ile ipilimumab monoterapisinin karşılaştırıldığı faz I / II çalışmada

kombinasyon tedavisi alan 10 hastadan birinde kısmi yanıt ve 6'sında stabil hastalık gözlemlenmiştir (21). Ayrıca klinik bir faz III çalışmada Kwon ve ark. kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalarda ipilimumab ve RT ile kombinasyon tedavisinin faydasını araştırmıştır. İpilimumab ile prostata özgü antijen konsantrasyonunda bir azalma ve progresyonsuz sağkalımda bir artış gözlenmiştir. Ancak ipilimumab ve plasebo grupları arasında medyan sağkalım açısından fark saptanmamıştır (22). Benzer şekilde, Aboudaram ve ark. metastatik melanom tanılı ve PD-1 immün kontrol noktası inhibitörleri ile eşzamanlı RT alan veya almayan 59 hastada yanıt ve genel sağkalım oranlarını karşılaştırmıştır. 17 hasta 10 fraksiyonda ortalama 30 Gy dozda palyatif RT almıştır. Medyan 10 aylık takip süresince, tam ve kısmi yanıt oranları, ışınlanmış grupta, ışınlanmamış gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Abskopal etki tam yanıt veren 1 hastada gözlenmiştir. RT grubunda RT almayan gruba göre 6 aylık hastaliksız sağkalım ve OS oranları artmıştır (23). Başka bir faz I klinik çalışmada Twyman-Saint ve ark. multipl metastazları olan melanomlu 22 hastanın tek bir lezyonuna hipofraksiyone radyoterapi sonrası dört siklus ipilimumab uygulamışlardır (24). Işınlanmayan lezyonlar değerlendirildiğinde, %18'inde stabil hastalık, %18'inde kısmi yanıt ve %64'ünde ileri hastalık vardır. Tüm bu bulgular, oligometastatik hastalıkta immünoterapi-radyoterapi kombinasyonunun antitümör yanıtı güçlendirdiğini göstermektedir. Ancak immünoterapi ve radyasyon birlikte kullanımı için; optimal radyasyon dozu ve fraksiyonasyon şemalarının belirlenmesinde hala belirsizlik söz konusudur.

Doz ve Fraksiyonasyon

Radyasyon ve immünoterapi birlikte kullanımında optimal dozun ve fraksiyonasyonun nasıl olacağı konusu hala cevap aranmakta olan bir sorudur. Farklı radyasyon dozu ve fraksiyonasyonu, radyasyonun bağışıklık sistemi üzerinde farklı etkilere yol açmaktadır. Konvansiyonel fraksiyonasyon ile tekrarlanan günlük ışınlama, göç eden lenfositleri öldürebilir. Buna rağmen tek 12 Gy RT'nin CD8+ T hücreleri ve NK hücreleri gibi ortamdaki immünefektör hücreleri tüketmediği gösterilmiştir (25). Murin kolon ve meme kanseri modellerini içeren prelinik bir çalışmada, 3x8 Gy ve 5x6 Gy RT protokollerinin, anti-CTLA-4 ile kombine edildiğinde immün aracılı abskopal etkileri indüklemeye 20 Gy'lik tek ablatif dozdan daha etkili olduğunu gösterilmiştir (26). Başka bir prelinik murin melanom modelinde, Schaeve ve ark. 7.5Gy/fraksiyon'luk radyasyon dozları ile fraksiyone tedavinin en iyi tümör kontrolünü ve anti-tümör immün yanıtı oluşturduğunu bulmuşlardır (27). Vanpouille-Box ve ark. fraksiyon başına 10-12 Gy'nin üzerindeki bir radyasyon dozunun, DNA nükleaz Trex 1'in stimülasyonu nedeniyle kanser hücrelerinin immünojenitesini azaltabildiğini bulmuşlardır (28). Bu deneyimlere dayanarak, immünoterapi

ve hipofraksiyone RT'nin sistemik antitümör etkisini değerlendiren birçok klinik çalışma tasarlanmıştır. Bu çalışmaların bazılarında tatmin edici sonuçlar alınmış ve abskopal etkilerin ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Formenti ve arkadaşları, metastatik KHDAK'li hastalarda hipofraksiyone radyasyondan sonra abskopal yanıtın daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Genel sağkalım, yanıt vermeyenlere kıyasla yanıt veren hastalarda 3 yılda daha iyi bulunmuştur ($p < 0,001$) (29). Bir Faz II çalışmada, birinci basamak tedavide başarısız olan metastatik KHDAK'li hastalar için subablatif radyasyon dozu kullanılmıştır. Bir grup tek başına pembrolizumab alırken, diğer grup pembrolizumabdan önce metastatik lezyona günde 8 Gy'den üç fraksiyonda toplam 24 Gy RT almıştır. Kombine tedavi kolunda hastaların %41'i objektif bir yanıt elde ederken, tek başına pembrolizumab kolunda yanıt oranı %19 saptanmıştır. Medyan progresyonsuz sağkalım sırasıyla 6.4 aya karşı 1.8 ay olarak bulunmuştur (30). Bu klinik sonuçlar, pembrolizumabın hipofraksiyone radyoterapi ile kombine edildiğinde daha fazla etkinliğin gözlemlendiğini göstermektedir. Ablatif yüksek doz RT, konvansiyonel RT ile karşılaştırıldığında anti-tümör cevabı arttırmada daha iyi bir tedavi protokolü olarak kabul edilmiştir. Preklinik çalışmalardan elde edilen veriler, ayrıca çoğu klinik çalışma hipofraksiyone radyoterapi ile olan uygulamaları içermektedir. Ancak henüz bu konuda standart uygulama kabul edilmemiştir.

RT ve İmmünoterapi Kombinasyonu için Uygun Sıralama

Daha fazla etkililik için araştırılan bir diğer parametre de immünoterapi ve radyasyonun zamanlamasıdır. İmmün kontrol noktası inhibitörleri ile RT uygulaması için optimal sıralama belirsizdir. İmmünoterapi RT ile birlikte mi yoksa sırayla mı verilmelidir? Sırayla verilecekse hangi sıralama olmalıdır? Bu soruların cevapları kombinasyon tedavisinin antitümör yanıtını önemli ölçüde etkileyebilir. Literatüre baktığımızda preklinik veriler, anti-CTLA-4'ün radyasyonla birlikte eş zamanlı olarak verilmesinin kontrol noktası blokajı nedeniyle en fazla tümör tedavi etkinliğini sağladığını göstermiştir.

Radyasyon, CD8 + T hücresi sunumunu sağlayan Treg'leri yok eder (31). Dovedietve ark.fare kolon karsinomu modellerinde RT'nin 1. gününde, RT'nin 5. gününde veya RT'nin tamamlanmasından 7 gün sonra anti-PD-L1'in 2 Gy x 5 fraksiyonla uygulanmasını içeren üç farklı şemayı değerlendirmişlerdir. Radyoterapinin gerek 1. günü veya gerekse 5. gününde immünoterapi eklenmesiyle RT sonrası eklenmesine göre genel sağkalımda artış elde edilmiştir. RT ile eşzamanlı olan iki şema değerlendirildiğinde aralarında genel sağkalım açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (32). Başka bir çalışmada, Dewan ve ark. bir murin meme modelinde anti-CTLA-4'ün RT'den 2 gün önce veya RT gününde uygulanmasının, RT'den 2 gün sonra uygulamaya kıyasla daha

iyi bir terapötik etkinliğe sahip olduğunu göstermişlerdir (33). Beyin metastazı olan melanom hastalarının radyocerrahi ile tedavi edildiği çalışmada radyoterapi, immünoterapiden sonraki dört hafta içinde uygulandığında lezyon hacminde daha büyük bir medyan azalma görülmüştür (34). Benzer şekilde, Faz III Pasifik çalışmasının bir analizinde, kemoradyasyonu takiben immünoterapi alan hastalarda durvalumabın daha uzun bir aralığa kıyasla iki hafta içinde verilmesi durumunda progresyonsuz sağkalımı daha fazla iyileştirdiğini göstermiştir (16). Klinik çalışmalar genellikle radyasyon ve immünoterapinin eşzamanlı veya yakın sıralamasını desteklemektedir. Bu konuda daha fazla çalışma yapıldıkça, çeşitli doz ve fraksiyonasyon şemalarının başarısı ve ayrıca kontrol noktası inhibitörleri için optimal sıralama daha net hale gelecektir.

Toksosite

İmmünoterapi ve radyoterapi kombinasyonunun iyi tolere edildiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (16,35). Luke ve ark. sistemik tedavi sonrası SBRT (30 ila 50 Gy arasında değişen dozlar) ve kombine pembrolizumab ile metastatik solid tümörlü 79 hastayı tedavi etmişlerdir. Çalışma sonucunda, RT ve immünoterapi kombinasyonunun, kabul edilebilir bir toksisite profili ile anti-tümör immün tepkisini güçlendirebileceği gösterilmiştir (35). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda derece 3 veya daha yüksek toksisite bildirilmiştir. İpilimumab ile SBRT kombinasyonu uygulanan bir faz I çalışmada, 12 hastada derece 3 veya daha yüksek toksisite gözlenmiştir (36). PACIFIC çalışmasında, durvalumab alan hastaların %29.9'unda ve plasebo alanların %26.1'inde derece 3 veya 4 yan etkiler meydana gelmiştir. Pnömoni en yaygın gözlenen yan etkidir (sırasıyla derece 3 %4.4 ve derece 4 %3.8). Durvalumab alan hastaların toplam %15.4'ü tedaviyi bırakırken, plasebo alan hastaların %9.8'i advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakmıştır (16). Williams ve arkadaşları, kranial metastazı olan melanom hastasında kranial RT sonrası radyasyona bağlı nekroz bildirmişlerdir (37). Başka bir çalışmada, KHDAK'li 2 hastada 60 Gy torasik RT uygulamasından sonra nivolumab kaynaklı radyasyon pnömonisi gelişmiştir (38).

Tüm bunların yanı sıra radyoimmünoterapi alan hastalarda önemli olan başka bir konu da abskopal yanıtları öngörmek için etkin biyobelirteçlerin belirlenmesidir. Çünkü bazen immünoterapi ve RT kombinasyonu ile abskopal etkiler görülmez. Bu nedenle biyobelirteçler, uygun hastaların seçimi ve optimal terapötik yaklaşımların belirlenmesine yardımcı olacaktır. PD-L1 ekspresyonu, lenfosit sayısı, kalretikülün ekspresyonu, tümör mutasyon yükü, kombinasyon tedavilerine yanıtı tahmin etmek için potansiyel belirteçler olarak kullanılabilir (39). Bununla birlikte, radyasyon ve immünoterapinin abskopal etkileri için bu biyobelirteçlerin prediktif rolü henüz tanımlanmamıştır.

SONUÇ

SBRT anti-tümör immunitiyi indüklediğinden immünoterapi için güçlü bir adjuvan olabilir. Günümüzde immünoterapiveradyoterapinin etkinliğinin standart tedavilerle karşılaştıran çalışmalar; az sayıda hasta içeren, retrospektif analizler veya küçük ölçekli prospektif çalışmalardır. Ayrıca bu çalışmalar kullanılan immünoterapilerin, radyasyon dozları ve fraksiyonlarının çeşitliliği nedeniyle radyoterapi ve immünoterapi kombinasyonunu klinik uygulamaya veya tedavi kılavuzlarına dönüştürmek için yeterince güçlü değildir. Bunun yanında elimizdeki verilerle, immün kontrol noktası inhibitörlerinin oligometastatik hastalığı olan hastalarda lokal ve sistemik bağışıklığı artırmak, metastaz ve nüks riskini azaltmak için radyoterapi ile güvenli ve etkin bir şekilde kullanılabileceğini söyleyebiliriz. Ancak RT ve immünoterapi kombinasyonu ile abskopal etkilerin oluşma oranı hala belirsizdir. Bu nedenle kombinasyon tedavisinden fayda görece hastaların belirlenmesi önemlidir. Günümüzde radyoterapi ve immünoterapi kombinasyonu ile oluşan sinerjistik etkiyi araştıran birçok klinik çalışma devam etmektedir. Bunların sonucunda radyoimmünoterapi kombinasyonu için tedavi etkinliğini tahmin etmede abskopal etki, güvenlik, tedavi sıralaması, optimal doz ve fraksiyonasyon şeması ve biyobelirteçlerin belirlenmesi mümkün olabilecektir.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Sevim Özdemir, Kartal Doktor Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Radyasyon Onkoloji Departmanı, İstanbul, Türkiye
e-mail: drsozdemir@yahoo.com



KAYNAKLAR

- Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996;271:1734-6.
- Pedicord VA, Montalvo W, Leiner IM, et al. Single dose of anti-CTLA-4 enhances CD8+ T-cell memory formation, function, and maintenance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:266-71.
- Hodi FS, Mihm MC, Soiffer RJ, et al. Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:4712-7.
- Small EJ, Tchekmedyan NS, Rini BI, et al. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:1810-5.
- Blansfield JA, Beck KE, Tran K, et al. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 blockade can induce autoimmune hypophysitis in patients with metastatic melanoma and renal cancer. *J Immunother* 2005;28:593-8.
- Teng F, Kong L, Meng X, et al. Radiotherapy combined with immune checkpoint blockade immunotherapy: Achievements and challenges. *Cancer Lett* 2015;365:23-9.
- Liu Y, Dong Y, Kong L, et al. Abscopal effect of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors. *Journal of Hematology & Oncology* 2018;11:104.
- Stone HB, Peters LJ, Milas L. Effect of host immune capability on radiocurability and subsequent transplantability of a murine fibrosarcoma. *J Natl Cancer Inst* 1979;63:1229-35.
- Mole RH. Whole body irradiation radiobiology or medicine? *Br J Radiol* 1953;26:234-41.
- Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:446-53.
- Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR, Hernandez M, Lee JJ et al. Local Consolidative Therapy vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol* 2019;37:1558-65.
- Patel SA, Minn AJ. Combination cancer therapy with immune checkpoint blockade: mechanisms and strategies. *Immunity* 2018;48:417-33.
- Weichselbaum RR, Liang H, Deng L, et al. Radiotherapy and immunotherapy: A beneficial liaison? *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:365-79.
- Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. Immunogenic cell death in radiation therapy. *Oncoimmunology* 2013;2:e26536.
- Gupta A, Probst HC, Vuong V, et al. Radiotherapy promotes tumor-specific effector CD8+ T cells via dendritic cell activation. *J Immunol* 2012;189:558-66.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC Investigators. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919-29.
- Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:895-903.
- Fizazi K, Drake CG, Beer TM, et al. Final Analysis of the Ipilimumab Versus Placebo Following Radiotherapy Phase III Trial in Postdocetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Identifies an Excess of Long-term Survivors. *Eur Urol* 2020;78:822-30.
- Grimaldi AM, Simeone E, Giannarelli D, et al. Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy. *Oncoimmunology* 2014;3:e28780.
- Koller KM, Mackley HB, Liu J, et al. Improved survival and complete response rates in patients with advanced melanoma treated with concurrent ipilimumab and radiotherapy versus ipilimumab alone. *Cancer Biol Ther* 2017;18:36-42.
- Slovin SF, Higo CS, Hamid O, et al. Ipilimumab alone or in combination with radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an open-label, multicenter phase I/II study. *Ann Oncol* 2013;24:1813-21.
- Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:700-12.
- Aboudaram A, Modesto A, Chaltiel L, et al. Concurrent radiotherapy for patients with metastatic melanoma and receiving anti-programmed-death 1 therapy: A safe and effective combination. *Melanoma Res* 2017; 27:485-91.
- Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* 2015;520:373-7.
- Siva S, MacManus MP, Martin RF, et al. Abscopal effects of radiation

- therapy: A clinical review for the radiobiologist. *Cancer Lett* 2015;356:82–90.
26. Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin Cancer Res* 2009;15:5379–88.
 27. Schae D, Ratikan JA, Iwamoto KS, McBride WH Maximizing tumor immunity with fractionated radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83:1306–10.
 28. Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. *Nat Commun* 2017;8:15618.
 29. Formenti SC, Rudqvist NP, Golden E, et al. Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade. *Nature Medicine* 2018;24:1845–51.
 30. Theelen W, Peulen H, Lalezari F, et al. Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial *JAMA Oncol* 2019;5:1276–82.
 31. Young KH, Baird JR, Savage T, et al. Optimizing timing of immunotherapy improves control of tumors by hypofractionated radiation therapy. *PLoS One* 2016;11:e0157164.
 32. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res* 2014;74:5458–68.
 33. Qian JM, Yu JB, Kluger HM, et al. Timing and type of immune checkpoint therapy affect the early radiographic response of melanoma brain metastases to stereotactic radiosurgery. *Cancer* 2016;122:3051–8.
 34. Wang Y, Deng W, Li N, et al. Combining immunotherapy and radiotherapy for cancer treatment: current challenges and future directions. *Front Pharmacol* 2018;9:185.
 35. Luke JJ, Lemons JM, Karrison TG, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab and multisite stereotactic body radiotherapy in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2018;36:1611–8.
 36. Tang C, Welsh JW, de Groot P, et al. Ipilimumab with stereotactic ablative radiation therapy: Phase I results and immunologic correlates from peripheral T cells. *Clin Cancer Res* 2017;23:1388–96.
 37. Williams NL, Wuthrick EJ, Kim H, et al. Phase 1 study of ipilimumab combined with whole brain radiation therapy or radiosurgery for melanoma patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:22–30.
 38. Shibaki R, Akamatsu H, Fujimoto M, et al. Nivolumab induced radiation recall pneumonitis after two years of radiotherapy. *Ann Oncol* 2017;28:1404–5.
 39. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443–54.

Lenf Nodu Metastazlı Malign Paragangliom

Malignant Paraganlioma with Lymph Node Metastases

 Aybala Nur Üçgül¹,  Müge Akmansu¹

¹Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Recived: 21 Haziran 2021

Kabul Tarihi/Accepted: 21 Eylül 2021

Yayın Tarihi/Published Online:

23 Aralık 2021

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Aybala Nur Üçgül,
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi,
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
e mail: aybalaturan@gmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbiri, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Paragangliomlar nadir görülen nöral krest kökenli tümörlerdir. En sık karotis bifurkasyonuna yerleşirler. Vakaların %10'u aileseldir. Ailesel paragangliomlar genellikle daha genç yaşta ve bilateral olma eğilimindedir. Paragangliomlar sıklıkla yavaş büyüyen, asemptomatik vakalardır. Semptom gösteren hastalarda boyunda şişlik, disfaji, odinofaji en sık görülen semptomlardır. Karotis paragangliomlarının fizik muayenesinde SCM önünde hassas olmayan kitle görülebilir (fountain bulgusu). Çoğunlukla benign olmakla beraber nadiren metastaz yaparak malignleşebilir. Bu hastalarda multidisipliner yaklaşım çok önemlidir. Temel tedavi seçeneği cerrahi iken metastatik hastalıkta, opere edilemeyen hastalarda veya cerrahi sınırı pozitif olan hastalarda radyoterapi düşünülebilir. Bu yazıda lenf nodu metastazı yapmış ve operasyon sonrası radyoterapi uygulanan iki ayrı karotis paragangliomu olgusu tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Paragangliom, karotis cisim tümörü, lenfatik metastaz, radyoterapi

ABSTRACT

Paragangliomas are rarely seen neural crest-derived tumors. They mostly present in carotid bifurcation. %10 of cases are familial. Familial paragangliomas generally occur at a younger age and bilaterally. Paragangliomas are often slow-growing, asymptomatic cases. In patients with symptoms, swelling of the neck, dysphagia, odynophagia are most common. Physical examination of patients with carotid-based paraganglioma reveals an insensitive mass in front of SCM (fountain sign). Although they are mostly benign, they can become malignant if they make metastasize. Multidisciplinary approach is important in these patients. While the main treatment is surgery, radiotherapy can be applied in metastatic disease, inoperable patients or patients who have positive surgical margins. In this article, 2 different paraganglioma cases with lymph node metastasis are discussed. In both cases, regional radiotherapy was administered after the surgery.

Key words: Paraganglioma, carotid body tumor, lymphatic metastasis, radiotherapy



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Üçgül AN, Akmansu M. Lenf Nodu Metastazlı Malign Paragangliom. Mev Med Sci. 2021;1(3): 101-104

“This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)”

GİRİŞ

Paragangliomalar, feokromasitomanın ekstraadrenal yerleşimli tümörlerine denir. Oldukça nadir görülür. Her yaşta görülebilmekle birlikte en sık 30-50 yaş aralığını etkiler. Paragangliomalar en sık karotis bifurkasyonunda olmak üzere aort gövdesine, vagus sinirine, timpanik sinire, jugulotimpanik bölgeye ve retroperitoneal bölgeye yerleşebilirler. Oldukça benign tümörler olup %15 kadarı malignleşerek lenf bezlerine, karaciğere, kemiklere metastaz yapabilir. Tedavisinde ilk seçenek cerrahidir. Cerrahi olarak rezeke edilemeyen tümörlerde, opere edilmesine rağmen cerrahi sınır pozitif ve metastatik olgularda radyoterapi düşünülebilir (1).

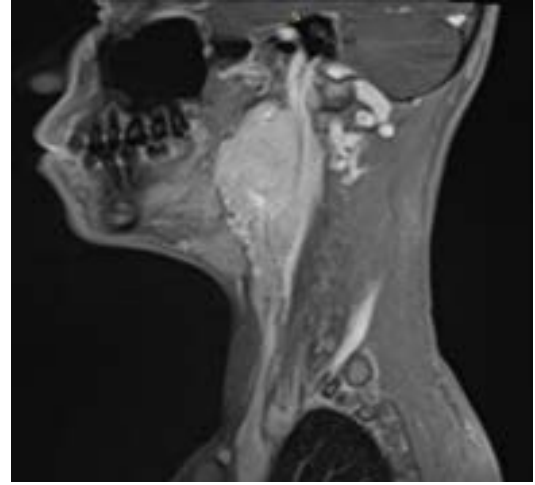
Bu yazıda lenf nodu metastazı yapmış olan 2 adet karotis paragangliomu olgusu literatür eşliğinde gözden geçirildi.

OLGU 1

18 yaşında erkek hasta boyunda şişlik şikayetiyle başvurdu. Yapılan fizik muayenesinde sağ tonsil plika arkasında farinks orta hatta kadar üzeri düzgün mukozayla örtülü, boyutu tam ölçülemeyen kitle lezyonu mevcuttu. Yapılan boyun USG'de sağda ön servikal süperiorda karotis bifurkasyon düzeyinde yaklaşık 60x43 mm belirgin hipervasküler özellikte öncelikle glomus karotikum düşündüren solid lezyon saptandı.

Boyun MR'da boyun sağ üst kesimde karotis bifurkasyonundan başlayıp süperiorda orofarenks süperioruna kadar devamlılık gösteren 7x3.5x5 cm boyutlarında öncelikle paraganglioma düşündüren kitle lezyonu saptandı. (Resim 1-3)

Hastaya daha sonrasında kitle eksizyonu yapıldı. Eksizyon esnasında karotis bifurkasyonu ve dalları üzerinde bir miktar tümör bırakılmak zorunda kalındı. Patolojik olarak

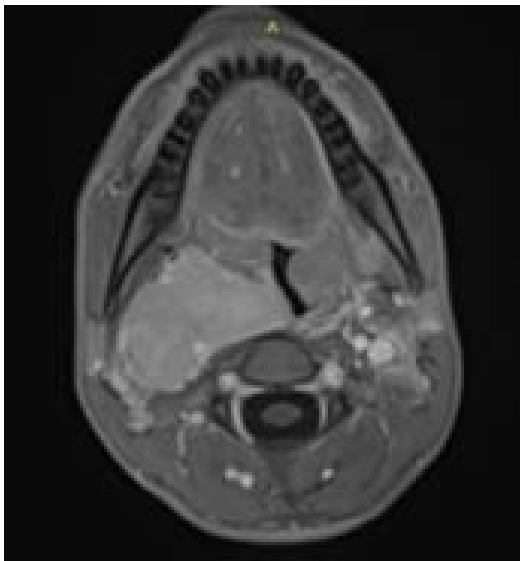


Resim 2. Sagittal MR

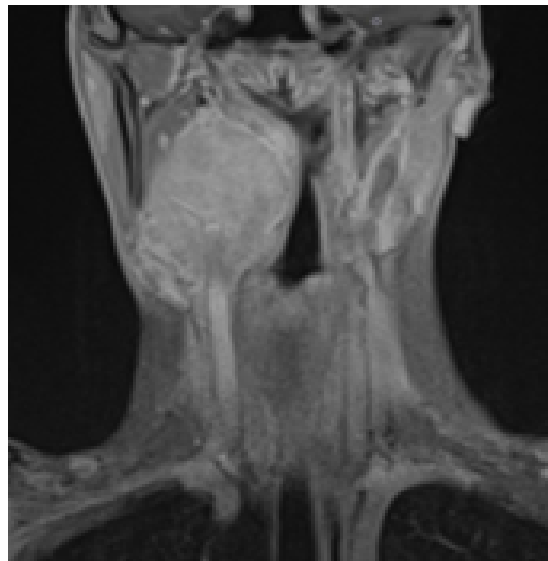
6.5x4x4 cm boyutlarında paraganglioma tanımlandı. Tümör hücrelerinde S-100 proteini, sinaptofizin, kromogranin, CD-56 ile pozitif boyanma izlendi. Kalsitonin, CD-68 ve PanCK ile tümör hücrelerde boyanma izlenmedi. Kitle lateralinde 1 adet 3.6 cm boyutunda, birkaç odak halinde 2mm metastaz içeren, ekstrakapsüler uzanım izlenmeyen metastatik lenf nodu saptandı.

Postoperatif dönemde operasyon lojuna lineer akseleratörde 6 mv foton enerjisi ile toplam 60 Gy IMRT uygulandı. Tedavi esnasında ve sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Radyoterapiye ek herhangi bir kemoterapi uygulanmadı.

Hasta halen kontrolümüzde olup herhangi bir şikayeti



Resim 1. Aksiyel MR



Resim 3. Koronal MR

gelişmedi. En son çekilen MR'da 49x36x25 mm stabil seyreden rezidüsü mevcuttur.

OLGU 2

51 yaşında kadın hasta üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle başvurusunda sol boyunda şişlik saptandı. Çekilen MR'da boyun solunda ana karotid arter bifurkasyon seviyesinde, İCA'yı ve ECA'yı basılandırarak bifurkasyon düzlemine yerleşen, yaklaşık 45*28*30 mm boyutlarında dinamik serilerde tedricen artarak kontrast tutulumu gösteren, difüzyon kısıtlaması gösteren kitle lezyonu izlendi. Ayırıcı tanıda paragangliom düşünüldü. Sonrasında hasta opere edildi, kitle eksize edildi. Patolojisi paragangliom olarak raporlandı. 1 adet metastatik lenf nodu saptandı. Tümör cerrahi sınırla devamlı idi.

Postoperatif dönemde operasyon lojuna lineer akseleratörde 6 mv foton enerjisi ile 60 Gy IMRT uygulandı. Ek kemoterapi düşünülmeydi.

Hastanın radyoterapi yakın zamanda tamamlanmış olup herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Hasta takibe alındı.

TARTIŞMA

Paragangliomlar, sıklıkla baş boyun bölgesinde görülen, yavaş büyüyen vasküler tümörlerdir (1). Oldukça nadir görülüp en sık karotis bifurkasyonuna, aort gövdesine, vagus sinirine, timpanik sinire yerleşir (2). Bu olgu sunumunda karotis bifurkasyonuna yerleşmiş iki adet paragangliom olgusu tartışıldı.

Vakaların %10'unda aile öyküsü mevcuttur. Familial paragangliomlar sıklıkla bilateral, multifokal ve genç yaşta ortaya çıkmaktadır (3). Etiyolojide ailesel geçiş ve kronik hipoksi ön plandadır. Bizim vakalarımızdan birisi genç yaşta olmasına rağmen soy geçmişinde herhangi bir özellik saptanmadı.

Feokromasitomalar sıklıkla katekolamin salgılayan, paragangliomların yalnızca %3-5'i katekolamin sekrete eder (4,5). Fonksiyonel paragangliomlarda katekolamin salınımına bağlı semptomlar görülürken fonksiyone olmayan paragangliomlarda bulunduğu yere göre bası semptomları izlenir. Karotis cismi yerleşimli paragangliomlar genelde semptomsuz, yavaş büyüyen lezyonlar olmakla birlikte semptom verenlerde en sık disfaji, odinofaji, ses kısıklığı gibi karotis damarların ve 10.-12.sinirlerin çevrenmesine bağlı semptomlar görülür (6). Bunların dışında servikal sempatik zincir basısına bağlı Horner sendromu, karotis arter basısına bağlı senkop görülebilir. Ayrıca katekolamin salgılayan paragangliomlarda hipertansiyon, terleme artışı, ishal görülebilir. Bizim vakalarımız yalnızca boyunda şişlik şikayetiyle başvurdu, katekolamin salınımına veya basıya bağlı herhangi bir semptomları yoktu. Katekolamin düzeyleri normaldi.

Karotis cismi yerleşimli paragangliomu olan hastaların fizik muayenesinde genellikle sternokleidomastoid kasının ön kısmında üst boyunda hassas olmayan kitle ele gelir. Bu tümörler tipik olarak horizontalde hareketli olup vertikal düzlemde hareketleri kısıtlıdır (fountain sign). Karotis cisim tümörlerinin teşhis yöntemleri arasında ultrasonografi, teknesyum isotop sintigrafi, bilgisayarlı tomografi, MR görüntüleme, MR anjiyografi ve gerektiğinde konvansiyonel anjiyografi bulunur.

Karotis paragangliom vakalarının büyük çoğunluğu benign karakterli olup %15-17 kadarı malignleşebilir (7). Paragangliomlar için maligniteyi destekleyen kriter paraganglionik dokunun bulunmadığı bölgelerde metastazların bulunmasıdır. Bu metastazlar lenf nodları, böbrekler, akciğer, beyin, pankreas vb organlara olabilir. Bizim iki vakamız da yakınındaki lenf noduna metastaz yapmış durumdaydı. Yapılan çalışmalarda metastatik hastalıkta 5 yıllık sağ kalım oranı %40-85 bulunmuştur (8). Paragangliom tedavisinde multidisipliner yaklaşım uygulanmalıdır. Lokal hastalıkta cerrahi rezeksiyon küratif olabilmekteyken metastatik hastalıkta primer tümörün eksizyonunun genel sağ kalımda ve semptomların azaltılmasında olumlu etkisi bulunmuştur (9). Cerrahinin yanında radyofarmasötik ajanlar (131I-MIBG, 90Y, 177Lu-DOTATATE vb.), kemoterapi, hedefe yönelik ajanlar kullanılabilmektedir (10).

Paragangliom hastalarında radyoterapi seçilmiş vakalarda uygulanabilir. İnoperable hastalarda, rezeke edilmiş ancak cerrahi sınırı pozitif hastalarda, rekürrens ve metastatik paragangliom olgularında radyoterapi cerrahiye ek uygun bir tedavi yöntemidir (11,12). Bu olgu sunumunda yakınındaki lenf noduna metastaz yapmış iki adet paragangliom vakası tartışıldı. Vakaların ikisinin de boyunda şişlik dışında şikayeti yoktu. İki vakada da cerrahi rezeksiyon yapıldı ve ikisinde de cerrahi sınırlar pozitif bırakılmak zorunda kalındı. İkisinde de lenf nodu metastazı mevcuttu. Hem cerrahi sınır pozitifliği hem de lenf nodu metastazının olması sebebiyle postoperatif dönemde iki hastaya da RT uygulandı. İki hasta da şu an şikayetsiz takiptedir.

Sonuç olarak nadir görülen ve nadir metastaz yapan bu tümörlerde yaklaşım mutlaka multidisipliner konseylerde kararlaştırılmalıdır.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.





Sorumlu Yazar: Aybala Nur Üçgül, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Telefon: ,05542361549
e-mail: aybalaturan@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Yüce İ, Çağlı S, Bayram A, et al. Baş-boyun paragangliomları. Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi 2008;18(6):343-8.
2. Pellitteri PK, Rinaldo A, Myssiorek D, et al. Paragangliomas of the head and neck. Oral Oncology 2004;40:563-75.
3. Patetsios P, Gable DR, Garrett WV, et al. Management of carotid body paragangliomas and reviews of 30 year experience. Annals of Vascular Surgery 2002;16(3):331-8.
4. Köhler HF, Carvalho AL, Mattos Granja NV, et al. Surgical treatment of paragangliomas of the carotid bifurcation: results of 36 patients. Head Neck 2004;26:1058-63.
5. Bernard RP. Carotid body tumors. American Journal of Surgery 1992;163:494-6.
6. Baez J, Jagannathan J, Krajewski K, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: Imaging characteristics. Cancer Imaging 2012;12(1):153-62.
7. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, et al. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: Primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. Journal of Clinical Endocrinology Metabolism 2011; 96:717-25.
8. Jimenez C, Rohren E, Habra MA, et al. Current and future treatments for malignant pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. Current Oncology Reports 2013;15:356-71.
9. Roman-Gonzalez A, Zhou S, Ayala-Ramirez M, et al. Impact of surgical resection of the primary tumor on overall survival in patients with metastatic pheochromocytoma or sympathetic paraganglioma. Annals of Surgery 2018; 268:172-8.
10. Corssmit E, Snel M, Kapiteijn E. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: Management options. Current Opinion in Oncology 2020;32(1):20-6.
11. Evenson LJ, Mendenhall WM, Parsons JT, et al. Radiotherapy in the management of chemodectomas of the carotid body and glomus vagale. Head Neck 1998;20:609-13.
12. Zabel A, Milker-Zabel S, Huber P, et al. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy in the management of large chemodectomas of the skull base. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2004;58:1445-50.

Neurofibromatosis-Noonan Syndrome, A Rare Case Report

Nörofibromatozis-Noonan Sendromu, Nadir bir olgu sunumu

 Yeşim Küçükkağnıcı¹,  Beray Selver Eklioglu¹,  Pelin Taşdemir²,  Mehmet Emre Atabek¹

¹Necmettin Erbakan University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, Konya, Turkey

²Necmettin Erbakan University, Faculty of Medicine Department of Genetic, Konya, Turkey

Makale Tarihleri/Article Dates: Geliş Tarihi/Received: 31 Temmuz 2021
Kabul Tarihi/Accepted: 2 Aralık 2021
Yayın Tarihi/Published Online: 23 Aralık 2021

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Yeşim Küçükkağnıcı, Necmettin Erbakan University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, Konya, Turkey
e mail: onenyesim@hotmail.com

Açıklama/Disclosure: None of the authors has a financial interest in any of the products, devices, or drugs mentioned in this article. The research was not sponsored by an outside organization. All authors have agreed to allow full access to the primary data and to allow the journal to review the data if requested.

ÖZET

Nörofibromatozis- Noonan Sendromu, Nörofibromatozis tip 1 ve Noonan Sendromu özelliklerinin birlikte görüldüğü nadir bir hastalıktır. Nörofibromatozis- Noonan Sendromu vakalarının çoğunda NF1 gen mutasyonu tanımlanmaktadır. NF1 ve PTPN11 gen mutasyonlarının birlikteliği çok az vakada gösterilmiş olup, NF1 ya da PTPN11 denova mutasyonlarına dayandırılmaktadır. Literatürde Nörofibromatozis-Noonan Sendromu olgularında, NF1 mutasyonu olmadan, sadece PTPN11 gen mutasyonu olan vaka göremedik. Biz burada PTPN11 geninde mutasyon olan, Nörofibromatozis-Noonan Sendromu klinik özelliklerine sahip 7 yaşında erkek bir vakayı sunduk. PTPN11 geninde 3 adet homozigot missense mutasyon görüldü (g.584G>T, g.794C>T, g.28145G>C). Veritabanında bu mutasyonların hastalığa neden olabileceği, literatürde ise daha önce tespit edilmediği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Nörofibromatozis tip 1, Noonan Sendromu, cafe-au-lait lekeleri, kısa boy, çocuk

ABSTRACT

Neurofibromatosis-Noonan syndrome is a rare disorder which shows the features of both neurofibromatosis type 1 and Noonan syndrome. Mutations in the NF1 gene were identified in majority of Neurofibromatosis-Noonan Syndrome cases. The co-occurrence of NF1 and PTPN11 mutations has been shown in very few studies and has been attributed to a denova mutation either in NF1 or PTPN11. We didn't see PTPN11 gene mutations without NF1 mutations in Neurofibromatosis-Noonan Syndrome patients in the literature. Here, we report a 7-year-old boy who had clinical features of Neurofibromatosis-Noonan Syndrome with a mutation in the PTPN11 gene. He has 3 homozygous missense mutation in PTPN11 gene (g.584G>T, g.794C>T, g.28145G>C). These mutations are shown that the cause of disorder at database but it was not found any manuscript in the literature.

Key words: Neurofibromatosis type 1, Noonan Syndrome, café-au-lait macules, short stature, children



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Küçükkağnıcı Y, Selver Eklioglu B, Taşdemir P, Atabek ME. Neurofibromatosis-Noonan Syndrome, A Rare Case Report. Mev Med Sci. 2021;1(3): 105-107

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

INTRODUCTION

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is relatively common with an incidence of 1 in 3000 live births. Despite the pattern of autosomal dominant inheritance, sporadic cases also may occur. Due to mutations in the NF1 gene, located at chromosome 17q11.2, loss of function becomes in the neurofibromin, leading to the NF1 phenotype (clinical and molecular) (1). Common characteristics include café-au-lait macules, neurofibroma, optic glioma, Lisch nodule and the other system findings.

Noonan syndrome (NS) is an autosomal dominant disorder which is characterised by dysmorphic face (hypertelorism, downslanting palpebral fissures, low set and posteriorly rotated ears, micrognathia), congenital heart defects (pulmonic stenosis), short stature, skeletal anomalies. NS is affecting approximately 1 in 1000– 2500 live births (2). Approximately 50 percent of children with Noonan syndrome have a missense mutation in the Ras signaling pathway, especially PTPN11 gene (protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor-type, 11), located as chromosome 12q24 (3).

Neurofibromatosis-Noonan syndrome (NFNS) is a rare disorder which shows the features of both NF1 (neurofibromatosis 1) and Noonan syndrome (NS). Mutations in the NF1 gene were identified in majority of NFNS cases(4). The co-occurrence of NF1 and PTPN11 mutations has been shown in very few studies and has been attributed to a de novo mutation either in NF1 or PTPN11 gene(5). Here, we report a 7-year-old boy who had clinical features of NFNS with a mutation in the PTPN11 gene.

CASE PRESENTATION

The male patient was admitted to our hospital at the age of 7 year old. He was examined because of his dysmorphic face and café-au-lait macules. He wasn't the product of a consanguineous marriage. He was born via normal vaginal delivery at 38 weeks. He did not have any systemic disorder. Dysmorphic facial features included frontal bossing, high forehead, hypertelorism, epicanthal fold. The patient had 14 café-au-lait macules (>5 mm) and axillary freckling. The biggest spot (4 cm) was on the patient's back. His weight was 21 kg (-1,44 SD), his height was 115,5 cm (-2,17 SD). Growth velocity was < 4 cm/year (< -2 SD). The weight according to height was 102. Bone age was 5 year. Target height was 158,5 cm. The patient's pubertal stage was evaluated as Tanner stage 1. The patient did not have any neurofibroma. The nervous system and cardiovascular examination was completely normal. There was hypermetropia and astigmatism in the ocular examination. There was not Lisch nodules and optic glioma.

Considering short stature and the other signs together, genetic analyses were performed for the patient to investigate

NFNS and the genetic analysis revealed 3 mutation in the PTPN11 gene. No mutation was found in NF1 gene with Fish (Fluorescence in situ hybridization) and MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) analysis.

DISCUSSION

NF-Noonan syndrome (NFNS) (OMIM 601321) is a hybrid syndrome, combining manifestations of neurofibromatosis type 1 and Noonan syndromes, which are separate syndromes (6,7,8). Determining the molecular basis of NFNS has advanced since the identification of NF1 and PTPN11 mutations for NF1 and NS, respectively. NFNS results from diverse mutations at distinct genes. These genes are affecting a common intracellular signal transduction pathway called RAS-MAPK (mitogen-activated protein kinase) pathway. This pathway plays roles in apoptosis, cell proliferation and differentiation. The localization of affected gene in the RAS-MAPK pathway and diversity of the mutations in these genes cause various different phenotypic characteristics and different syndromes. Since these syndromes are associated with the effects on the same pathway, they are called 'RASopathies' or RAS-MAPK syndromes. NFNS is an important RASopathy. Colley et al. and Bahuau et al. documented independent segregation of NF1 and NS traits in two families (9,10). The co-occurrence of NF1 and PTPN11 mutations has been shown in very few studies and has been attributed to a de novo mutation either in NF1 or PTPN11. Bertola et al. reported a patient with NF1 and NS features who carried a heterozygous mutation in both NF1 and PTPN11 (5). Carey et al. and Stevenson et al. reported co-segregation of NS with mild NF1 features with a NF1 mutation (11,12). Baralle et al. revealed NF1 mutations in two of six NFNS patients (13). De Luca et al. demonstrated NF1 mutations in 16 of 17 NFNS patients and excluded PTPN11 mutations in all of them (14). Hüffmeier et al. reported all patients who carried a heterozygous mutation or a heterozygous deletion of one NF1 copy (15). Our patient has 3 homozygous missense mutation in PTPN11 gene (g.584G>T, g.794C>T, g.28145G>C) These mutations are shown that the cause of disorder at database but it was not found any manuscript in the literature. We didn't see PTPN11 gene mutations without NF1 mutations in NFNS patients in the literature. Our patient's parents did not give permission, therefore we could not send genetic analysis from his mother and father. If we study genetic analysis from his parents, the mutations can be clarified in our minds.

Conflict of interest: Authors declare that there is no conflict of interest between the authors of the article.

Financial conflict of interest: Authors declare that they did not receive any financial support in this study.

Corresponding Author: Yeşim Küçükkağnıcı, Department of Pediatric Endocrinology, Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Konya, Turkey
e-mail: onenyesim@hotmail.com

REFERENCES

- Evans DG, Howard E, Giblin C, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(2):327-32.
- Allanson J. The first Noonan syndrome gene: PTPN11, which encodes the protein tyrosine phosphatase SHP-2. *Pediatr Res*. 2002;52(4):471.
- Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, van der Burgt I, Crosby AH, Ion A, Jeffery S, Kalidas K, Patton MA, Kucherlapati RS, Gelb BD. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet*. 2001;29(4):465-8.
- Vurallı D, Gönç D, Gönç N, et al. Growth Hormone Deficiency in a Child with Neurofibromatosis-Noonan Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016 Mar 5;8(1):96-100
- Bertola DR, Pereira AC, Passetti F, et al. Neurofibromatosis-Noonan syndrome: molecular evidence of the concurrence of both disorders in a patient. *Am J Med Genet A* 2005;136:242-5.
- Mendez HMM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1985;21:493-506.
- Kaplan P, Rosenblatt B. A distinctive facial appearance in neurofibromatosis. *Am J Med Genet*. 1985;21(3):463-70.
- Allanson JE, Hall JG, Van Allen MI. Noonan phenotype associated with neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 1985;21:457-62
- Colley A, Donnai D, Evans DGR. Neurofibromatosis/Noonan phenotype: a variable feature of type 1 neurofibromatosis. *Clin Genet*. 1996; 49:59-64.
- Bahuau M, Flintoff W, Assouline B, et al. Exclusion of allelism of Noonan syndrome and neurofibromatosis type 1 in a large family with Noonan syndrome-neurofibromatosis association. *Am J Med Genet*. 1996; 66:347-55.
- Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA*. 1997; 278:51-7.
- Stevenson DA, Viskochil DH, Rope AF et al. Clinical and Molecular Aspects of an Informative Family with Neurofibromatosis Type 1 and Noonan Phenotype. *Clin Genet*. 2006; 69(3): 246-53.
- Baralle D, Kalidas K, Elmslie F et al. Different mutations in the NF1 gene are associated with Neurofibromatosis-Noonan syndrome (NFNS). *Am J Med Genet A*. 2003;119A(1):1-8
- DeLuca A, Bottillo I, Sarkozy A, et al. NF1 gene mutations represent the major molecular event underlying neurofibromatosis-Noonan syndrome. *Am J Hum Genet*. 2005;77:1092-101.
- Hüffmeier U, Zenker M, Hoyer J, et al. A variable combination of features of Noonan syndrome and neurofibromatosis type I are caused by mutations in the NF1 gene. *Am J Med Genet A*. 2006; 140(24):2749-56.